

# Análisis de causalidad de reacciones adversas mediante algoritmo de Naranjo en internados en un hospital

Causal analysis of adverse reactions using the Naranjo algorithm in hospitalized patients

Irma Concepción Ramírez Domínguez<sup>2</sup> ; Zully Vera de Molinas<sup>2</sup> ; Olga Yolanda Maciel<sup>2</sup> 

Lourdes Raquel Samaniego<sup>2</sup> ; Gladys Mabel Maidana de Larroza<sup>2</sup> 

## RESUMEN

**Introducción:** Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se refiere a una respuesta dañina e involuntaria que se presenta al administrar dosis que normalmente se utilizan en humanos para prevenir, diagnosticar, tratar o modificar alguna función fisiológica. **Objetivo:** Analizar la causalidad de las RAM utilizando el algoritmo de Naranjo en pacientes internados en un hospital escuela en Paraguay.

**Método:** Estudio observacional, descriptivo y transversal, utilizando un muestreo por conveniencia. Se incluyeron pacientes adultos que estaban hospitalizados en las áreas de clínica médica, cirugía, traumatología, urología, otorrinolaringología y hematología del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, entre marzo y mayo de 2021. Los datos se recolectaron a través de entrevistas con los pacientes y la revisión de historias clínicas, utilizando la ficha de notificación de RAM. La causalidad se evaluó mediante el algoritmo de Naranjo. **Resultados:** Se identificaron 24 casos sospechosos de RAM. De estos, 8 (33,3 %) se clasificaron como probables, 13 (54,2 %) como posibles y 3 (12,5 %) como dudosos; ninguno fue considerado definitivo. Los principios activos más comunes clasificados como probables fueron omeprazol 40 mg y rituximab (8,3 % cada uno). El medicamento más asociado a reacciones posibles (12,5 %) fue la vancomicina 1 g. La RAM más reportada fue la diarrea (16,7 %). El sistema más afectado fue el gastrointestinal (54 %), siendo más prevalente en mujeres (58 %) y en el grupo de edad de 18 a 40 años (50 %). Conclusiones: Las RAM predominantes fueron las posibles, especialmente en mujeres jóvenes, siendo las reacciones gastrointestinales las más frecuentes.

**Palabras clave:** Reacciones adversas, Farmacovigilancia, Evaluación de causalidad

---

Fecha de recepción: agosto 2025. Aceptado: octubre 2025

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay.

Autor de Correspondencia: Irma Concepción Ramírez Domínguez: Email: irmarami@hotmail.es



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons.

## ABSTRACT

**Introduction:** An adverse drug reaction (RAM) refers to a harmful and unintended response that occurs when administering doses normally used in humans to prevent, diagnose, treat, or modify a physiological function. **Objective:** To analyze the causality of RAM using the Naranjo algorithm in patients hospitalized at a teaching hospital in Paraguay.

**Methods:** An observational, descriptive, and cross-sectional study using convenience sampling. Adult patients hospitalized in the departments of internal medicine, surgery, traumatology, urology, otorhinolaryngology, and hematology at the Hospital de Clínicas of the National University of Asunción between March and May 2021 were included. Data were collected through patient interviews and medical record review using the RAM notification form. Causality was assessed using the Naranjo algorithm. **Results:** Twenty-four suspected cases of RAM were identified. Of these, 8 (33.3 %) were classified as probable, 13 (54.2 %) as possible, and 3 (12.5 %) as doubtful; none were considered definitive. The most common active ingredients classified as probable were omeprazole 40 mg and rituximab (8.3 % each). Was the drug most frequently associated with possible reactions (12.5 %) was vancomycin 1 g. The most reported RAM was diarrhea (16.7 %). The most affected system was the gastrointestinal (54 %), being more prevalent in women (58 %) and in the 18-40 age group (50 %). **Conclusions:** The predominant RAM were possible, especially in young women, with gastrointestinal reactions being the most frequent.

**Keywords:** Adverse reactions, Pharmacovigilance, Causality Assessment

## INTRODUCCIÓN

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una fuente esencial para determinar si un medicamento es el agente causal de un evento adverso y, en consecuencia, fundamentar decisiones regulatorias (World Health Organization, 2002a). Las notificaciones de sospechas de (RAM) se pueden analizar para determinar la probabilidad de que un medicamento sea el agente causal o no de una reacción adversa notificada o manifestada, lo que podría llevar a conducir alguna decisión médica, como ser reemplazo o eliminación del tratamiento (Edwards & Aronson, 2000).

