

**UTILIZACIÓN DE CÁPSULAS DE CUMARINA  
DE 200 mg EN PACIENTES AMBULATORIOS  
ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL DE  
CLÍNICAS DE CÓRDOBA, ARGENTINA.**

**Trabajo Final Integrador**  
para obtener el grado de  
**Especialista en Farmacia Hospitalaria.**

**Autor:** Farmacéutica María Cecilia Freytes

**Tutores:** Farm. Esp. FH. M. Emilia Gavelli  
Dra. Elena Vega

**Tribunal evaluador:** Farm. Esp. FH. M. Emilia Gavelli  
Dra. Sonia Uema  
Dra. Mariana Vallejo

**- Córdoba, diciembre de 2018 -**



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Este documento se encuentra disponible en el Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<https://rdu.unc.edu.ar/>



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia y a mi novio, por su apoyo y paciencia durante este camino recorrido. En especial a mis papás, por darme la vida, guiarme y ayudarme a cumplir mis sueños.

A la Facultad de Ciencias Químicas, por haberme otorgado la beca que me permitió realizar mis estudios de especialización.

A los docentes y compañeros con los que compartimos cada fin de semana.

Al personal del Servicio de Archivo y Bioestadística del Hospital Nacional de Clínicas por facilitarme el acceso a las historias clínicas.

A las médicas Funes y Bolcato del Servicio de Flebología y Linfología del Hospital Nacional de Clínicas por proporcionarme bibliografía y estar siempre dispuestas a atender mis consultas.

A mis tutoras Charo y Emi, que me guiaron en esta última etapa.



# ÍNDICE

RESUMEN .....	i
ABSTRACT .....	iii
RESUMEN GRÁFICO .....	v
ABREVIATURAS .....	vii
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN .....	3
Linfedema .....	4
Clasificación y Diagnóstico:.....	5
Tratamiento: .....	7
Cumarina .....	8
Situación de cumarina en Argentina.....	10
Farmacovigilancia:.....	11
Objetivos .....	12
Capítulo 2: MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
Capítulo 3: RESULTADOS .....	21
Capítulo 4: DISCUSIÓN .....	33
Capítulo 5: BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXO 1 .....	47
ANEXO 3 .....	49
ANEXO 4 .....	51
ANEXO 5 .....	52



## RESUMEN

**Introducción:** La cumarina es una benzopirona indicada en el tratamiento del linfedema. Tanto los beneficios observados en la reducción del edema linfático, como sus posibles efectos adversos hepáticos, han generado gran controversia al momento de su indicación.

Cápsulas de cumarina (CC) de 200mg, elaboradas en el Área de Farmacia Central (AFC) del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, han tenido un incremento significativo en los últimos años en su dispensación a pacientes ambulatorios adultos, sin reportes de sospechas de efectos adversos.

El objetivo fue describir el uso de CC 200mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos en el Servicio de Flebología y Linfología (SFL) del hospital durante el año 2016.

**Material y método:** estudio transversal observacional y descriptivo, en el AFC del hospital, a partir de las historias clínicas. Los datos de los pacientes, los tratamientos y la respuesta al tratamiento se registraron en planilla de Microsoft Excel®. Para analizar la seguridad del medicamento, se aplicaron tres algoritmos.

**Resultados:** hubo 58 pacientes con diagnóstico de edema con componente linfático, 49 de sexo femenino y 71 años promedio. El número de consultas promedió  $2,8 \pm 1,6$ . La dosis de cumarina fue de 200 mg/día y la duración del tratamiento fue de  $6 \pm 3,8$  meses. Los tratamientos complementarios más utilizados fueron elastocompresión, cumarina tópica y diosmina/hesperidina oral. Además del tratamiento para el edema, los pacientes utilizaron  $3,2 \pm 1,7$  medicamentos. Hubo buena respuesta al tratamiento en el 71% de los pacientes. Respecto a la seguridad, se encontraron tres pacientes con aumento de enzimas hepáticas y otros dos pacientes con cuadro de hepatitis.

**Conclusiones:** los datos recabados permitieron conocer el uso de CC de 200 mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos por el SFL del HNC durante el año 2016. Se conoció la distribución según el sexo y la edad promedio, y pudo observarse la cantidad y clasificación de la medicación concomitante. Las dosis e intervalos de administración de cumarina fueron homogéneos, mientras que la duración de los tratamientos fue variada. Los resultados obtenidos en efectividad fueron en su mayoría buenos o superiores, pero hubo casos de sospecha de efectos adversos.

*Palabras clave:* 1,2-Benzopironas, cumarinas, linfedema, efectividad, efectos adversos.





## USE OF 200 mg COUMARIN CAPSULES IN ADULTS AMBULATORY PATIENTS OF THE NATIONAL CLINICAL HOSPITAL IN CÓRDOBA, ARGENTINA.

### ABSTRACT

**Introduction:** Coumarin is a benzopyrone prescribed for lymphedema. Both benefits in lymphedema reduction and risk of hepatotoxicity have generated controversy.

Coumarin 200 mg capsules (CC) are made at the Central Pharmacy Area (CPA) in the National Clinical Hospital (NCH). Their dispensing to adult ambulatory patients has increased in the last years without any suspected adverse event reported.

The objective was to describe the use of 200 mg coumarin capsules in adult ambulatory patients who were treated in the Phlebology and Lymphology Service (PLS) at the hospital during 2016.

**Method:** transversal observational descriptive study at the CPA in the hospital. Data were retrieved from the patients' medical records. The patients, treatments and response to treatment details were registered into Microsoft Excel® spreadsheets. Three algorithms were used to analyse the safety of the medicinal product.

**Results:** there were 58 patients with lymphedema, 49 female and 71 years old average. The medical consultations per patient averaged  $2.8 \pm 1.6$ . The prescribed amount of coumarin was 200 mg/day and the duration of treatment was  $6.0 \pm 3.8$  months. The most common complementary treatments used were compression therapy, coumarin topical use and diosmin/hesperidin oral use. Moreover, the lymphedema treatment, patients used  $3.2 \pm 1.7$  medicines. Seventy-one percent patients had good response to treatment. About security, 3 patients had increased hepatic enzyme and 2 patients presented hepatitis.

**Conclusions:** the data collected made possible to know the use of CC 200 mg in adult ambulatory patients who were treated in the PLS at the NCH during 2016. The distribution according to sex and average age of patients was known. The quantity and classification of the concomitant medication was informed. The doses and administration intervals of coumarin were homogeneous, while the duration of the treatments varied. The results obtained in effectiveness were mostly good or superior, but there were adverse effects suspected cases.

*Keywords:* 1,2-Benzopyrones, coumarines, lymphedema, effectiveness, side effects.



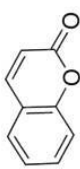
# RESUMEN GRÁFICO

## Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba (Arg)

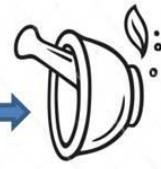
Revisión de historias clínicas

Año 2016  
90 pacientes, 58 con linfedema.



  
Coumarina


→





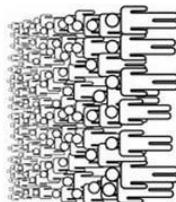
→

Fórmula magistral

→



**Área de Farmacia**

 +  

Pacientes a los que se les dispensó coumarina más de una vez en el año

**Servicio de Flebología y Linfología**

¿Cómo?  
¿Cuánto?

¿Efectivo?

¿Seguro?

- Dosis: 200 mg coumarina/día.
- Duración de tratamiento: 6±3,8 meses.
- Otros: elastocompresión, coumarina tópica, entre otros
- Los registros de la historia clínica indican que en el 71% de los casos la evolución del paciente fue buena o superior.
- 5 pacientes no presentaron mejoría.
- 5 pacientes con problemas hepáticos, 3 con valores de laboratorio alterados.
- 2 pacientes con hepatitis.
- En todos los casos se desconoce la evolución clínica.



## **ABREVIATURAS**

(i): vía inyectable

(o): vía oral

(t): vía tópica

AFC: Área de Farmacia Central

ATC: sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico, Químico

CC: cápsulas de cumarina de 200 mg

CEAP: Clasificación Integral para los Trastornos Venosos Crónicos

CIE 10: Clasificación Internacional de Enfermedades

DLM: drenaje linfático manual

EC: elastocompresión

EPF: enfermedades raras o poco frecuentes

FDA: Food and Drug Administration

HNC: Hospital Nacional de Clínicas

ISL: International Society of Lymphology

LE: edema con componente linfático, linfedema o flebolinfedema

MH: medicamento huérfano

MyV: sistema María y Victorino

RUCAM: método Roussel Uclaf Causality Assessment

SAB: Servicio de Archivo y Bioestadística

SFL: Servicio de Flebología y Linfología

SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilancia

TTV: trastorno trófico venoso

U: úlcera



# Capítulo N° 1: INTRODUCCIÓN





## Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

La prevención y tratamiento de los problemas de salud que afectan a la población requieren, frecuentemente, de la farmacoterapia como una de las principales herramientas. En la actualidad la producción de medicamentos a escala industrial genera una alta cobertura de los requerimientos farmacoterapéuticos de las personas. Sin embargo, existe un número creciente de situaciones que requieren ser atendidas fuera del marco de la producción industrial de medicamentos. Un ejemplo de ello es el caso de las **enfermedades raras o poco frecuentes** (EPF)<sup>1</sup>.

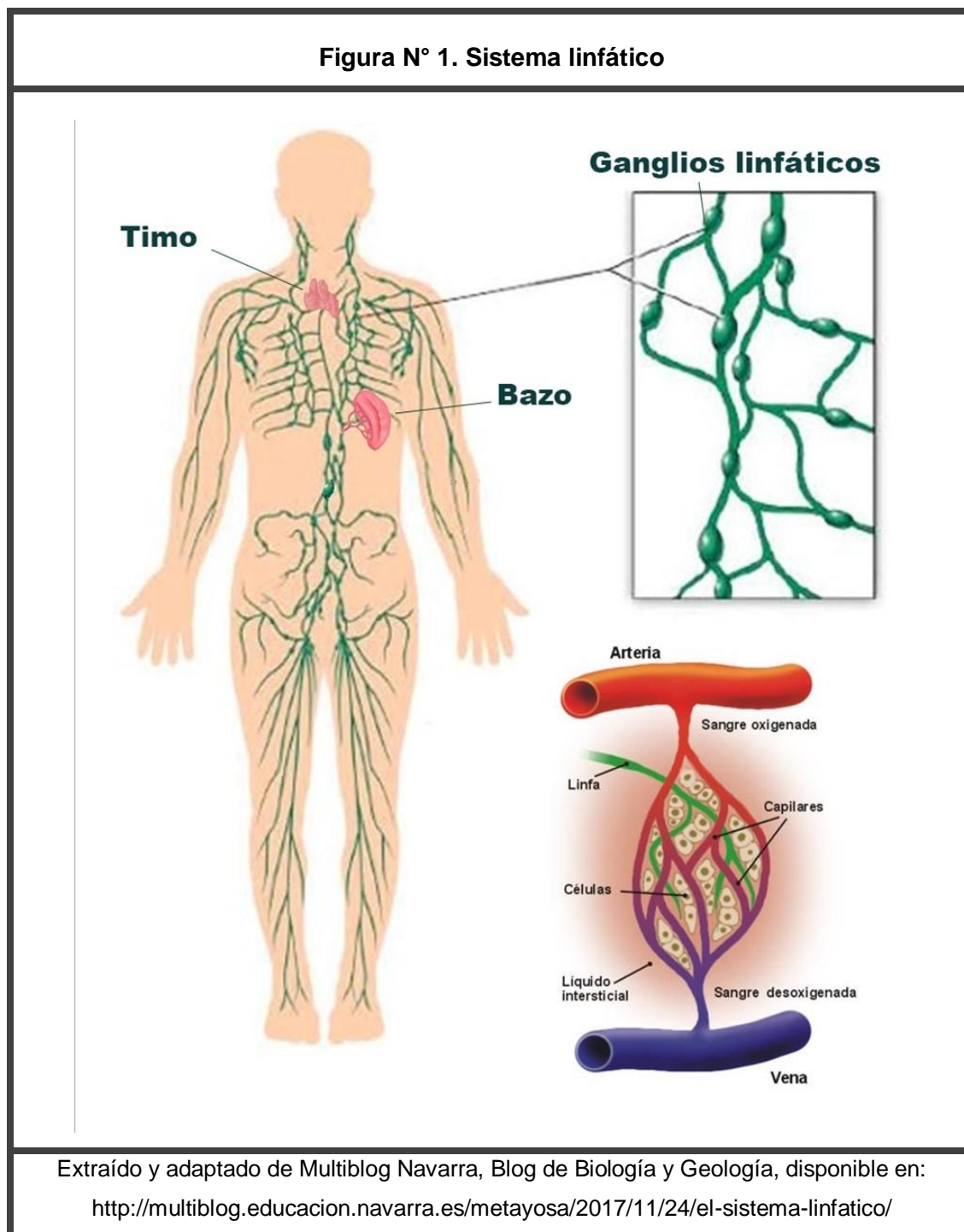
En Argentina, al igual que en otros países, se considera una EPF a aquella cuya prevalencia en la población es igual o menor a una en dos mil (1 en 2.000) personas. Estas EPF tienen la solución terapéutica a través de la elaboración magistral de los **medicamentos huérfanos** (MH) o **no disponibles**<sup>2,3</sup>. Éstos son elaborados por el farmacéutico en los Servicios de Farmacia Galénica.

En Córdoba (Argentina) se encuentra el Hospital Nacional de Clínicas (HNC), institución pública, de alta complejidad, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, que cuenta con un área de Farmacia Central (AFC) en la que se elaboran numerosos medicamentos, entre ellos varios MH, para atender las necesidades tanto de pacientes internados, como ambulatorios.

Uno de los MH que se elabora habitualmente son las cápsulas de cumarina (CC) de 200 mg indicadas para el tratamiento del linfedema.

## Linfedema

Se denomina Linfedema al problema de salud crónico y progresivo originado por el mal funcionamiento del sistema linfático (Figura N°1) que produce la hinchazón de las extremidades debido a acumulación anormal de linfa en el compartimento intersticial<sup>4,5,6,7,8</sup>.



Al volverse una condición crónica, las células inflamatorias y sus citoquinas producen un estado irreversible. La disfunción del sistema linfático puede ser debida a efectos genéticos o congénitos o relacionados con una infección, una cirugía o un traumatismo externo. Hay muchos diagnósticos diferenciales para linfedema<sup>9</sup>.



#### Clasificación y Diagnóstico:

En la bibliografía, se pueden encontrar diferentes sistemas de clasificación de linfedema basados en la clínica, la etiología, la topografía, la edad de inicio u otros aspectos. Casi todos los autores coinciden en diferenciar dos tipos principales de linfedemas, según su etiología. Así, se puede considerar como *linfedema primario o idiopático* (10% del total) al relacionado con anomalías del desarrollo del sistema linfático, y como *linfedema secundario o adquirido* (90%), al atribuido a la alteración del sistema linfático debido a una condición adquirida como trauma, tumor, cirugía o infección. La clasificación de la *International Society of Lymphology* (ISL) es la más aceptada<sup>9,10,11</sup>.

En nuestro país, el linfedema primario es considerado una EPF<sup>12</sup>.

El linfedema primario puede asociarse a causas genéticas, y los hay de distintos tipos, con diferentes etapas de la vida en los que se presenta el trastorno y distintas manifestaciones clínicas<sup>9</sup>.

En lo que respecta al linfedema secundario, existen dos etiologías principales del edema no hereditario: una es la enfermedad venosa de los miembros inferiores y la otra, el linfedema que aparece después de un cáncer<sup>9</sup>. A menudo este linfedema es indoloro, pero el paciente manifiesta cansancio y pesadez de piernas. La inflamación con dolor, rubor y tumefacción no es linfedema; puede ser una infección principalmente por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, ya que una complicación frecuente de este tipo de linfedema es la dermatitis por contacto<sup>9</sup>.

En el año 2003 se publicó un estudio realizado en Londres que arrojó como resultado una prevalencia de linfedema de 1,33 por 1000 pacientes, con un aumento de este valor a 5,4 por 1000 en personas mayores de 65 años; mientras que el 25% de los casos estuvo relacionado a neoplasias malignas y entre el 70 y el 80% de los pacientes eran de sexo femenino<sup>9</sup>.

La ISL establece cuatro estadios clínicos y cuatro de severidad de esta patología, basados en la inspección, la exploración de la piel y la medición del volumen de las extremidades afectadas. Estos criterios son de gran utilidad al momento de tomar decisiones respecto del diagnóstico y tratamiento<sup>9</sup>.

La valoración del linfedema se realiza a través de un estudio del historial del paciente seguido por la inspección, la palpación, las mediciones del volumen, y el análisis de la consistencia del edema. Inicialmente, el edema es de consistencia elástica y progresivamente, dura. Además, se observa fóvea a la presión digital solo en las fases iniciales de dicha patología, en que éste es blando; posteriormente adquiere consistencia dura sin dejar fóvea. En la fase final de la patología se produce una fibrosis irreversible pudiendo aparecer lesiones hiperqueratósicas en la epidermis y en la dermis, piel de naranja y/o papilomatosis. También, pueden formarse ampollas de líquido (linfangiectasias) con drenaje ocasional de éste (linforrea) ante mínimos traumatismos. Acompañando a estos eventos, suele aparecer dolor neuropático, limitación de arcos articulares y dificultad para realizar actividades de la vida diaria<sup>10,11</sup>.

En fases iniciales, mientras el edema es blando puede ceder, parcial y temporalmente, después del reposo en decúbito o con la extremidad afectada en alto. Posteriormente, cuando va adquiriendo su consistencia típica dura sin dejar

fóvea, la elevación ya no permite una mejora ni siquiera parcial del volumen del miembro, como consecuencia de la fibrosis de las proteínas plasmáticas acumuladas en el tejido<sup>7,10,11,13</sup>.

El diagnóstico de linfedema es clínico, como también su clasificación. Sin embargo, el ultrasonido, que incluye el Doppler convencional y la adición del color, la tomografía y la resonancia magnética nuclear son métodos que complementan el diagnóstico clínico, pero no son necesarios ni prioritarios en el diagnóstico. Los consensos internacionales aún consideran los métodos de imagen como de apoyo clínico, sin validar totalmente alguno de ellos como superior o indispensable<sup>7,10,11,13</sup>.

Dado que esta patología puede producir alteraciones de la imagen corporal y limitaciones de la movilidad, también repercute en el bienestar psicológico del paciente<sup>10</sup>.

#### Tratamiento:

El tratamiento del linfedema, en general, es sintomático. Está orientado a reducir el edema, mejorar su evolución y controlar sus complicaciones, como así también, a la recuperación psico-funcional del paciente. Se ha instaurado la preferencia por los tratamientos de base conservadora, ya que solo en pocos casos los pacientes han tenido beneficios con un tratamiento quirúrgico<sup>4,7,11</sup>.

La Terapia Descongestiva Compleja es, en la actualidad, el tratamiento *gold standard* para el manejo de linfedema, denominándose así al programa de tratamiento que combina: drenaje linfático manual, compresión, ejercicio y cuidado de la piel<sup>4,7,11</sup>.

En este contexto, cobra suma importancia para el éxito del tratamiento la educación del paciente respecto a medidas higiénico-dietéticas, como son las referidas al cuidado de la piel, la buena nutrición, la actividad física y el control del peso. Además, se pueden adicionar distintos tratamientos farmacológicos a las medidas mencionadas anteriormente<sup>6,7,11,13</sup>.

Entre los tratamientos descriptos se encuentran no solo aquellos para el edema propiamente dicho, sino también los que se usan para tratar sus complicaciones o derivaciones. Tal es el caso de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones, usados ya sea por vía tópica, oral o parenteral, siendo de elección

la penicilina, de no existir alguna contraindicación. También, en caso de ser necesario, se puede considerar la administración de fungicidas<sup>6,11,13</sup>.

Otro caso es la utilización de diuréticos por vía oral en las fases iniciales de la patología, pero éstos aumentan la concentración intersticial de proteínas y podrían acelerar la progresión del edema linfático, con lo cual su uso queda reservado para pacientes con edema de origen mixto (por ejemplo: edema cardiogénico y linfedema)<sup>6</sup>.

Otro recurso farmacológico sumamente efectivo para el tratamiento de los edemas de alta concentración de proteínas son las benzopironas, cuya efectividad está relacionada con el tipo de benzopirona utilizada y la dosis empleada. Un alto porcentaje de pacientes que padecen edema linfático, presentan una significativa mejoría con esta medicación<sup>6</sup>.

Las benzopironas tienen una acción directa al estimular a los macrófagos y aumentar la proteólisis de las proteínas acumuladas en el líquido intersticial. En el linfedema crónico, la proteólisis está inhibida, pero las benzopironas la estimulan a niveles normales o por encima de los mismos. De esta manera, se establece un gradiente de concentración desde los tejidos al sistema vascular y, al ser los fragmentos más pequeños que la molécula original, su velocidad de difusión es mucho mayor, logrando la reducción del acúmulo anormal de proteínas y del tejido fibrótico. Asimismo, actúan reduciendo la fragilidad y la permeabilidad capilar a valores cercanos a lo normal, a la vez que estimulan la motricidad linfática y aumentan las pulsaciones del linfangión<sup>14</sup>.

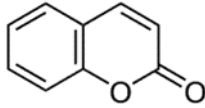
Se pueden encontrar dos grupos principales de benzopironas: los derivados de la alfa-pirona (cumarinas) y de la gamma-pirona (flavonoides)<sup>15</sup>.