La evaluación de la causalidad o imputabilidad permiten determinar el grado de probabilidad de la reacción adversa producida por el fármaco (Danan & Benichou, 1993).

Este análisis sobre la relación causa-efecto entre la administración de un medicamento y la posible reacción adversa no siempre es fácil, ya que puede presentarse tiempo después de la administración del medicamento, o deberse a otras causas (interacciones entre medicamentos o alimentos o la propia enfermedad del paciente) (Danan & Benichou, 1993).

Además, no se puede concluir la causalidad con el análisis de casos de manera individual, por ello existen diferentes métodos de evaluación como son los juicios de expertos, algoritmos y métodos probabilísticos. Entre los más utilizados está el juicio de expertos sugerido por la Organización Mundial de la Salud (Uppsala Monitoring Centre, 2018) y el algoritmo de Naranjo (Naranjo et al., 1981), este es una herramienta estandarizada diseñada para evaluar la probabilidad de que una RAM fue causada por un medicamento particular. Fue desarrollado por Naranjo et al. (1981), y consta de una serie de 10 pregun-

tas que se responden con “SI, NO, o NO SABE/NO APLICABLE”, y a las que se asignan puntajes específicos, clasificando la relación causal entre el medicamento y la reacción en una de las siguientes categorías: definitiva, probable, posible o dudosa. No obstante, este algoritmo no diagnostica la RAM, sino que proporciona una forma sistemática, reproducible y objetiva de evaluar causalidad, lo que posibilita un apoyo a la farmacovigilancia, es ampliamente utilizado en hospitales, centros de farmacovigilancia y estudios clínicos, facilitando además la toma de decisiones sobre continuar, suspender o sustituir un tratamiento por parte del personal de salud (Danan & Benichou, 1993).

Tal como señalan algunos estudios, como el de Mata Maldonado (2018), persisten ciertas lagunas en cuanto al conocimiento, la percepción y las conductas del personal de salud frente a la farmacovigilancia. Esto se evidencia en la escasa participación a la hora de reportar las RAM por parte de médicos, enfermeros y farmacéuticos, lo cual dificulta el enfoque multidisciplinario que requiere la actividad. Otros estudios en América han utilizado al algoritmo de Naranjo como un método confiable para valorar la probabilidad de causalidad, como las llevadas a cabo en Cuba, por Quirós Salas y Pereira Céspedes (2023), quienes analizaron los resultados negativos ligados a la medicación en pacientes de urgencias, utilizando dicho algoritmo en el estudio, mientras que Rojas Valladares et al. (2024) llevaron a cabo una descripción de RAM en adultos mayores a partir de notificaciones espontáneas. En México, un estudio sobre antipsicóticos evidenció un 55 % de RAM catalogadas como posibles y un 45 % como probables, según el algoritmo (Rojas Valladares et al., 2024). En Colombia, De las Salas et al. (2016) encontraron que el 98,1 % de las RAM valoradas eran probables y solo un 1,3 % posibles.

Resultados parecidos se obtuvieron en Argentina, donde López Pfister et al. (2018) halló un 58 % de RAM probables y un 42 % posibles. En Chile, Farfán (2022) constató que el 77,2 % de los eventos adversos evaluados eran probables. En Ecuador, Peralta Vásquez (2023) encontró un 83 % de RAM probables y un 17 % posibles, también usando el algoritmo de Naranjo como herramienta para valorar la causalidad. Estos descubrimientos refuerzan el valor de esta herramienta de análisis para guiar estrategias de prevención, intervención y mejora de la seguridad del paciente en diferentes niveles de atención.

En Paraguay, existen resoluciones referentes a Farmacovigilancia, como el Manual de Farmacovigilancia (2019) que incluye Reglamentos, Procedimientos y Buenas prácticas de Farmacovigilancia, un compendio elaborado por el Comité de Farmacovigilancia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, algunos trabajos relevantes en el área de farmacovigilancia incluyen el estudio sobre reacciones adversas a anti-retrovirales, como el síndrome DRESS y la necrólisis epidérmica tóxica por uso de lamotrigina, reportado por Chamorro Noceda et al. (2017); la investigación publicada en la revista Anales de la Facultad de Ciencias Médicas ese mismo año, que ca-

racterizó clínicamente y epidemiológicamente las farmacodermias observadas en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA (Di Martino, 2014); y el trabajo de Sequeira et al. (2019), que evaluó el diagnóstico y tratamiento farmacológico en pacientes con fibrilación auricular, destacando la importancia de la farmacovigilancia en este contexto clínico.