### Cumarina

La cumarina es uno de los derivados de la alfa-pirona. Este compuesto químico se encuentra naturalmente en muchas plantas, especias naturales y alimentos como el haba tonka, la casia (canela bastarda o canela china), la canela, el meliloto (trébol dulce), el té verde, la menta, el apio, el arándano, la lavanda, la miel (derivada del trébol dulce y la lavanda) y la zanahoria, así como la cerveza, el tabaco,

el vino y otros alimentos. Además, se usa como un aditivo en perfumes y productos de consumo perfumados<sup>16</sup>.

En la tabla N°1 se detallan las características fisicoquímicas de este compuesto.

<b>Tabla N° 1. Características fisicoquímicas de la cumarina</b>	
Sinonimia: 1,2-benzopirona; 5,6-benzo-alfa-pirona; <i>coumarin</i>	
Fórmula molecular: C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular: 146,145 g/mol	
Descripción: Cristales incoloros, escamas o polvo incoloro a blanco con un agradable olor a vainilla y un sabor amargo y aromático.	
Punto de fusión: 71°C	
Solubilidad: insoluble en agua (menor a 1,9 mg/ml a 20°C). Soluble en etanol, muy soluble en éter y cloroformo.	
Estabilidad: es sensible a la exposición a la luz y al calor.	

Esta benzopirona se indica en el tratamiento del edema linfático. Las hipótesis sobre sus efectos terapéuticos son variadas. Se menciona que actúa aumentando la actividad de los macrófagos, favoreciendo la proteólisis macrofágica y, por ende, disminuye la presión oncótica intersticial por la disminución en la concentración de proteínas<sup>6,13,15,17</sup>.

La reducción de la permeabilidad vascular y del filtrado de proteínas da como resultado la menor cantidad de fluido y de proteínas profibróticas en el intersticio. Se cree que las benzopironas, en general, median este efecto disminuyendo la permeabilidad capilar y el cierre de las uniones del endotelio post-capilar. Esta última característica explica su uso en pacientes con insuficiencia venosa crónica<sup>14</sup>.

Tanto los beneficios observados en la reducción del edema linfático, como sus posibles efectos adversos a nivel hepático, han generado gran controversia al momento de su indicación.

En algunos estudios, se ha demostrado cierta eficacia en la reducción del linfedema y la elefantiasis filarial mediante el aumento de la proteólisis local, con una reducción media anual en el volumen de edema de alrededor del 55%. Sin embargo, algunos pacientes presentaron casos de hepatotoxicidad paralelos a la utilización de



cumarina por vía oral, registrándose diferentes valores con respecto a la tasa de daño hepático y toxicidad, que van desde el 0,3% hasta el 6% de incidencia<sup>8,14</sup>. Una revisión sistemática de Cochrane no encontró suficientes pruebas de calidad que permitieran extraer conclusiones sobre la efectividad de las cumarinas en el tratamiento del linfedema a partir de los ensayos disponibles actualmente<sup>17</sup>.

A partir de estudios realizados en animales, se ha clasificado a cumarina como un posible hepatotóxico y se han descrito efectos variables en seres humanos, desde un aumento de las enzimas hepáticas a lesiones importantes del órgano. Las dosis entre 25 y 100 mg diarios son consideradas potencialmente hepatotóxicas en humanos. Es por este motivo que en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no aprobó el uso de cumarina. Varios países europeos sí lo aprobaron y más tarde, a raíz de varios reportes, algunos de ellos, al igual que Australia, lo revocaron<sup>6,11,18,19</sup>.

Las dosis utilizadas para el tratamiento de linfedema van de 100 a 400 mg por día, por vía oral. Mientras que dosis superiores se indicarían en tratamientos agudos de corta duración (aproximadamente 15 días) y, las de 100 a 200 mg por día, en tratamientos prolongados en casos de edema crónico<sup>4</sup>.

Al momento de evaluar la efectividad del tratamiento con cumarina se tienen en cuenta los criterios de “mejorabilidad” que comprenden cinco aspectos como son: la reducción de la circunferencia y la recuperación de la movilidad del miembro afectado, la disminución de la fibrosis del tejido celular, la disminución de las crisis de linfagitis/erisipelas y disminución del tonismo tisular<sup>4</sup>.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos pueden buscarse indicadores que sugieran posibles reacciones adversas hepáticas, como modificaciones en los valores de enzimas hepáticas y/o patologías hepáticas posteriores al tratamiento.

### Situación de cumarina en Argentina

Respecto a la disponibilidad del medicamento en nuestro país, existe una especialidad medicinal en forma de grageas para administración oral, que contiene 15mg de cumarina combinada con un flavonoide, con acción linfo y fleboquinética, autorizada para el tratamiento de los síntomas relacionados a la insuficiencia veno-

linfática y edemas regionales por dicha insuficiencia (agente estabilizador de capilares según el código ATC)<sup>20</sup>.

Dado que la dosis de cumarina presente en esta especialidad medicinal es muy inferior respecto a la indicada en bibliografía para el tratamiento del linfedema, se hace necesaria la elaboración de una formulación magistral de administración oral que contenga la dosis sugerida de cumarina para el tratamiento de esta patología.

#### Farmacovigilancia:

Si bien la vigilancia sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos es un área prioritaria dentro de la salud pública, en general, los sistemas de vigilancia utilizados no son perfectos. Sumado a esto encontramos que, en América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil y presenta los mismos problemas que en los países desarrollados, como son las subnotificaciones, la falta de notificación de efectos adversos ya conocidos, los conflictos de intereses y la falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar<sup>21</sup>.

Por otro lado, en Argentina el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF), solo es aplicado a especialidades medicinales autorizadas sin tener presente a los medicamentos elaborados en forma magistral.

Siendo una misión esencial del farmacéutico la de contribuir al uso seguro de los medicamentos como eje fundamental de las buenas prácticas en su actividad profesional, se hace necesario que el farmacéutico se involucre en cada una de las etapas, tanto en el proceso de elaboración, que comprende desde la obtención de las materias primas, como en el uso de los medicamentos por el paciente<sup>22</sup>.

En este caso, como en todo medicamento magistral, el farmacéutico debe trabajar según procedimientos normalizados, cumpliendo con las buenas prácticas de elaboración de formulaciones farmacéuticas que garantizan la calidad y trazabilidad del producto elaborado. Estas buenas prácticas brindan seguridad al paciente en cuanto a la formulación, pero no necesaria ni explícitamente respecto de su uso y los resultados del tratamiento.

En este contexto, cobra importancia la intervención del farmacéutico en el seguimiento de los pacientes, considerando el tratamiento y los resultados obtenidos, para establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento con el equipo de salud.

Teniendo presente el incremento significativo observado en los últimos años en la dispensación de las CC a pacientes ambulatorios adultos del HNC, que pasaron de 12.000 unidades en el año 2011 a 39.000 en el 2016, sin haber recibido reporte alguno de efectos adversos a nivel del AFC y teniendo en cuenta que es un medicamento elaborado en forma magistral en dicha área, se decidió llevar a cabo este estudio.

## Objetivos

### **General:**

Describir el uso de CC de 200 mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos por el Servicio de Flebología y Linfología (SFL) del HNC durante el año 2016.

### **Específicos:**

1. Analizar, en la población atendida en el HNC durante el año 2016, los siguientes aspectos referidos a la terapia con cumarina:
  - las características demográficas y mórbidas,
  - las dosis, los intervalos y la duración de los tratamientos,
  - los resultados del tratamiento respecto a la efectividad y la seguridad.
2. Evaluar la factibilidad de implementación de un programa de farmacovigilancia activa a los pacientes en tratamiento con CC de 200 mg.

## **Capítulo N° 2: MATERIAL Y MÉTODOS**



## Capítulo 2: MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal, observacional y descriptivo en el AFC del HNC, ciudad de Córdoba, Argentina.

Se realizó la toma de datos correspondientes al año 2016, durante los meses de septiembre a diciembre del 2017, a partir de las historias clínicas en papel de cada paciente. Las historias clínicas se encuentran resguardadas en el Servicio de Archivo y Bioestadística (SAB); para acceder a las mismas fue necesario contar con la autorización del Director Asistencial del hospital.

Se llevó a cabo un procedimiento de solicitud de autorización que consistió en el llenado de un formulario preimpreso con los datos del solicitante, nombre y número de historia clínica, no más de diez pacientes por planilla y la firma del jefe del servicio solicitante. Una vez firmada la autorización por el director, las historias clínicas fueron retiradas del SAB debiendo ser devueltas en un plazo de 48 horas.

Para determinar la población en estudio se establecieron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

- Se incluyeron todos los pacientes adultos ambulatorios atendidos por el SFL del HNC a los que se les dispensó tratamiento con CC más de una vez en el AFC, durante el año 2016.
- Se excluyeron aquellos pacientes de los cuales no se disponía de ficha de datos personales en el AFC o de su historia clínica en el SAB del HNC, o que tuvieran registro de no adhesión al tratamiento en su historia clínica.

Las variables estudiadas se resumen a continuación en la tabla N° 2.

<b>Tabla N° 2. Variables estudiadas</b>	
<i>Respecto al paciente</i>	
Edad al momento de la primera consulta realizada al SFL durante el año de estudio	
Sexo biológico	masculino/femenino
Diagnóstico	Se agruparon en cuatro diagnósticos en los que se observó la indicación de cumarina: edema, trastorno trófico venoso, úlcera y otros (várices, erisipela, eritema, infección, etc.).
Medicación habitual	Cantidad y grupo terapéutico según el Sistema de Clasificación ATC de medicamentos indicados por otros especialistas.
<i>Respecto al tratamiento con cápsulas de cumarina de 200 mg</i>	
Dosis diaria	miligramos (mg) por día
Duración del tratamiento	Meses
Tratamiento complementario	No farmacológico (drenaje linfático manual, elasto-compresión, ultrasonido) y/o farmacológico, con detalle y vía de administración: tópico, inyectable u oral.
Respuesta al tratamiento	Se definieron cuatro categorías: sin modificaciones, buena, muy buena y muy buena + (más).
Evaluación de función hepática	Análisis clínicos realizados, valores hallados y suspensión o no del tratamiento por parte del médico.
Derivación a otros especialistas	Sí/No. En caso afirmativo, ¿cuáles?
Cantidad de consultas realizadas al SFL durante el período de estudio.	

El instrumento utilizado para el registro y análisis de datos fue una planilla diseñada en Microsoft Excel®. Se realizó una prueba piloto para ajustar el diseño de la planilla a la información necesaria a recolectar, mediante la revisión de 10 historias clínicas. El modelo de planilla utilizado se encuentra en el Anexo 1.

Para analizar los casos de sospecha de eventos adversos a nivel hepático se utilizaron, para establecer una relación de causalidad, los algoritmos de Naranjo, el sistema María y Victorino (MyV) y el método Roussel Uclaf Causality Assessment (RUCAM), los últimos dos específicos para estos efectos<sup>21,23</sup>.

La escala de probabilidad propuesta por Naranjo está constituida por un cuestionario que analiza sistemáticamente diferentes factores de causalidad entre el medicamento y el efecto adverso observado. Cada pregunta puede ser respondida afirmativa, negativamente, o “no sabe” y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de que una reacción adversa esté relacionada con un medicamento está determinada por el puntaje total obtenido, el cual puede tener un valor entre 0 (no relacionado) y 9 (definitivamente relacionado). La reacción se considera definitiva o probada cuando el puntaje es igual o mayor a 9, probable si está entre 5 y 8, posible si está entre 1 y 4, e improbable cuando es 0. (Ver Anexo 2)<sup>21</sup>.

El método RUCAM, detallado en el Anexo 3, fue introducido en el año 1993. Se usa ampliamente en la evaluación de la causalidad de la lesión hepática inducida por fármacos, tanto en la literatura publicada como en apoyo de las decisiones regulatorias con respecto a los medicamentos implicados en la causa de la lesión hepática.

Este método asigna puntos a las características clínicas, bioquímicas, serológicas y radiológicas de la lesión hepática, lo que da una puntuación general de evaluación que refleja la probabilidad de que la lesión hepática se deba a una medicación específica.

El puntaje total se obtiene del análisis de siete categorías: tiempo de inicio, curso, factores de riesgo, medicación concomitante, otras causas de lesión hepática, información sobre hepatotoxicidad del medicamento y respuesta a la readministración. La puntuación total abarca de -9 a +14. Puntajes menores o iguales a 0 indican que el medicamento queda excluido como causa de efecto adverso, de 1 a 2 es improbable, 3 a 5 es posible, 6 a 8 es probable y mayor a 8 es altamente probable<sup>23</sup>.

El sistema María y Victorino se desarrolló en Portugal intentando mejorar el método RUCAM mediante la adición de otros elementos clínicos, la simplificación y el cambio del peso relativo de los elementos en la evaluación de la causalidad. El algoritmo se detalla en el Anexo 4. Consiste en cinco componentes: relación temporal entre la ingesta de medicamentos y el inicio clínico y el curso de la lesión hepática; exclusión de otras causas de daño hepático; manifestaciones extrahepáticas (rash, fiebre, artralgias, eosinofilia); reexposición; informes previos en la literatura de casos debido al medicamento.



El rango de puntuación en este sistema va de -6 a 20: cuando es menor a 6 se considera excluido como causa, entre 6 y 9 es improbable, entre 10 y 13 es posible, entre 14 y 17 probable, y mayor a 17, la causalidad se interpreta como definida<sup>23</sup>.

## **Capítulo N° 3: RESULTADOS**

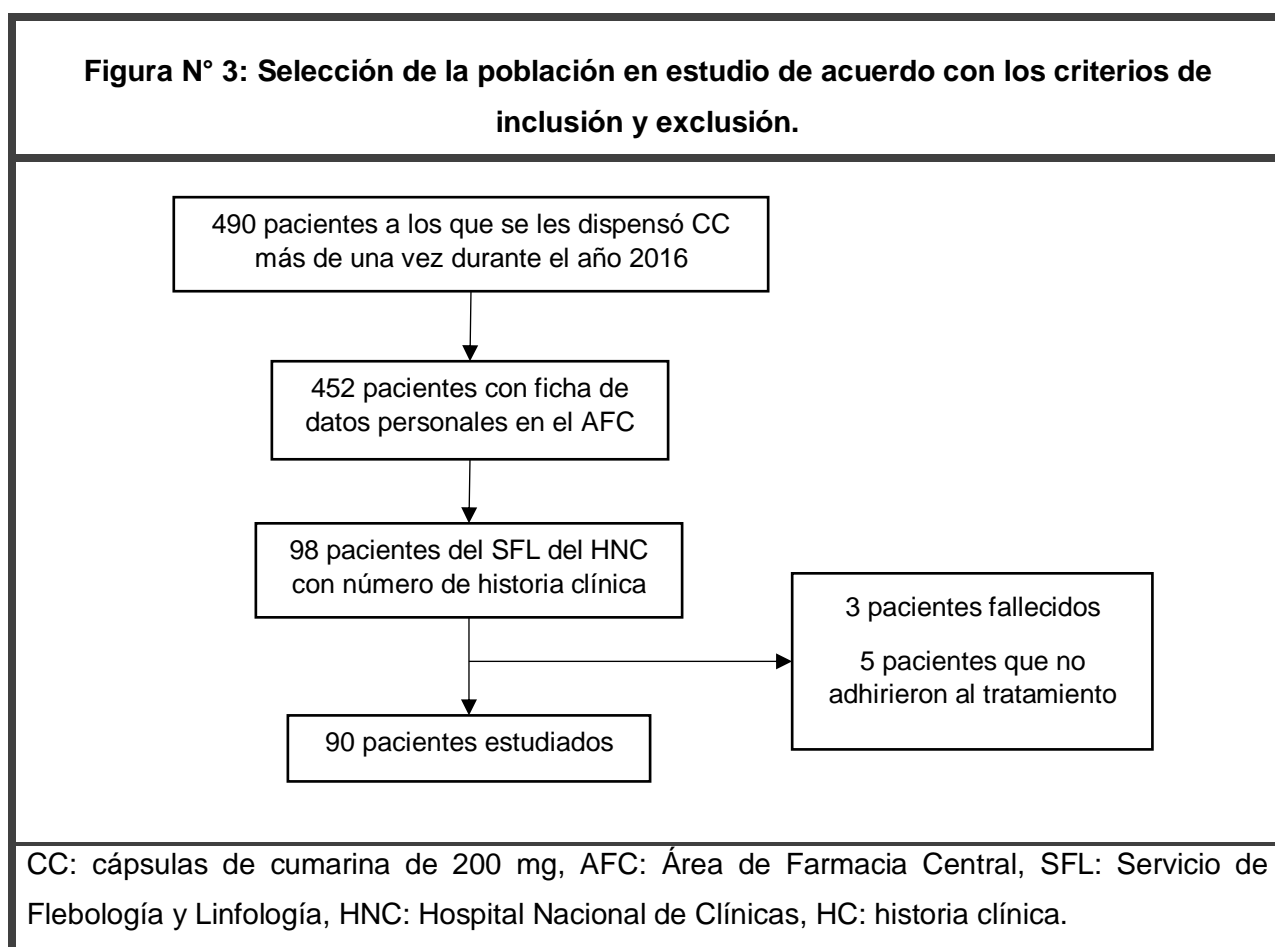


### Capítulo 3: RESULTADOS

A continuación, se detallan los resultados obtenidos a partir del estudio.

#### *Población y tratamiento:*

La inclusión de los pacientes en el presente estudio se realizó acorde a los criterios mencionados y se detalla en la Figura N° 3.



Con respecto a las características de la población estudiada, de los 90 pacientes, 73 eran de sexo femenino y la edad promedio fue de 71 años. Al analizar los problemas de salud se observa que solo 58 pacientes tenían diagnóstico de edema con componente linfático, y de estos, en 41 pacientes el edema estuvo asociado a otro trastorno circulatorio.

Además, se encontró que cumarina fue indicada para otros diagnósticos diferentes al edema, como se puede observar en los siguientes casos: nueve

pacientes presentaron diagnóstico de trastorno trófico venoso, cinco pacientes con úlcera, nueve pacientes con otros diagnósticos, entre ellos várices, erisipela, eritema, infección. En siete pacientes se observaron combinaciones de los diagnósticos antes mencionados sin incluir edema y dos no tenían registro de diagnóstico.

En la tabla N° 3 puede observarse el detalle completo de las características sociodemográficas y mórbidas observadas en la población.

<b>Tabla N° 3. Características sociodemográficas y mórbidas de la población usuaria de cumarina.</b>				
<b>POBLACIÓN</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>SEXO</b>		<b>EDAD</b>
90 pacientes estudiados	58 pacientes con edema linfático (en 41 pacientes asociado a otro trastorno circulatorio)	49 pacientes de sexo femenino	73 pacientes de sexo femenino y 17 pacientes de sexo masculino	88% entre 60 y 79 años  Promedio 70,6 ± 6,9 años
	9 pacientes con trastorno trófico venoso	8 pacientes de sexo femenino		
	5 pacientes con úlcera	2 pacientes de sexo femenino		
	9 pacientes con otros diagnósticos	8 pacientes de sexo femenino		
	7 pacientes con más de uno de los anteriores, pero sin edema	5 pacientes de sexo femenino		
	2 pacientes sin datos	1 paciente de sexo femenino		

En cuanto a los tratamientos, a todos los pacientes se les indicó cumarina 200 mg/día asociada a algún tratamiento complementario físico y/o farmacológico. Durante la recolección y análisis de los datos, se registraron 35 combinaciones de tratamientos diferentes, siendo las combinaciones más utilizadas en orden decreciente las siguientes:

1. CC + elastocompresión + cumarina vía tópica (13 pacientes)
2. CC + elastocompresión (11 pacientes)
3. CC + elastocompresión + diosmina hesperidina vía oral (11 pacientes)
4. CC + elastocompresión + cumarina vía tópica + diosmina hesperidina vía oral (8 pacientes)

La duración promedio de los tratamientos fue de  $6 \pm 3,8$  meses.

Teniendo en cuenta los tratamientos indicados a cada paciente para sus patologías bases, por sus respectivos médicos de cabecera, o sea por médicos distintos a los del SFL, la cantidad promedio de medicamentos indicados por paciente fue de  $3,2 \pm 1,7$  medicamentos concomitantes.

En la tabla N° 4 se detalla la información obtenida respecto a las variables de tratamientos.