A pesar de esto todavía faltan datos suficientes para establecer la incidencia y caracterizar las reacciones adversas de forma definitiva. Los estudios de farmacovigilancia en pacientes hospitalizados pueden establecer la base para mejorar el conocimiento en seguridad de los medicamentos en los diversos servicios previniendo las reacciones adversas a medicamentos o por lo menos evitando el uso inadecuado o el abandono terapéutico por parte de los pacientes debido a las RAM que aparecen.

Por lo mencionado, el trabajo tuvo como objetivo evaluar las sospechas de RAM notificadas por los pacientes internados en el Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción aplicando el algoritmo de Naranjo.

La pregunta que surge entonces es: ¿con qué frecuencia las RAM se clasifican como definitivas, probables, posibles o dudosas y cuáles son los fármacos y sistemas orgánicos más implicados?

## MÉTODO

### Diseño del estudio

La investigación se enmarca en un estudio de tipo observacional, de corte transversal, con enfoque cuantitativo. Este diseño permite recolectar información en un momento determinado, sin intervenir en el tratamiento de los pacientes, con el fin de identificar y describir la presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una población específica. El enfoque transversal es apropiado para estudios

descriptivos y de prevalencia, ya que posibilita una visión global del fenómeno en estudio en un periodo definido (Grimes & Schulz, 2002).

### Población de estudio y muestra

La población estuvo conformada por pacientes adultos (mayores de 18 años), internados en salas clínicas del Hospital de Clínicas, un centro asistencial de tercer nivel de alta complejidad, dependiente de

la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, ubicado en la ciudad de San Lorenzo.

No se realizó un cálculo del tamaño de muestra debido al carácter observacional y descriptivo, empleándose un muestreo no probabilístico por conveniencia, determinado por la accesibilidad a los pacientes durante el periodo de estudio. Este tipo de muestreo es común en investigaciones clínicas exploratorias o de vigilancia sanitaria, donde los recursos y el tiempo son limitados (Etikan, Musa & Alkassim, 2016).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años internados durante los meses de marzo a mayo de 2021, que aceptaron participar en el estudio firmando el consentimiento informado. Se excluyeron a los pacientes con trastornos mentales, dificultades de comprensión, barreras de idiomas o que se encontraban embarazadas, esto con el fin de garantizar la validez del consentimiento y la fiabilidad de la información brindada.

### **Recolección de datos**

Para la recolección de datos se utilizó la ficha de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, elaborada y aprobada por el Comité de Farmacovigilancia de la Facultad de Ciencias Médicas. La misma fue validada mediante la implementación de un plan piloto durante un mes con participantes que no formaron parte del estudio. Esta ficha fue aplicada de manera directa por el investigador a los pacientes internados que cumplían con los criterios establecidos, luego de la lectura del consentimiento informado.

El proceso consistió en una entrevista directa con cada paciente, completando la ficha en base a la información proporcionada y revisión de fichas clínicas de cada uno. Esta modalidad corresponde a un sistema de farmacovigilancia activa, considerado más efectivo para detectar RAM que los sistemas pasivos de notificación

(World Health Organization, 2002b).

### **Evaluación de causalidad**

Las sospechas de RAM detectadas fueron evaluadas mediante el algoritmo de Naranjo, herramienta internacionalmente validada para estimar la probabilidad de causalidad (Naranjo et al., 1981).

### **Variables analizadas**

Se analizaron las variables demográficas, como edad y sexo, farmacológicas: principio activo implicado, clínicas: tipo de RAM, sistema o aparato afectado (gastrointestinal, sistema nervioso central, urinario, cardiovascular, entre otros), la RAM y la causalidad: según la clasificación del algoritmo de Naranjo (definitiva, probable, posible, dudosa).

### **Gestión y análisis de los datos**

Los datos fueron registrados en una planilla electrónica de Microsoft Excel® y para el análisis estadístico se utilizó el programa Epi Info versión 7.2.5.0. para obtener la frecuencia absoluta y relativa porcentual de las variables estudiadas.

### **Consideraciones éticas**

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, según resolución UNA\_FCM\_DI N 378/2020. El trabajo se realizó tomando en cuenta los principios éticos internacionales para la investigación biomédica en seres humanos propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, en su versión 2016 (CIOMS) (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016).

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DE CAUSALIDAD POR PRINCIPIO ACTIVO

En la Tabla 1 se observa la clasificación por causalidad de las 24 sospechas de RAM, 8 de ellas se clasificaron como probables, 13 como posibles, 3 como dudosas y ninguna como definitiva. Entre las probables, el omeprazol 40 mg y rituximab (8,3 % cada uno) fueron los principios activos sospechosos con mayor frecuencia. Dentro de los clasificados como posibles la vancomicina de 1 g fue el principio activo con mayor frecuencia (12,5 %), seguido del tazonam 4,5 mg (8,3 %). Entre las dudosas se encuentran la vancomicina en combinación con meropenem en un 4,2 %.

Tabla 1: Análisis de causalidad por principio activo. N:24

Causalidad	Principio activo	n (%)
Probable	Omeprazol 40 mg	2(8,3)
	Rituximab	2(8,3)
	Cloruro de potasio 10%	1(4,2)
	Dipirona 1 g	1(4,2)
	Fludarabina 50 mg	1(4,2)
	Gentamicina 200 mg	1(4,2)
	Idarrubicin 10 mg	1(4,2)
	Quetiapina 25 mg	1(4,2)
Posible	Vancomicina 1 g	3(12,5)
	Tazonam 4,5 mg	2(8,3)
	Allopurinol 300 mg	1(4,2)
	Ampicilina IBL 1,5 g	1(4,2)
	Carvedilol 6,25 mg	1(4,2)
	Cefixima 400 mg	1(4,2)
	Ceftriazona 1 g	1(4,2)
	Ciclosporina 200 mg	1(4,2)
	Dolutegravir sódico 50 mg Lamivudina 300 mg Tenofovir 300 mg	1(4,2)
	Ketorolac 60 mg	1(4,2)
	Losartan 50 mg	1(4,2)
	Plasil 10 mg, Metoclopramida	1(4,2)
	Tramadol 100 mg	1(4,2)
	Atorvastatina 20 mg	1(4,2)
Dudosa	Ciprofloxacina 400 mg	1(4,2)
	Vancomicina D13 + Meropenem	1(4,2)

2. DISTRIBUCIÓN DE RAM POR SISTEMA O APARATO

En la Tabla 2, se describe la distribución de las sospechas de RAM de acuerdo al sistema o aparato afectado y la reacción adversa causada. Se observa que las reacciones adversas registradas más comunes son las de afectación gastrointestinal (54 %), entre las que predomina la diarrea (16,7 %); seguido de la piel, mucosas y membranas (16,7 %) con ronchas, palidez, picazón y dolor en el lugar de aplicación (4,2 % cada una) ; el sistema nervioso central (16,7 %), con mareo, temblores, cefalea y fiebre (4,2 % cada una); el sistema urinario (4,2 %) con falla renal aguda; cardiovascular (4,2 %) como taquicardia y visual (4,2 %) con cambio de color de ojos.

Tabla 1: Distribución de RAM. N:24

Sistema o aparato	Reacción adversa causada	Fármacos sospechosos	n (%)	n (%)
Gastrointestinal	Diarrea	Tazonam, atorvastatina, ceftriaxona, fludarabina	4 (16,7)	13 (54)
	Vómitos	Tazonam 4,5 mg	2 (8,3)	
	Malestar estomacal	Cefixima 400 mg Losartan 50 mg	2 (8,3)	
	Nauseas	Vancomicina 1 g	2 (8,3)	
	Heces caprinas, diarrea	Atorvastatina 20 mg	1 (4,2)	
	Anorexia	Plasil 10 mg, Metoclopramida	1 (4,2)	
	Disfagia	Ketorolac 60 mg	1 (4,2)	
Piel, mucosas y membranas	Ronchas	Quetiapina 25 mg	1 (4,2)	4 (16,7)
	Palidez	Cloruro de potasio 10 %	1 (4,2)	
	Picazón	Dipirona 1 g	1 (4,2)	
	Dolor en el lugar de aplicación	Cloruro de potasio 10 %	1 (4,2)	
Sistema nervioso central	Mareo	Gentamicina 200 mg	1 (4,2)	4 (16,7)
	Temblores	Dolutegravir sódico 50 mg Lamivudina 300 mg Tenofovir 300 mg	1 (4,2)	
	Cefalea	Rituximab	1 (4,2)	
	Fiebre	Tazonam 4,5 mg	1 (4,2)	
Sistema urinario	Falla renal aguda	Vancomicina D13+ Meropenem	1 (4,2)	1 (4,2)
Sistema cardiovascular	Taquicardia	Rituximab	1 (4,2)	1 (4,2)
Visual	Cambio de color de ojos	Ciclosporina 200 mg	1 (4,2)	1(4,2)