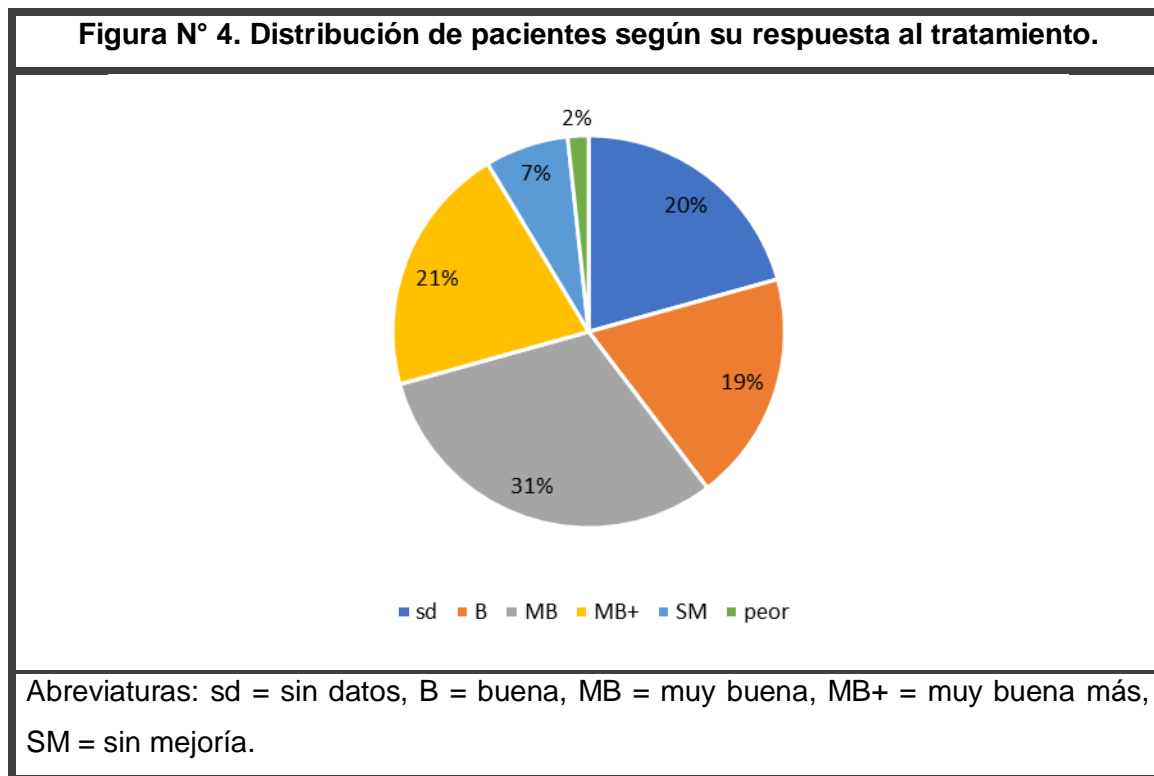
**Tabla N° 4. Tratamiento con cápsulas de cumarina y medicación concomitante (n=90).**

VARIABLE ESTUDIADA	VALOR HALLADO
Número de consultas al SFL durante el periodo de estudio	2,8 ± 1,6 [1-12]
Dosis diaria	200 mg*
Duración del tratamiento	6 ± 3,8 meses [0,5-12]
Tratamientos complementarios	EC + cumarina (t): _____ 14,4% EC: _____ 12,2% EC + diosmina hesperidina (o): _____ 12,2% EC + cumarina (t) + diosmina hesperidina (o): _____ 8,9% Diosmina hesperidina(o): _____ 5,6% DLM + EC: _____ 4,4% DLM + EC + diosmina hesperidina (o): _____ 3,3% Cumarina (t): _____ 2,2% Cumarina (t) + diosmina hesperidina (o): _____ 2,2% Cumarina (t) + antibiótico (i) + disomina hesperidina (o): _____ 2,2% Otras combinaciones**: _____ 26,8% Sin datos: _____ 5,6%
Medicación habitual o concomitante (además de CC)	
Número de medicamentos	3,2 ± 1,7 [1-9]
Clasificación ATC	C02 (antihipertensivos): _____ 46,7% A10 (medicamentos usados en diabetes): _____ 17,8% C07 (betabloqueantes): _____ 16,7% H03 (terapia tiroidea): _____ 16,7% B01 (antitrombóticos): _____ 14,4% A02 (tratamiento de alteraciones causadas por ácidos): _____ 13,3% C03 (diuréticos): _____ 12,2% C10 (agentes modificadores de lípidos): _____ 12,2% N05 (psicolépticos): _____ 8,9% N02 (analgésicos): _____ 7,8% Otros: _____ 25,6% Sin datos: _____ 28,9%
Abreviaturas: EC = elastocompresión, (t) = tópico, (o) = oral, (i) = inyectable, DLM = drenaje linfático manual, ATC = Sistema de Clasificación Anatómica-Terapéutica- Química. *En el 100% de los pacientes. **Se observaron otras 25 combinaciones, cada una de ellas en no más del 1,1% de los pacientes.	



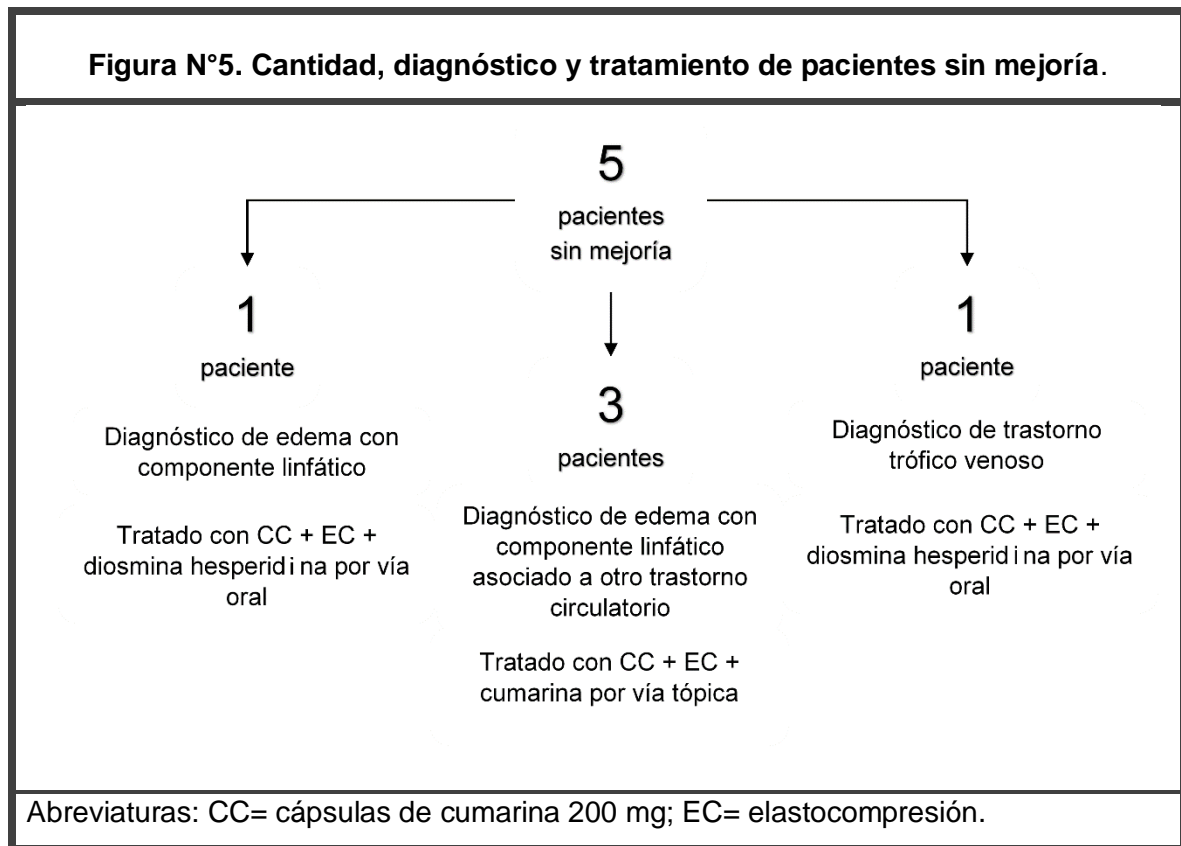
*Respuesta al tratamiento:*

La respuesta de los pacientes con diagnóstico de edema, según lo expresado por los médicos del SFL en las distintas historias clínicas, se ve reflejado en la Figura N° 4:



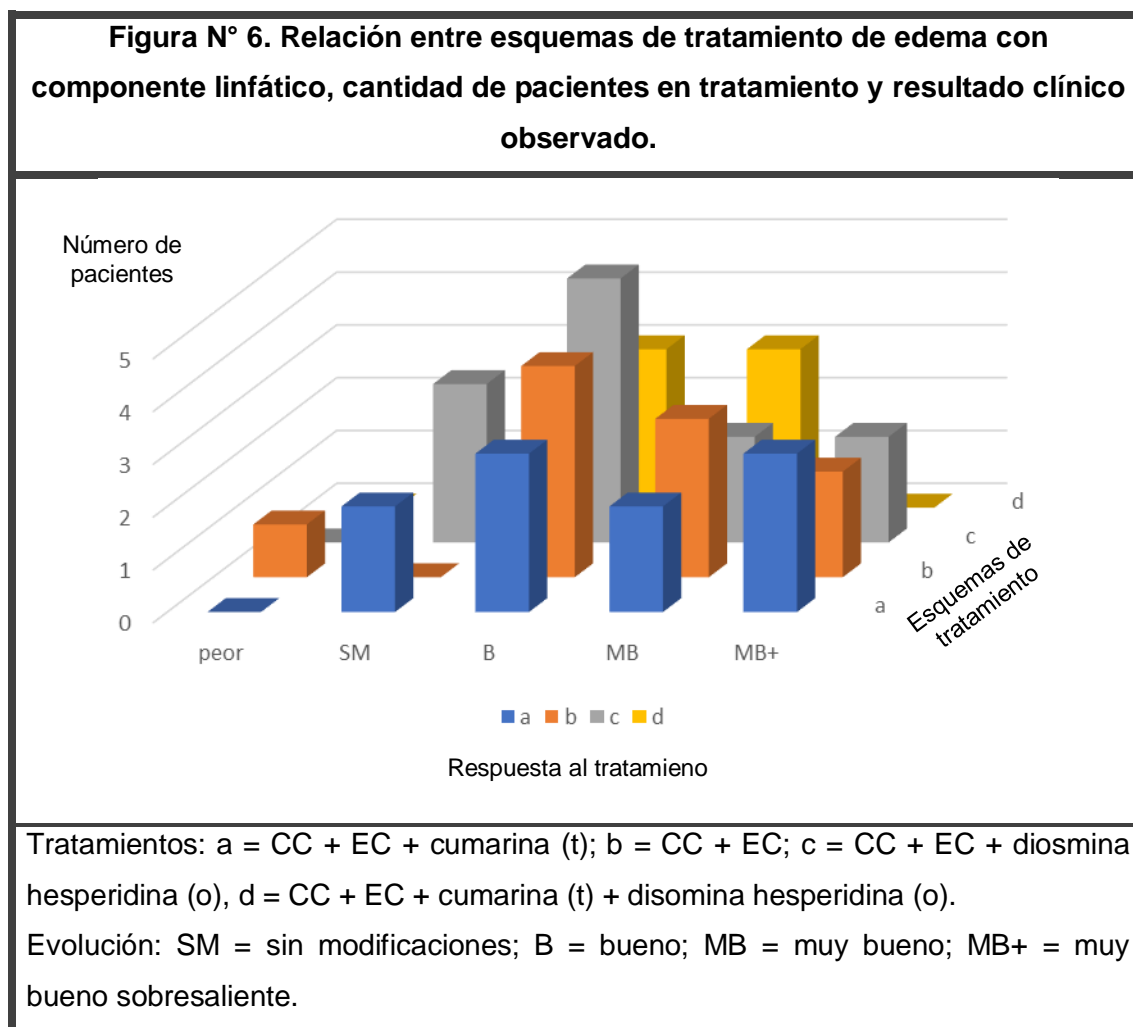
Se puede afirmar que en el 71% de los pacientes respuesta al tratamiento fue buena o superior.