3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON RAM

Respecto al sexo de los pacientes participantes del estudio, se observaron proporciones similares. La relación Hombre/ Mujer fue de 1:1,4, en donde predominó el sexo femenino que representó el 58 %. El rango de edad fue de 18- 80 años, el promedio de edad fue 44,51 ± 18,49. El rango de edad más frecuente fue el de 18-40 años en un 50 % (12/24), como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes participantes del estudio. N:24

Variables	n (%)
Género	
Hombres	10 (42)
Mujeres	14 (58)
Edad	
18-40	12 (50)
41-60	6 (25)
61-80	6 (25)

DISCUSIÓN

Se identificó RAM en diferentes sistemas orgánicos, siendo el tracto gastrointestinal el más afectado, con un total de 13 sospechas de RAM (54 %). Este hallazgo coincide con investigaciones similares en hospitales de América Latina, donde se reportaron que las RAM gastrointestinales son las más prevalentes, especialmente en pacientes polimedicados o tratados con antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y quimioterápicos (López Pfister et al. 2018; Sakaeda et al., 2013).

Dentro de este grupo, la diarrea fue la RAM más frecuente (16,7 %), asociada principalmente a antibióticos como vancomicina, ceftriaxona y tazonom®, además de estatinas como la atorvastatina y antineoplásicos como la fludarabina. La presencia de diarrea inducida por antibióticos se encuentra documentada en la literatura, atribuida a mecanismos como la disbiosis intestinal y la colitis pseudomembranosa (Bartlett, 2002; McFarland, 1998). Asimismo, estos medicamentos pueden alte-

rar el tránsito intestinal o generar efectos colaterales digestivos en ciertos pacientes (Guerrant et al., 2001).

Las RAM dermatológicas, de las mucosas y membranas representaron el segundo grupo más afectado (16,7 %), con reacciones como ronchas, picazón, palidez y dolor en el sitio de aplicación. Estas manifestaciones, de tipo alérgico, han sido descritas con fármacos como dipirona, cloruro de potasio y quetiapina, todos con potencial de inducir reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas, hipersensibilidad tipo I o irritación local (González Díaz et al., 2019). Cabe señalar que la identificación oportuna de estos eventos permite suspender o sustituir el medicamento sospechoso, previniendo reacciones más graves como el síndrome de Stevens-Johnson.

En el sistema nervioso central (SNC) también se registraron RAM relevantes (16,7 %), tales como mareos, cefalea, tem-



blores y fiebre. La gentamicina, un antibiótico aminoglucósido, fue vinculada a mareo, lo cual puede interpretarse como expresión de ototoxicidad o neurotoxicidad, efectos conocidos de esta clase farmacológica (Forge & Schacht, 2000). La administración conjunta de drogas antirretrovirales como, dolutegravir, lamivudina y tenofovir podría elevar las concentraciones individuales de cada uno y, en consecuencia, intensificar la aparición de sus reacciones adversas. (Zacarías Leguizamón, 2014).

Un hallazgo significativo fue la aparición de falla renal aguda asociada al uso concomitante de vancomicina y meropenem. Estudios previos han demostrado que esta combinación puede tener un efecto sinérgico nefrotóxico, por mecanismos de vasoconstricción renal y lesión tubular directa (Filippone et al., 2017). Dado que estos esquemas antibióticos son comunes en pacientes críticos, su vigilancia debe ser intensiva mediante ajustes en la dosis de ser necesario.

Adicionalmente, se reportaron RAM menos frecuentes pero relevantes, como taquicardia (rituximab) y cambio de color de ojos (ciclosporina). Rituximab se asocia habitualmente con reacciones de síntomas cardiovasculares como taquicardia y bra-

dicardia transitorias (Ko Ko et al., 2020). El cambio de color de ojos, aunque raro, podría reflejar alteraciones pigmentarias secundarias o ser parte de efectos adversos visuales más amplios aún poco reportados.