Respecto a los pacientes en los que no se observó mejoría, en la figura N° 5 pueden apreciarse las características de su diagnóstico y tratamiento.



En el caso del paciente que refirió sentirse peor con el tratamiento de CC+EC y con diagnóstico de edema de componente linfático asociado a otros trastornos circulatorios, este era un paciente de sexo masculino, de 85 años de edad, que acudió solo a dos consultas al SFL y estuvo en tratamiento durante un mes. Conjuntamente con cumarina, tomaba un antihipertensivo, un antiespasmódico y un anti prostático como es la terazocina, que a su vez tiene descrito como efecto adverso el edema periférico, pudiendo interferir con la acción de la cumarina<sup>24</sup>.

En la Figura N° 6 se muestra la relación entre los cuatro esquemas de tratamiento más utilizados, la cantidad de pacientes en tratamiento y el resultado clínico observado. En el gráfico puede apreciarse una gran variabilidad en los resultados de los tratamientos.



### Seguridad:

Relacionado con la seguridad del tratamiento, se encontró que tres pacientes presentaron valores elevados de enzimas hepáticas. Dos de ellos no volvieron a consultar al SFL y no hay registros de que hayan continuado con el tratamiento. El tercer paciente volvió a consulta y el médico tratante le indicó suspender la medicación.

A su vez, otros dos pacientes presentaron cuadros de hepatitis durante el tratamiento con CC:

- El primero, de sexo femenino y 83 años de edad, en tratamiento con el esquema CC + DLM + EC + diosmina hesperidina durante 9 meses, con buena evolución. Su medicación habitual comprendía insulina, enalapril, hidroclorotiazida y levotiroxina. No se le solicitaron estudios para evaluar la función hepática en ninguna de las tres consultas a las que concurrió al SFL, durante el período de estudio.

Este caso fue evaluado de acuerdo con tres algoritmos de causalidad; los resultados se presentan a continuación:

\*Naranjo informó una posible relación de causalidad entre la administración de CC y el cuadro de hepatitis, debido a la coadministración de medicamentos que también pueden producir efectos adversos a nivel hepático y a la falta de reexposición al medicamento magistral.

\*RUCAM señaló que esta relación es posible.

\*María y Victorino indicó que no es probable la relación de causalidad.

- El segundo paciente, también de sexo femenino, de 69 años, en tratamiento con CC, EC y cumarina por vía tópica durante 3 meses, con buena evolución. Tenía como medicación habitual losartán, amlodipina y alprazolam. Durante el año de estudio no se le solicitaron análisis de función hepática. Al igual que el caso anterior, el caso fue evaluado mediante los tres algoritmos de causalidad, obteniendo los siguientes resultados, según:

\*Naranjo indicó que la relación de causalidad entre CC y hepatitis fue posible, ya que al igual que en el caso anterior, la paciente utilizaba otros medicamentos que tienen descritas posibles reacciones adversas a nivel hepático y no fue expuesta nuevamente a CC.

\*RUCAM informó que la relación es probable.

\*María y Victorino señaló que es improbable.

#### *Farmacovigilancia activa:*

Se han observado cinco casos de sospecha de reacción adversa a cumarina durante el estudio. Un sistema de vigilancia aplicado a este medicamento ayudaría a identificar tempranamente reacciones graves, previniendo complicaciones en la salud de los pacientes afectados. Se trabajó, entonces, en las siguientes estrategias para poder ser llevado a cabo:

- En cuanto a la dispensación, se modificó el prospecto que acompaña al medicamento, agregándole de manera resaltada la siguiente leyenda:

*“Consulte con su médico y/o farmacéutico si usted presenta alguno de los siguientes signos o síntomas: dolor o distensión en la zona abdominal, orina turbia y deposiciones de color pálidas, fatiga, febrícula, picazón, ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), inapetencia, náuseas y vómitos, pérdida de peso.”*

La frase anterior deberá ser leída al paciente o cuidador, remarcando en el mismo el teléfono de contacto ante cualquier inconveniente.

- Respecto a los profesionales prescriptores, se planificó brindar una charla informativa desde el AFC para ponerlos en conocimiento de los resultados obtenidos en el estudio y plantearles la necesidad de establecer protocolos de trabajo, para lograr los mejores resultados en los tratamientos de los pacientes. Para estandarizar la comunicación de sospechas de eventos adversos, se diseñó una hoja de notificación, similar a la utilizada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a modo de vigilancia intensiva del medicamento. Se acordarán visitas periódicas del farmacéutico al SFL del hospital para recolección de estas. En el Anexo 5 se muestra un modelo de hoja de notificación.

## **Capítulo N° 4: DISCUSIÓN**



## Capítulo 4: DISCUSIÓN

Este fue el primer estudio descriptivo realizado en el HNC respecto a pacientes en tratamiento con CC de 200 mg, que permitió conocer las características de la población y de los tratamientos con el medicamento de elaboración magistral de la propia institución. Este estudio, además de favorecer la comunicación entre el AFC y el SFL, aportó un diagnóstico de situación útil para la toma de decisiones en cuanto a la prescripción, dispensación y farmacovigilancia de dicha formulación.

Se observó que la población en estudio estaba constituida por un 81% de pacientes de sexo femenino, siendo esta relación de mayoría de mujeres respecto a los hombres acorde a lo mencionado en bibliografía<sup>9,25,26</sup>.

La edad promedio de los pacientes en estudio fue de 70 años, característica que se corresponde con el hecho que el HNC es una institución pública, prestadora del seguro de salud de jubilados y pensionados del estado nacional (PAMI). La edad promedio determinó también que se trate de una población polimedicada, con un promedio de 3,2 medicamentos indicados por paciente, aparte del tratamiento con CC. Se observó un máximo de nueve medicamentos indicados en un solo paciente. Esta polimedicación está relacionada al grupo etario predominante en la población de estudio: debido a los cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento, requieren la indicación de numerosos medicamentos<sup>27,28</sup>.

Respecto al número de consultas durante el período, se observó un promedio de 3 por paciente a lo largo de su tratamiento, con un rango de 1 a 12 consultas, cabe destacar que un solo paciente acudió a la consulta una vez por mes. El promedio de duración de tratamiento fue de 6 meses. En general, los pacientes consultan con poca frecuencia o no vuelven a la consulta una vez finalizado su tratamiento. Este hecho es de importancia, ya que los probables efectos adversos pueden presentar una latencia que oscila entre 5 días y 3 meses después de ser iniciado el tratamiento, dificultando su detección<sup>23</sup>.

Al diseñar el estudio se esperaba encontrar uniformidad en el diagnóstico, ya que la cumarina es indicada para el tratamiento del linfedema, conforme a lo descrito en bibliografía, pero los resultados obtenidos fueron distintos<sup>4,6,7,8</sup>.



Se puede ver que el 36% de los pacientes estudiados, en tratamiento con cumarina, tenían diagnóstico de trastornos del sistema circulatorio diferentes al edema, no encontrándose bibliografía al respecto que sustente la indicación de dicho medicamento. Al ser consultados los profesionales del SFL del HNC expresaron que indican cumarina por fuera de los tratamientos autorizados por haber observado buenos resultados en sus pacientes. Al extrapolar lo observado en la población en estudio, a la población total de pacientes a los que se les dispensó CC en el año 2016, es probable que más de la mitad de los 490 pacientes no presenten linfedema sino otro trastorno del sistema circulatorio.

Otro dato importante obtenido de nuestro estudio fue que a todos los pacientes se les indicó 200 mg de cumarina diarios, siendo esta, la dosis recomendada en bibliografía para el tratamiento de linfedema, siempre acompañada de una terapia complementaria<sup>4</sup>.

Entre los tratamientos complementarios se pueden mencionar las terapias físicas, como elastocompresión y drenaje linfático manual; las terapias farmacológicas vía tópica, como cumarina, vitaminas y antibióticos, entre otros; y los tratamientos por vía oral como la asociación con flavonoides diosmina hesperidina.

Se observaron un total de 35 combinaciones de tratamientos, lo que sugiere la inexistencia de un único protocolo de tratamiento. A su vez, tantas combinaciones de terapias generan una amplia dispersión de datos, dificultando el agrupamiento de estos.

Si bien se han realizado estudios buscando determinar la eficacia de los distintos tratamientos para linfedema, el nivel de evidencia alcanzado no permite conclusiones firmes sobre el tratamiento individual más efectivo. Sin embargo, se puede afirmar que las mayores mejorías se observaron utilizando tratamientos combinados.

Por lo tanto, resulta evidente que la utilización de cumarina no es una alternativa o un sustituto de la Terapia Descongestiva Compleja<sup>29</sup>.

La respuesta al tratamiento buena o superior que pudo observarse en la mayoría de los casos, según el análisis subjetivo del profesional prescriptor, no puede adjudicarse solo al efecto de la cumarina ya que, como se menciona anteriormente, en ningún caso fue el único tratamiento indicado.

Al haber observado cinco casos de sospecha de reacción adversa a cumarina en el periodo estudiado, sería importante implementar un sistema de vigilancia aplicado a este medicamento el cual ayudaría a identificar tempranamente reacciones graves, previniendo complicaciones en la salud de los pacientes afectados.

Reportes de efectos adversos hepáticos en pacientes tratados con cumarina se conocen desde el año 1989. Estos efectos varían desde un aumento en los valores de enzimas hepáticas con una recuperación total del paciente hasta fallas graves del órgano con necesidad de trasplante o muerte de los pacientes, a dosis de cumarina que oscilan entre 90 y 400 mg/día<sup>30,31</sup>.

En este estudio se encontraron cinco casos (5,6%) de sospecha de efectos adversos hepáticos con dosis de 200 mg/día, sin desenlace fatal en ninguno de ellos. Este valor encontrado es cercano al máximo de incidencia descrito en bibliografía (entre 0,3 y 6%)<sup>8,11,14</sup>. Sin embargo, no se puede estimar un valor real de incidencia pues se desconoce el número existente de pacientes que presentaron alguna alteración en su función hepática.

Respecto a la aplicación de los algoritmos de causalidad, los tres empleados han arrojado resultados disímiles debido a la dificultad de responder a todas las preguntas por falta de datos en los registros de las historias clínicas.

Los algoritmos de causalidad utilizados son una herramienta útil.