Desde el punto de vista clínico y regulatorio, estos resultados indican la necesidad de implementar estrategias de farmacovigilancia activa en pacientes hospitalizados, enfocados en los grupos de medicamentos de alto riesgo como antibióticos, inmunosupresores y citotóxicos. Asimismo, la utilización sistemática de herramientas estandarizadas de evaluación de causalidad, como el algoritmo de Naranjo, facilitaría la clasificación y notificación eficiente de los eventos adversos.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Primero, existe un posible sesgo de información derivado del auto-reporte por parte de los pacientes, lo que podría afectar la precisión de los datos sobre reacciones adversas a medicamentos. Además, el carácter monocéntrico del estudio, realizado únicamente en un hospital escuela, limita la generalización de los hallazgos a otras instituciones o contextos poblacionales.

## CONCLUSIONES

El análisis de causalidad de reacciones adversas mediante algoritmo de Naranjo en internados en diversas salas de un hospital permitió observar que, dentro de ellas, los eventos posibles (54,2 %) y probables (33,3 %) fueron predominantes, sin que se registrara casos de reacción definitiva. También observamos que la ocurrencia de los eventos fue más frecuente en mujeres jóvenes y que el rango etario más afectado fue el de 18 a 40 años, factores significativos y que deben considerarse en

próximos estudios. Los fármacos más comúnmente implicados en las RAM fueron los antibióticos de amplio espectro, como la vancomicina de 1 g y el tazonam 4,5 mg también asociado a casos específicos en pacientes y el inhibidor de la bomba de protones omeprazol, siendo los síntomas gastrointestinales los más reportados, en especial la diarrea (16,7 %). Además, se encontró reacciones dermatológicas, neurológicas, cardiovasculares y renales, lo cual pone de manifiesto la necesidad de

una farmacovigilancia intensiva durante la hospitalización.

Respondiendo a las preguntas planteadas se demostró que la mayoría de las RAM se clasifican como posibles o probables y que los antimicrobianos y el sistema digestivo son los más frecuentemente involucrados. Entre las limitaciones de este estudio podemos mencionar el muestreo por conveniencia y el breve periodo de inclusión que imposibilitan la generalización de los hallazgos.

Como proyección futura, se propone profundizar la investigación mediante la realización de estudios multicéntricos, con mayor duración y que incluyan métodos comparativos de evaluación de causalidad integrando herramientas complementarias como el método de la Organización Mundial de la Salud (OMS) - Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) y el uso de bases de datos electrónicas hospitalarias, a fin de fortalecer la validez externa y la robustez

de los hallazgos en farmacovigilancia, en poblaciones ambulatorias, particularmente en el tamaño muestral o incluyendo pacientes con enfermedades cardiovasculares tratados con anticoagulantes orales, así como evaluar la efectividad de estrategias de farmacovigilancia activa. El fortalecimiento de estas acciones puede contribuir significativamente a la seguridad del paciente y a una prescripción más racional en el contexto nacional.

## REFERENCIAS

1. Bartlett, J. G. (2002). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine*, 346(5), 334–339. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011603>
2. Chamorro Noceda, L. A., Morínigo, E. A., Vega, L. M., Rojas de Recalde, L., Morel, Z., & Palacios de Giménez, M. (2017). Síndrome DRESS y necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina: a propósito de dos casos. *Pediatría (Asunción)*, 41(2), 131-138. <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatrica/article/view/131>
3. Comité de Farmacovigilancia FCM-UNA. (2019). Manual de farmacovigilancia: Reglamentos, procedimientos y buenas prácticas. Universidad Nacional de Asunción.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences. (2016). International ethical guidelines for health-related research involving humans. CIOMS. <https://doi.org/10.56759/rgxl7405>
5. Danan, G., & Benichou, C. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology*, 46(11), 1323–1330. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6)
6. De las Salas, R., Díaz Agudelo, D., Burgos Flórez, F. J., Vaca, C., & Serrano-Merino, D. V. (2016). Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colombia médica (Cali, Colombia)*, 47(3), 142–147.
7. Di Martino, B. (2014). Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, 47(1), 19–31.
8. Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis and management. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
9. Etikan, I., Musa, S. A., & Alkassim, R. S. (2016). Comparison of convenience sampling and purposive sampling. *American Journal of Theoretical and Applied Statistics*, 5(1), 1–4. <https://doi.org/10.11648/j.ajtas.20160501.11>
10. Farfán Becerra, D. E. (2022). Prevalencia de ingresos hospitalarios debido a eventos adversos a medicamentos en adultos mayores [Tesis de maestría, Universidad de Chile]. Repositorio Académico de la Universidad de Chile. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/191682>
11. Filippone, E. J., Kraft, W. K., & Farber, J. L. (2017). The nephrotoxicity of vancomycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 459–469. <https://doi.org/10.1002/cpt.726>
12. Forge, A., & Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiology and Neurotology*, 5(1), 3–22. <https://doi.org/10.1159/000013861>
13. González Díaz, S.N., Arias Cruz, A., & Monge Ortega, O.P. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. (2019). *Revista Alergia México*, 66(1), 99-114. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.541>
14. Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002). Descriptive studies: what they can and cannot do. *The Lancet*, 359(9301), 145–149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07373-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07373-7)
15. Guerrant, R. L., Van Gilder, T., Steiner, T. S., Thielman, N.M., Slutsker, L., Tauxe, R.V., et al. (2001). Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, 32(3),