El algoritmo de Naranjo es ampliamente utilizado debido a que es sencillo, está validado y no insume mucho tiempo. Se encuentra detallado en el Anexo 2. Es útil en general para todos los tipos de reacciones adversas a medicamentos, pero su reproducibilidad es ampliamente variable. Es por eso por lo que, además de éste, se aplicaron otros algoritmos específicos de reacciones adversas hepáticas<sup>32</sup>.

Para los algoritmos específicos de reacciones hepáticas, es necesario contar con datos de los pacientes como valores de análisis clínicos a distintos tiempos, que no son fáciles de obtener de historias clínicas en papel. El método RUCAM fue evaluado y tuvo buen desempeño en cuanto a precisión, reproducibilidad y variabilidad intraobservador, debido a que se basa en medidas objetivas<sup>23</sup>. En este estudio fue el más complejo de resolver debido a que es el que requiere más datos para asignar la causalidad.

Cabe destacar que los cinco casos de sospecha de reacción adversa encontrados durante el estudio no fueron reportados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia por tratarse de un estudio retrospectivo y por ser un medicamento de elaboración magistral.

Al analizar la factibilidad de implementar este sistema, se contemplaron tanto su necesidad como los requisitos para el mismo. Siendo necesario para lograrlo, contar con profesionales prescriptores comprometidos con la información al paciente y la notificación de sospechas y con un farmacéutico responsable de la recepción y análisis de las mismas.

Existieron inconvenientes y limitaciones en el desarrollo del estudio:

Uno de los inconvenientes presentados durante la toma de datos fue que el procedimiento solicitud de historias clínicas debió repetirse como mínimo diez veces debido a la cantidad de pacientes en estudio y a que, en repetidas ocasiones, las carpetas de historia clínica de los pacientes no se encontraban en el SAB, sino en distintos servicios del nosocomio.

Hubo tres pacientes fallecidos entre el año 2016 y el momento de la toma de datos y sus historias clínicas pasaron al archivo pasivo, motivo por el cual no fue posible obtener datos al respecto.

En aquellos casos en los cuales los pacientes abandonaron el tratamiento durante el período de estudio, sin posteriores controles o sin registros en sus historias clínicas, no fue posible saber el motivo del abandono, si existió la posibilidad de algún efecto adverso o no.

Además, hubo datos que probablemente se perdieron, como es el hecho que los pacientes hayan realizado consultas o análisis clínicos fuera del HNC, sin quedar registrados en sus historias clínicas.

Respecto a las historias clínicas observadas, la interpretación de las mismas fue compleja en muchos casos debido a que son en papel, les faltan de datos y la letra es, muchas veces, ilegible.

Cabe destacar que en el HNC existen dos SFL que tienen distinto jefe médico, para el caso de nuestra población de 90 pacientes, 79 pacientes fueron tratados por una misma médica y los 11 restantes por otras dos del mismo SFL. Este hecho contribuyó a disminuir la variabilidad en cuanto a diagnóstico y respuesta al tratamiento que se hizo agrupando en categorías arbitrarias las expresiones de los

profesionales tratantes ya que no se registraron parámetros de seguimiento como lo indica la bibliografía.

Otro inconveniente fue el registro de los diagnósticos sin la utilización de un sistema de clasificación como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10)<sup>33</sup> o el Sistema de Clasificación Integral para los Trastornos Venosos Crónicos (CEAP)<sup>34</sup>. No existió diferenciación en los registros de historias clínicas entre los diagnósticos de linfedema o flebolinfedema, ambos con componente linfático.

A su vez, se observaron registros muy variados y sin muchos detalles respecto a la evolución clínica de los pacientes lo que motivó al agrupamiento en categorías arbitrarias de las expresiones de los profesionales tratantes. Ante este aspecto cabe destacar la necesidad de sistematizar el registro de evolución y el uso de medidas o indicadores estandarizados de evolución de la patología por parte del profesional prescriptor; como son: medidas circunferenciales del edema, fibrosis y movilidad de los miembros, linfagitis/erisipelas, tonismo tisular<sup>4</sup>.

Si bien, al revisar las historias clínicas de cada uno de los pacientes, no se observó que estuviera detallada la clasificación etiológica del linfedema, se puede inferir que la mayoría de los pacientes presentaban linfedema secundario o adquirido, debido a que el 71% de ellos presentaban, a su vez, otro trastorno circulatorio.

Finalmente, los aspectos antes mencionados no permitieron obtener datos consistentes que pudieran ser agrupados y analizados estadísticamente.

A modo de síntesis:

Los datos recabados permitieron conocer el uso de CC de 200 mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos por el SFL del HNC durante el año 2016, datos anteriormente inexistentes.

Respecto a la población en tratamiento, se conoció la distribución en cuanto al sexo y la edad promedio, y, si bien fueron escasos los datos respecto a características mórbidas, pudo observarse la cantidad y clasificación de la medicación concomitante.

Las dosis y los intervalos de administración de cumarina fueron homogéneos, mientras que la duración de los tratamientos fue variada (desde 15 días a 12 meses).

Los resultados obtenidos en efectividad fueron en su mayoría buenos o superiores, pero se observaron casos de sospecha de efectos adversos en el límite superior de incidencia reportado en bibliografía.

La implementación de un sistema de vigilancia activa es clave, sobre todo en estos medicamentos con sospecha de reacciones adversas graves, pero para llevarlo a cabo es necesario el trabajo en equipo con el prescriptor. Se propone un modelo de hoja de notificación en el presente trabajo.

Con esta información sería posible cerrar el ciclo de utilización del medicamento de elaboración magistral, desde la obtención de la materia prima, su elaboración y dispensación, hasta la evaluación del uso. El AFC del HNC debería completar todas estas etapas con cada uno de los medicamentos magistrales que elabora.

## **Capítulo N° 5: BIBLIOGRAFÍA**



## Capítulo 5: BIBLIOGRAFÍA

- 1- Herrero de Tejada A. Guía para el desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Formulaciones Magistrales [Internet]. Madrid: Organización Mundial de la Salud; 1997 [citado 10/09/2018]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/Hsp/HSE/doc191.pdf>
- 2- Presidencia de la Nación Argentina. Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas [Internet]. Argentina: Presidencia de la Nación [citado 16/05/2018]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/enfermedadespocofrecuentes>
- 3- Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An. Sist. Sanit. Navar. [Internet] 2008 [citado 10/09/2018]; 31 (Supl. 2): 9-20. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s2/original2.pdf>
- 4- Nieto S, ed. Linfedema de las extremidades. Tratamiento médico. Buenos Aires: Fundación Salvador Nieto; 1994.
- 5- Fundación Salvador Nieto. Linfedema [Internet]. Buenos Aires: Fundación Salvador Nieto [actualizado: 30/09/2013; citado: 10/09/2018]. Disponible en: <http://archive.li/Pf2UI>
- 6- Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Taylor ME, Thiadens SRJ. Lymphedema Management. Semin Radiat Oncol. 2003; 13(3):290-301.
- 7- Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. Turk J Surg 2017; 33(2): 51-7.
- 8- Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema. Diagnostic workup and management. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(6):995-1006. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.021.
- 9- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffeld DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatología en Medicina General. 7° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009. v 3, p. 1684-85.
- 10- Arias-Cuadrado A, Álvarez-Vázquez MJ, Martín-Mourelle R, Villarino-Díaz Jiménez C. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. Rehabilitación. 2010; 44(S1): 29-34



- 11- Galindo García A, Rial Horcajo R, Sánchez Hervás L, Serrano Hernando FJ. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la enfermedad linfática crónica. *Medicine*. 2017; 12(41): 2462-5
- 12- Federación Argentina de Enfermedades poco Frecuentes. Listado de EPOF [Internet] [citado: 10/09/2018] Disponible en: [http://fadepof.org.ar/listado\\_epof/](http://fadepof.org.ar/listado_epof/)
- 13- Cheville AL, Gamble GL. *Lymphedema: Nonoperative Treatment*. Rutherford's Vascular Surgery. 8a ed. Elsevier; 2014.
- 14- Hu M, Piller NB. Strategies for Avoiding Benzopyrone Hepatotoxicity in Lymphedema Management—The Role of Pharmacogenetics, Metabolic Enzyme Gene Identification, and Patient Selection. *Lymphat Res Biol*. 2017; 00 (00): 1-7.
- 15- Ciucci JL. *Linfología. 5° Consenso y 3° Foro Kinesiológico Latinoamericano para el Tratamiento del Linfedema: "Protocolo de tratamiento"*. 1° ed. Buenos Aires: Nayarit, 2014.
- 16- National Center of Biotechnology Information. Pubchem Compound Database. Coumarin [Internet] Bethesda: National Institutes for Health [citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/323>
- 17- Badger CMA, Preston NJ, Seers K, Mortimer PS. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2004 [citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106192> DOI: 10.1002/14651858.CD003140.pub2.
- 18- Poage EG, Rodrick JR, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Exploring the usefulness of botanicals as an adjunctive treatment for lymphedema: a systematic search and review. *PM R*. 2015 Mar;7(3):296-310. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.09.019.
- 19- Coumarin. En: *Meyler's Side Effects of Drugs*. Aronson JK, editor. Netherlands: Elsevier B.V.; 2016.
- 20- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. *Vademecum Nacional de Medicamentos* [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

- 21- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Buenas prácticas de farmacovigilancia. [Internet] Buenos Aires: ANMAT, 2009. [citado 10/09/2018]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia\\_BPF.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf)
- 22- Resolución 166/2012 Directivas para Farmacias en Establecimientos Asistenciales, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Dirección de Jurisdicción Farmacia, Córdoba, Argentina.
- 23- Health & Human Services. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; [actualizado: 16/10/2017; citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://livertox.nih.gov/Causality.html>
- 24- Drugs.com. Terazosin Hydrochloride [Internet]. Bethesda: AHFS DI Essentials © 2000-2018 [actualizado: 13/02/2018; citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/terazosin-hydrochloride.html>
- 25- Charles Edouard Otrante D, Quiñones Castro M, Borrás Migués M, Rodríguez Villalonga L, Chirino Díaz L. Insuficiencia venosa crónica y calidad de vida. Rev Cubana de Angiol y Cir Vasc. 2010; 11(1): 27-33
- 26- Rodríguez Villalonga L E. El dilema del linfedema [Internet]. La Habana: Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular; 2010 [citado: 10/09/2018]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12\\_01\\_11/ang111111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang111111.htm)
- 27- Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe. Concepto y factores determinantes de la polimedición. Actualidad Farmacéutica. 2011; (2): 6-10.
- 28- Boss GR, Seegmiller JE. Age-Related Physiological Changes and Their Clinical Significance. West J Med. 1981; 135(6): 434-40.
- 29- The International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 Consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2016; 49: 170-84.
- 30- Jak MA, Gersberg M, Sgro C, Decocq G, Hamel JD, Morin M, et al. French Pharmacovigilance Survey Evaluating the Hepatic Toxicity of Coumarin. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998; 7: 45-50.