331–351. <https://doi.org/10.1086/318514> le/123456789/41278

16. Ko Ko, N. L., Minaskeian, N., & El Masry, H. Z. (2020). A case of irreversible bradycardia after rituximab therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Cardio-oncology* (London, England), 6, 22. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00077-5>
17. López Pfister, C., Viga, C., Aguzzi, A., De Leonardi, G., De Leonardi, A., & López, V. (2018). Farmacovigilancia: Hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 272–273. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v0.n0.21495>
18. Mata Maldonado, J. (2018). Diagnóstico de conocimientos, actitudes y habilidades y evaluación de un programa piloto de capacitación en farmacovigilancia [Tesis de maestría, Universidad Autónoma del Estado de México]. Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma del Estado de México. <https://core.ac.uk/data-providers/2103/>
19. McFarland, L. V. (1998). Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Digestive Diseases*, 16(5), 292–307. <https://doi.org/10.1159/000016879>
20. Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., et al. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
21. Peralta Vásquez, F. K. (2023). Evaluación de farmacovigilancia en pacientes adultos ingresados al área de hospitalización y consulta externa de medicina interna del Hospital General III D.E “Tarqui” del cantón Cuenca, durante el periodo enero - mayo de 2022 [Tesis de maestría, Universidad de Cuenca]. Repositorio Institucional Universidad de Cuenca. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/41278>
22. Quirós Salas, C. E., & Pereira Céspedes, A. (2023). Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes del servicio de urgencias. *Ars Pharmaceutica*, 64(3), 266–285. <https://doi.org/10.30827/ars.v64i3.27677>
23. Rojas Valladares, E., Aguilar Salas, I., Sánchez Herrera, K., Heyerdahl Viau, I., Benitez Morales, J., & Martínez Núñez, J. M. (2024). Análisis de reacciones adversas a medicamentos por fármacos antipsicóticos en un instituto de salud mexicano. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 24(1), 42–50. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v24i1.6060>
24. Sakaeda, T., Tamon, A., Kadoyama, K., & Okuno, Y. (2013). Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *International Journal of Medical Sciences*, 10(7), 796–803. <https://doi.org/10.7150/ijms.6048>
25. Santos Muñoz, L., García Milián, A. J., Linares Morera, A., & Vidal Casal, J. J. (2023). Reacciones adversas medicamentosas en ancianos de Matanzas, Cuba 2014–2019. *Horizonte Sanitario*, 22(1), 83–88. <https://doi.org/10.19136/hs.a22n1.4996>
26. Sequeira, O. R., Torales, J. M., García, L. B., & Centurión, O. A. (2019). Evaluación diagnóstica y manejo terapéutico farmacológico en pacientes con fibrilación auricular. *Memorias Del Instituto De Investigaciones En Ciencias De La Salud*, 17(2), 86–101. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.02.86-101>
27. Uppsala Monitoring Centre. (2018). The use of the WHO-UMC system for standardised case-causality assessment. UMC. <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>
28. World Health Organization. (2002a). Safety of medicines: A guide to

detecting and reporting adverse drug reactions. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-QSM-2002-2>

**29.** World Health Organization. (2002b). Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. WHO. <https://who-umc.org/media/1703/24747.pdf>

**30.** Zacarías Leguizamón, J. (2014). Reacciones adversas más frecuentes de los fármacos antirretrovirales. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 1(2), 13-27. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2014.01\(02\)13-027](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2014.01(02)13-027)