- 31- Morrison L, Welsby PD. Side-effects of coumarin. *Postgrad MedJ* 1995; 71: 701-2C.
- 32- Herrera Comoglio R, Alesso L. *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. 1° ed. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012.
- 33- Edición electrónica de la CIE-10-ES. 2ª Ed. [Internet] España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Subdirección General de Información Sanitaria y Evaluación, 2018. [citado: 10/09/2018]. Disponible en: <https://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/metabuscar.html>
- 34- Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. *International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg.* 1995;21:635-45

## **Capítulo N° 6: ANEXOS**



**ANEXO 1**

Modelo de tabla utilizada para el registro de datos de las historias clínicas de los pacientes en tratamiento con cápsulas de cumarina de 200 mg

N° de paciente <sup>1</sup>	Edad	Sexo <sup>2</sup>	Obra social	Médico	Diagnóstico	Dosis e intervalo de CC <sup>3</sup>	Duración del tratamiento <sup>4</sup>	¿El paciente interrumpió tratamiento? <sup>5</sup>	Tratamiento complementario <sup>6</sup>

Medicación habitual		Respuesta al tratamiento <sup>7</sup>	¿Solicita análisis de función hepática? ¿Cuáles? Valores obtenidos	Cambio en el tratamiento	Derivación <sup>8</sup>	Cantidad de consultas	Comentarios
Nombre de los medicamentos	Cantidad de medicamentos						

<sup>1</sup> se numeraron los pacientes de 1 a 90 y se utilizó su número para identificarlos y proteger su identidad

<sup>2</sup> sexo: "F" para femenino y "M" para masculino.

<sup>3</sup> expresado en mg/día

<sup>4</sup> expresado en meses

<sup>5</sup> sí o no, según corresponda

<sup>6</sup> descripción del tratamiento complementario

<sup>7</sup> sin modificaciones (SM), buena (B), muy buena (MB), muy buena más (MB+)

<sup>8</sup> detallar la especialidad médica

**ANEXO 2**

ALGORITMO DE KARCH - LASAGNA (MODIFICADO POR NARANJO)				
	SÍ	NO	NO SABE	PUNTAJE
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?				
2. El evento adverso ¿apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?				
3. La RAM ¿mejoró al suspender el fármaco o al administrar un antagonista específico?				
4. La RAM ¿reapareció al readministrar el medicamento?				
5. ¿Existen causas alternativas que pueden explicar esta reacción?				
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar un placebo?				
7. ¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?				
8. La RAM ¿fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis?				
9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?				
10. La RAM ¿fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?				
<b>PUNTAJE TOTAL</b>				
<b>PROBADA</b> Puntaje mayor o igual a 9	<b>PROBABLE</b> Puntaje entre 5 - 8	<b>POSIBLE</b> Puntaje entre 1 - 4	<b>DUDOSA</b> Puntaje igual a 0	

ANEXO 3

**RUCAM Causality Assessment**

Drug: \_\_\_\_\_ Initial ALT: \_\_\_\_\_ Initial Alk P: \_\_\_\_\_ R ratio = [ALT/ULN] ÷ [Alk P/ULN] = \_\_\_\_\_ ÷ \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_

The R ratio determines whether the injury is hepatocellular (R > 5.0), cholestatic (R < 2.0), or mixed (R = 2.0 – 5.0)

	Hepatocellular Type	Cholestatic or Mixed Type	Assessment		
<b>1. Time to onset</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>o From the beginning of the drug:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suggestive</li> <li>• Compatible</li> </ul> </li> <li>o From cessation of the drug:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatible</li> </ul> </li> </ul> <p>Note: If reaction begins before starting the medication or &gt;15 days after stopping (hepatocellular), or &gt;30 days after stopping (cholestatic), the injury should be considered unrelated and the RUCAM cannot be calculated.</p>	Initial Treatment 5 – 90 days < 5 or > 90 days	Subsequent Treatment 1 – 15 days > 15 days ≤ 15 days	Initial Treatment 5 – 90 days < 5 or > 90 days	Subsequent Treatment 1 – 90 days > 90 days ≤ 30 days	Score (check one only) <input type="checkbox"/> +2 <input type="checkbox"/> +1  <input type="checkbox"/> +1
<b>2. Course</b>					
Change in ALT between peak value and ULN		Change in Alk P (or total bilirubin) between peak value and ULN			
After stopping the drug:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Highly suggestive</li> <li>• Suggestive</li> <li>• Compatible</li> <li>• Inconclusive</li> <li>• Against the role of the drug</li> </ul>	Decrease ≥ 50% within 8 days Decrease ≥ 50% within 30 days Not applicable No information or decrease ≥ 50% after 30 days Decrease < 50% after 30 days OR Recurrent increase All situations	Not applicable Decrease ≥ 50% within 180 days Decrease < 50% within 180 days Persistence or increase or no information	Score (check one only) <input type="checkbox"/> +3 <input type="checkbox"/> +2 <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0		
<b>3. Risk Factors:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Alcohol or Pregnancy</li> <li>o Age</li> </ul>	Ethanol Presence Absence Age of the patient ≥ 55 years Age of the patient < 55 years	Ethanol or Pregnancy (either) Presence Absence Age of the patient ≥ 55 years Age of the patient < 55 years	Score (check one for each) <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> 0		



<b>4. Concomitant drug(s):</b>		<b>Score (check one only)</b>
<input type="radio"/>	None or no information or concomitant drug with incompatible time to onset	<input type="checkbox"/> 0
<input type="radio"/>	Concomitant drug with suggestive or compatible time to onset	<input type="checkbox"/> -1
<input type="radio"/>	Concomitant drug known to be hepatotoxic with a suggestive time to onset	<input type="checkbox"/> -2
<input type="radio"/>	Concomitant drug with clear evidence for its role (positive rechallenge or clear link to injury and typical signature)	<input type="checkbox"/> -3
<b>5. Exclusion of other causes of liver injury:</b>		<b>Score (check one only)</b>
<b>Group I (6 causes):</b>		<input type="checkbox"/> +2
<input type="radio"/>	Acute viral hepatitis due to HAV (IgM anti-HAV), or	<input type="checkbox"/> +1
<input type="radio"/>	HBV (HBsAg and/or IgM anti-HBc), or	
<input type="radio"/>	HCV (anti HCV and/or HCV RNA with appropriate clinical history)	
<input type="radio"/>	Biliary obstruction (By imaging)	
<input type="radio"/>	Alcoholism (History of excessive intake and AST/ALT $\geq$ 2)	
<input type="radio"/>	Recent history of hypotension, shock or ischemia (within 2 weeks of onset)	
<b>Group II (2 categories of causes):</b>		<input type="checkbox"/> 0
<input type="radio"/>	Complications of underlying disease(s) such as autoimmune hepatitis, sepsis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cirrhosis or sclerosing cholangitis; or	<input type="checkbox"/> -2
<input type="radio"/>	Clinical features or serologic and virologic tests indicating acute CMV, EBV, or HSV.	
<b>6. Previous information on hepatotoxicity of the drug:</b>		<b>Score (check one only)</b>
<input type="radio"/>	Reaction labeled in the product characteristics	<input type="checkbox"/> +2
<input type="radio"/>	Reaction published but unlabeled	<input type="checkbox"/> +1
<input type="radio"/>	Reaction unknown	<input type="checkbox"/> 0
<b>7. Response to readministration:</b>		<b>Score (check one only)</b>
<input type="radio"/>	Positive	<input type="checkbox"/> +3
<input type="radio"/>	Compatible	<input type="checkbox"/> +1
<input type="radio"/>	Negative	<input type="checkbox"/> -2
<input type="radio"/>	Not done or not interpretable	<input type="checkbox"/> 0
<b>TOTAL (add the checked figures)</b>		

Abbreviations used: ALT, alanine aminotransferase; Alk P, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of the normal range of values  
 Modified from: Danan G and Benichou C. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.

## ANEXO 4

<b>M &amp; V Causality Assessment Scale</b>	
<b>I. Temporal Relationship Between Drug Intake and the Onset of Clinical Picture</b>	
A. Time from drug intake until the onset of the first clinical or laboratory manifestations	Score
a. 4 days to 8 weeks (or less than 4 days in cases of reexposure)	3
b. Less than 4 days or more than 8 weeks	1
B. Time from withdrawal of the drug until the onset of manifestations	
a. 0 to 7 days	3
b. 8 to 15 days	0
c. More than 15 days*	-3
C. Time from withdrawal of the drug until normalization of laboratory values**	
a. Less than 6 months (cholestatic or mixed patterns) or 2 months (hepatocellular)	3
b. More than 6 months (cholestatic or mixed patterns) or 2 months (hepatocellular)	0
<b>II. Exclusion of Alternative Causes</b>	
Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), alcoholic liver disease, biliary tree obstruction, pre-existing liver disease, other (pregnancy, acute hypotension)***	
o Complete exclusion	3
o Partial exclusion	0
o Possible alternative cause detected	-1
o Probable alternative cause detected	-3
<b>III. Extrahepatic Manifestations</b>	
Rash, fever, arthralgias, eosinophilia (>6%), cytopenia	
o 4 or more	3
o 2 or 3	2
o 1	1
o None	0
<b>IV. Intentional or Accidental Reexposure to the Drug</b>	
o Positive rechallenge test	3
o Negative or absent rechallenge test	0
<b>V. Previous Report in the Literature of Cases of DILI Associated with Drug</b>	
o Yes	2
o No (drugs marketed for up to 5 years)	0
o No (drugs marketed for more than 5 years)	-3
<b>TOTAL (add the 7 scores)</b>	

\*Except cases of prolonged persistence of the drug in the body after drug withdrawal (e.g. Amiodarone)

\*\*Normalization = decrease to values below two times the upper limit of normal values

\*\*\*Using exclusion criteria considered appropriate in each case

Modified from: Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.

**ANEXO 5****Modelo de hoja de notificación de efectos adversos hepáticos.**

DATOS DEL PACIENTE:		
Apellido y nombre:	Diagnóstico:	Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):
Peso:	Tiempo de tratamiento con cumarina:	
Edad:		
Sexo:		
Historia clínica N°:		
Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):		
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración)		
Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):		Resultado (marque con una cruz)
		Requirió tratamiento.....      Riesgo de vida..... Recuperado ad integrum.....      Muerte, fecha..... Recuperado con secuelas.....      Otro..... No recuperado aún.....      Desconocido..... Requirió o prolongó la hospitalización.....
DATOS DEL MEDICAMENTO:		
Lote:		Fecha de comienzo de administración:
Vencimiento:		Fecha de suspensión de administración:
¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si                  No                  No sabe		DATOS DEL NOTIFICADOR Apellido y Nombre..... Teléfono..... Correo electrónico.....
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si                  No                  Nosabe		
Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)		Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)
PARA USO DEL ÁREA DE FARMACIA CENTRAL Imputabilidad Intensidad		Notificación N°: