



FACULTAD DE FARMACIA

**EVALUACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS RELEVANTES ASOCIADOS A
FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DE ANTIBIÓTICOS EN HOSPITAL DR.
EDUARDO PEREIRA.**

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

AGUSTÍN GARAVENTA CAVALLO.

DIRECTOR DE TESIS: QF. YANNETH MOYA O.

CO-DIRECTOR DE TESIS: QF. VARINIA GONZÁLEZ L.

2013

*Dedicado a mi madre que a pesar de nuestras diferencias y desencuentros,
espero estar siempre al lado*

Agradecimientos

A mí madre, que fue la precursora de todo, sin ella este largo camino no hubiese sido posible.

A mi padre, que desde pequeño me enseñó a tratar de hacer las cosas lo mejor posible, o mejor no hacerlas.

A la profesora Yanneth Moya, gracias de corazón por confiar en mí, por tener paciencia, por su gran ayuda, ya que sin ella esto no hubiera tomado forma, y además por su gran calidez humana.

A la gente de farmacia del Hospital Eduardo Pereira, son los mejores. A la Sra. Varinia por siempre tener una voluntad de oro, y por su buen ánimo. Al doctor Muñoz por su gentilidad y amabilidad frente a mis dudas, a Rodrigo Ibaceta por su gran paciencia frente a todas mis consultas y a la Sra. Ruth por sus interesantes correcciones.

A mis amigos que siempre han estado presente, a pesar de las diferencias y me han aguantado, a los que conocí en esta aventura; Al Alonso por siempre prestar la casa y tener una disposición gigante y ser un caballero, al Felipe "obeja" porque siempre apañaste y tu gran aguante, al Eddie por las magníficas veladas en su casa y esas largas e interesantes conversaciones. A Ramsés por hacerme rabiar y a veces reír con sus pastelazos, al Ángelo para que tenga fuerzas para lo que queda, y al Joan, que es como un cometa.

A la Ale por ayudarme en el final, a la tía Antonia porque siempre creyó en mí y a las personas que durante este camino contribuyeron con un granito de arena, pero que al final todo suma.

Índice.

Resumen	ii
Abstract	iii
Introducción	1
Hipótesis	9
Objetivos	10
pacientes y métodos	11
Resultados	15
Discusión	27
Conclusión	39
Bibliografía	41
Anexos	49
n°1: Carta consentimiento informado para pacientes individuales	50
n°2: Carta consentimiento informado para familiares	52
n°3: Ficha Seguimiento Farmacoterapéutico	54
n°4: Ficha individual de seguimiento para cada antibiótico.....	55
n°5: Algoritmo de Naranjo	61
n°6: RAM por antibiótico a realizar SFT	62
n°7: Formulario notificación RAM ISP	65

Resumen.

La Farmacovigilancia tiene como principal objetivo evaluar los riesgos que implica el uso de los medicamentos en los seres humanos, evaluar y detectar reacciones adversas a medicamentos (RAM) de manera temprana y oportuna, con el fin de evitar complicaciones derivadas de la terapéutica. Esta se puede realizar de dos maneras, notificación espontánea y vigilancia activa. Este trabajo utiliza esta última como metodología, evaluando el uso de ciertos parámetros clínicos como marcadores de detección de RAM producidas por un grupo determinado de antibióticos, y la determinación de factores de riesgo de generar RAM (edad, género, polifarmacia, antibiótico, etc.), con el fin de facilitar la acción del Farmacéutico clínico al momento de realizar acciones intensivas de vigilancia. La metodología aplicada en este estudio permite además evaluar problemas relacionados con medicamentos (PRM) que se producen asociados al uso de un grupo determinado de antimicrobianos.

Los resultados muestran que un 21% de los pacientes generan algún problema relacionado con el uso de algún antibiótico, siendo principalmente relacionado con la seguridad de la terapia, y un 12% presenta alguna RAM. La mayoría de las RAM corresponden a reacciones de carácter leve y moderado (clasificación adaptada de criterios OMS) y al ser evaluadas por el Algoritmo de Naranjo, en su gran mayoría son probables y posibles. Este trabajo no pudo determinar factores de riesgo asociados al uso de antibióticos de alto impacto. Pero si se obtuvo información valiosa sobre los parámetros clínicos, los cuales al finalizar este trabajo se determinó que si pueden ser utilizados como marcadores de RAM en acciones de Farmacovigilancia intensiva.

Abstract.

Pharmacovigilance's main objective is to assess the risks involved in the use of drugs in humans, evaluate and detect adverse drug reactions (ADRs) early and timely in order to avoid therapy derived complications. This can be done in two ways, spontaneous reporting and active surveillance. This study uses intensive monitoring as methodology, evaluating the use of certain clinical parameters such as detection markers of ADRs produced by a particular group of antibiotics, and the determination of risk factors to generate ADRs (age, gender, polypharmacy, antibiotic), in order to facilitate the action of the clinical pharmacist at the time of intense surveillance actions. The methodology used in this study also allows evaluating DRPs (Drugs-related Problems) which is associated with the use of a particular group of antimicrobials.

The results show that 21% of patients generate some problem linked to the use of an antibiotic, being mainly related to the safety of therapy, and 12% have some ADRs. Most ADRs are mild and moderate (WHO classification criteria adapted) and, assessed by the Naranjo algorithm, the vast majority are probable and possible. This study was unable to determine risk factors associated with the use of high impact antibiotics. Nonetheless, valuable information was obtained about the clinical parameters, being determined at the end of this work that they can be used as ADRs markers on intensive Pharmacovigilance actions.

Introducción.

La Farmacovigilancia, en adelante FV, tiene como principal objetivo evaluar los riesgos que implica el uso de los medicamentos en los seres humanos, así como establecer la gravedad y la repercusión clínica de éstos, con la finalidad de prevenirlos o minimizarlos.⁽¹⁾ Estos riesgos se han podido determinar principalmente en estudios clínicos de fase I, II y III, sin embargo, existen ciertas reacciones adversas a medicamentos (RAM) que no se han identificado en estas etapas debido a que el periodo de exposición al medicamento es muy corto, que las poblaciones de estudio son pequeñas, que no incluyen niños o ancianos, pacientes con otras patologías, etc.^(2,3) Estas RAM que no han podido ser evaluadas en los estudios anteriores, sí pueden ser determinadas en los estudios de fase IV que se realizan en la etapa de comercialización del medicamento y de esta manera comienza la vigilancia de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de personas. Es en esta fase donde comienzan las notificaciones de las RAM encontradas por parte de las compañías farmacéuticas, las agencias regulatorias y los profesionales de la salud que han comenzado a utilizar el fármaco⁽³⁾. Pero para poder determinar, prevenir y reducir la aparición de RAM, se hace necesario contar con mecanismos de evaluación y control de la seguridad que ofrecen los medicamentos, o sea un sistema de Farmacovigilancia.⁽⁴⁾

La Farmacovigilancia, según la Organización Mundial de la Salud (en adelante OMS), es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas a medicamentos o cualquier otro problema

relacionado con ellos.⁽²⁾ Así mismo define una reacción adversa a medicamento (RAM), como la respuesta nociva e involuntaria a un fármaco, y que ocurre en dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico, o terapia de alguna enfermedad o para modificación de las funciones fisiológicas.⁽⁵⁾

En la actualidad las RAM constituyen un problema de Salud Pública, por esto se han desarrollado técnicas especiales para su registro, notificación, evaluación de incidencia y diseño de medidas para su prevención y/o tratamiento. Esto son los programas de FV, siendo su objetivo principal el mejorar la atención al paciente, haciendo que el uso de los medicamentos sea seguro, y se obtenga el mejor beneficio posible. Estos programas se pueden desarrollar a través de metodologías tales como:

1. Sistemas de notificación pasiva o espontánea: se basan en la identificación y detección de RAM por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria⁽⁶⁾. Después, esta información se envía a un organismo central encargado de procesar las notificaciones y determinar la causalidad entre la supuesta RAM y el medicamento sospechosos de producirla. Este es el sistema que la OMS difunde y que los países miembros del programa de Farmacovigilancia Internacional utilizan. En Chile, varios son los centros asistenciales que tienen este sistema implementado y documentado entre ellos el Hospital Base de Valdivia, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, la Clínica Alemana, etc. ⁽⁷⁾
2. Sistemas de FV activa o intensiva: Se centra en la recolección de datos de manera sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales que pueden

ser concebidos como inducibles por la acción de algún medicamento. Esta metodología se puede realizar a través de dos puntos de vista:

a.- Centrados en el medicamento: se recolecta la información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un determinado medicamento.

b.- Centrados en el paciente: se apoyan en la selección de un grupo de pacientes de riesgo y el registro de todos los medicamentos que se les administran en un periodo determinado, así como de cualquier RAM que se produzca.⁽⁶⁾

Para poder clasificar las RAM, se pueden utilizar 3 criterios:

1) **Según su mecanismo:** ^(6,8) muchas veces el desconocimiento de las propiedades farmacológicas del medicamento sospechoso genera inconvenientes a la hora de determinar el mecanismo por el cual se produce la RAM. Para esto Rowlins y Thompson propusieron una clasificación, la cual es en la actualidad ampliamente aceptada. Esta se divide en:

- **Reacción tipo A (Augmented):** son aquellas que se deben a efectos farmacológicos exagerados. Estas RAM tienden a ser bastante frecuentes, de baja mortalidad y son dosis dependientes. Es frecuente que sean controladas ajustando la dosis del medicamento sospechoso.
- **Reacción tipo B (Bizarre):** estas RAM tienen una baja incidencia y no muestran relación con la dosis administrada del fármaco sospechoso. Son poco frecuentes e impredecibles, pero presentan una alta mortalidad. Se

presentan en pacientes con factores predeterminados que a menudo son desconocidos.

Posteriormente se agregaron 4 categorías más:

- **Reacción tipo C (Chronic):** son RAM dosis y tiempo dependientes, que se relacionan con la acumulación de un medicamento durante un periodo largo de exposición. Son difíciles de determinar, infrecuentes y de baja incidencia.
- **Reacción tipo D (Delayed):** son reacciones tiempo dependientes, también llamadas retrasadas, usualmente dosis dependientes. Ocurren o se manifiestan después de un tiempo tras la utilización del medicamento.
- **Reacción tipo E (End of use) :** RAM relacionadas con la suspensión brusca de un medicamento o la abstinencia del mismo. Ocurren rápidamente tras la suspensión del fármaco. Son poco comunes, presentando una baja incidencia, pero predecibles.

2) **Según su causalidad** ⁽⁹⁾: al realizar acciones de FV es importante determinar la causalidad de las RAM para poder establecer una relación temporal entre la acción del medicamento y la reacción adversa presentada. Para evaluar la causalidad de RAM la OMS propone una clasificación basada en 3 categorías: Cierta, probable o muy probable, y posible.

- Cierta: Cuando un acontecimiento clínico (incluidos los resultados analíticos anormales) se produce con una relación temporal verosímil con respecto a la administración del fármaco y no puede ser explicado por una enfermedad

concurrente o por la administración de otros fármacos o sustancias químicas. Se debe demostrar que hay una respuesta clínica verosímil (esperada) a la suspensión del medicamento y, si es posible, también debe demostrarse que la respuesta clínica inicial reaparece cuando se vuelve a administrar el medicamento.

- Probable o muy probable: cuando se produce un acontecimiento clínico que guarda una relación temporal razonable con la administración del fármaco y es improbable que se deba a una enfermedad concurrente o a otros fármacos o sustancias químicas. Se debe demostrar una respuesta clínica verosímil a la supresión del medicamento, pero no a su reinicio.
- Posible: cuando el acontecimiento clínico guarda una relación temporal razonable con la administración del medicamento, pero podría ser explicado por una enfermedad concurrente o por el efecto de otros fármacos o sustancias químicas. Puede no haber información clara sobre el efecto de la supresión de la administración del medicamento.

La OMS sugiere para una evaluación práctica de la causalidad, la utilización de algoritmos. Estos se han transformado en una herramienta útil, sencilla y rápida que determina si un acontecimiento tiene relación con la administración de un fármaco. Los primeros algoritmos fueron desarrollados en la década de los 70 por Karch y Lasagna (1976) y Kramer (1979). En 1981 Naranjo y cols. realizaron una modificación al algoritmo de Karch y Lasagna, el cual es conocido ampliamente como el Algoritmo de Naranjo. La ventaja de este último es la sencillez y el tiempo que consume en su aplicación.⁽¹⁰⁾ Los algoritmos tienen como objetivo realizar una evaluación sistemática

y estructurada de los eventos adversos, así mismo poder armonizar criterios y métodos de análisis de la relación de causalidad entre varios evaluadores de RAM.⁽⁸⁾

Farmacovigilancia en Chile

En Chile la preocupación por las RAM tiene su inicio de los años 70, cuando Naranjo y Mardones publican un artículo en la Revista Médica de Chile sobre reacciones adversas a medicamentos y algunos conceptos de Farmacovigilancia. En este artículo se explica qué es una RAM, como se puede clasificar y cuáles son las metodologías de trabajo disponibles para realizar Farmacovigilancia ⁽¹¹⁾ . Este artículo señaló el inicio de un estudio de las RAM en el Programa de Farmacovigilancia que existió en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (JJ Aguirre) desde 1972 hasta 1986 ⁽⁷⁾. Posteriormente en 1978 la Revista Médica de Chile lanzó un número especialmente dedicado a la realidad de la Farmacovigilancia en nuestro país. En esta publicación el grupo de Farmacia Clínica de la Universidad de Chile cuenta su experiencia hasta la fecha y los resultados obtenidos del programa de Farmacovigilancia Intensiva que había comenzado unos años atrás.⁽¹²⁾ También en la misma edición de la revista, un artículo define el rol del Farmacéutico Clínico en el programa de FV, las acciones que debía realizar y de cómo se debía llevar a cabo la metodología.⁽¹³⁾

Después de término del programa en el Hospital Clínico en 1986, hubo trabajos esporádicos de FV en Chile, hasta que en 1995 el ISP a través del decreto 1093/1993, y basándose en recomendaciones de la OMS, crea el CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia) que fue el responsable de crear,

planificar y desarrollar el Programa Nacional de Farmacovigilancia. El programa piloto se inicia en Abril de 1995, adoptando el Sistema de Notificación Espontánea a través de una hoja tipo: la hoja amarilla; instalándose en 5 centros asistenciales de la región Metropolitana, siendo estos el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Hospital Clínico de la Universidad Católica, Hospital Calvo Mackenna, Hospital San Juan de Dios, y la Clínica Dávila (Servicio de Pediatría). En Diciembre de ese mismo año se envían las primeras notificaciones al Centro Coordinador de FV de la OMS. En Marzo del año 1996 el CENIMEF fue aceptado como miembro integrante del programa Internacional de FV de la OMS, siendo el 5° país Sudamericano en ser aceptado. El plan piloto cesó en 1998, año en que comienza la promoción del programa de FV en otros hospitales de Santiago y los principales centros asistenciales regionales. Esta expansión del programa se logró a través de estrategias educativas como charlas, talleres y seminarios de FV. En este año también se realiza un curso Latinoamericano, el cual se repite el año 2002. Posteriormente en el año 2005 el programa de FV se había extendido a todas las regiones, abarcando cada vez más centros asistenciales del país. Esta expansión se vio beneficiada con la inclusión de la Farmacovigilancia en el nuevo reglamento de control de productos farmacéuticos de uso humano. (DS n°3/2010) y de la aprobación de la norma técnica 140 por parte del Ministerio de Salud en el año 2010. ⁽¹⁴⁾

De cierta manera el conocimiento parcial de la incidencia y gravedad de las RAM son uno de los mayores problemas de la terapéutica actual, a pesar de los múltiples

esfuerzos por parte de la OMS de fomentar la FV. Las RAM se han transformado en un problema que genera hasta un 10% de los ingresos hospitalarios, aumento de los días de hospitalización, un consumo extra del presupuesto del hospital, y gastos que incluso han superado al de los mismos fármacos ^(9,15, 16). Pero también son una oportunidad para identificar claramente aquellos grupos farmacológicos que presentan mayor incidencia de RAM: dentro de estos grupos de riesgo están los antibióticos.

La terapia antibiótica representó en el siglo XX uno de los mayores avances en la medicina, causó gran impacto en la sociedad, y un aumento de la expectativa de vida⁽¹⁷⁾; sin embargo, presenta grandes inconvenientes principalmente con la aparición de cepas resistentes y la evidencia de problemas de seguridad develados por los programas existentes de FV.

En este sentido el fin de la FV es hacer que el uso de los medicamentos, y en este caso los antibióticos, sean seguros, obteniendo un mayor beneficio de ellas a través de la detección precoz y/o prevención de las RAM de manera que eviten complicaciones en el paciente y conseguir las metas terapéuticas fijadas sin contratiempos. Considerando esto, la realización de un programa de FV intensiva en el Hospital Eduardo Pereira, cobra importancia tanto para identificar grupos de riesgos que podrían presentar RAM, así como cuantificar y valorar las RAM aparecidas en un determinado grupo de antibióticos.

Hipótesis.

La identificación de parámetros clínicos que constituyan puntos críticos en el uso de un grupo determinado de Antibióticos, permitirá evaluar las acciones de Farmacovigilancia en este grupo farmacológico en pacientes hospitalizados del Hospital Eduardo Pereira.

Objetivos.

General:

Evaluar el uso de parámetros clínicos como herramienta de seguimiento de antibióticos de alto impacto en un programa intensivo de farmacovigilancia en el HEP.

Objetivos específicos:

- Determinar el grupo de antibióticos en los cuales se identificarán parámetros clínicos relevantes para evaluar su uso en farmacovigilancia.
- Identificar parámetros clínicos que sean puntos críticos en farmacovigilancia y evaluar su uso.
- Detectar, evaluar y cuantificar las reacciones adversas (RAM) asociadas al uso de este grupo de antibióticos.
- Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes estudiados.
- Diseño de una estrategia que facilite la farmacovigilancia en pacientes de riesgo de generar RAM.

Pacientes y métodos.

Se realiza Farmacovigilancia (FV) intensiva basada en un método observacional, a aquellos pacientes que cumplan con los siguientes requisitos:

- Criterios de inclusión :
 - Pacientes hospitalizados en los servicios de medicina y cirugía del Hospital Eduardo Pereira.
 - mayores de 18 años.
 - Haber firmado la carta de consentimiento informado.
 - Pacientes que al momento de la primera entrevista estén recibiendo tratamiento con al menos un antibiótico de alto impacto (*)
 - Duración de tratamiento antibiótico no menor de 3 días.

- Criterios de exclusión
 - Negación a la firma del consentimiento o desistimiento de continuar participando en el estudio.
 - Imposibilidad de ubicar a algún familiar en el caso del que el paciente no esté habilitado física/psicológicamente para firmar el consentimiento.

(*) Para la selección del grupo de antibióticos de alto impacto con los cuales se realizó FV activa en el Hospital Eduardo Pereira (HEP), se contó con la colaboración del

Infectólogo del establecimiento, Dr. Rubén Muñoz R. La elección fue realizada bajo 2 criterios:

- Seguridad: Amikacina, Clindamicina, Imipenem y Vancomicina
- Prevalencia de uso: Ceftriaxona y Metronidazol (ev)

Tras la selección del grupo de antibióticos de alto impacto, se elaboró una tabla para utilizarla como guía en la evaluación y detección de las RAM en cada antibiótico (anexo n°6). Esta tabla fue validada por el Infectólogo y QF del área.

El programa de FV intensiva del grupo de antibióticos de alto impacto seleccionados se realizó en forma prospectiva desde Enero hasta Abril de 2013, por un periodo aproximado de 100 días.

Para determinar los pacientes que estaban bajo tratamiento antibiótico se revisaron las solicitudes de fármaco ocasional. Posteriormente dicha información se comprobó mediante el acceso al sistema informático ORDEN®, el cual lleva un registro de cada paciente y su tratamiento en una fecha determinada.

El programa de FV se realizó de manera intensiva, con visitas diarias a los pacientes bajo tratamiento antibiótico, con el fin de ir actualizando su evolución día a día. En ella se evaluaba tanto parámetros subjetivos como objetivos (revisión de las curvas de enfermería y ficha clínica) Para esto se diseñaron dos documentos:

A) Carta de consentimiento informado: al paciente se le explicó el propósito de la investigación, en qué consiste el trabajo, su participación y el carácter voluntario de este. Tras esto se le notifica que debe dejar constancia a través

de este documento de su aprobación en la participación de este estudio.

(anexo n°1 y 2)

B) Ficha de seguimiento: Esta ficha a su vez contenía dos secciones:

B1: Datos demográficos-clínicos (anexo n°3). Esta sección incluía:

- Datos personales del paciente: nombre, edad, género, etc.
- Datos clínicos: Diagnóstico de ingreso, alergias pre-existentes, patologías concomitantes, medicamentos concomitantes durante su estadía.
- Datos de la antibioticoterapia: antibiótico recibido, inicio y duración del tratamiento, antibiogramas y exámenes diagnósticos, etc.

B2: Evaluación de la RAM: esta sección variaba según fuese el antibiótico a evaluar (anexo n°4). En esta se definió tras una búsqueda bibliográfica las RAM más probables para cada fármaco y su evaluación a través de parámetros objetivos y subjetivos. También tras una búsqueda bibliográfica y la utilización de la tabla guía mencionada anteriormente. Esta hoja también tenía una sección para poder evaluar la evolución del paciente respecto a su tratamiento, al evaluar 3 parámetros de evolución clínica (fiebre, PCR y recuento de glóbulos blancos)

Detección y clasificación de RAM:

Al detectar algún parámetro alterado en algún paciente, alguna observación en la ficha clínica, o alguna condición notificada por el paciente, se aplicó el Algoritmo de Naranjo

para determinar la relación causal entre el fármaco y la aparición del evento. Se clasificó como definida, probable, posible o dudosa de acuerdo a los criterios de referencia. Así mismo para poder determinar la severidad de la RAM se evaluó la repercusión en el paciente de dicho evento, se realiza una adaptación de los criterios OMS, y se clasifica la RAM en leve, moderada y grave.

- Leve: RAM que no requiere de tratamiento.
- Moderada: RAM que provoca agregar un tratamiento para tratar la RAM, pero que no implica la retirada del fármaco causal de la RAM.
- Grave: RAM que obliga al retiro del fármaco causal de la reacción adversa,

Las RAM detectadas fueron informadas al CENIMEF (Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia), completando el formulario correspondiente con la información proporcionada por la ficha según la normativa vigente (anexo n°7)

La estadística descriptiva fue realizada con el programa Excel, y el análisis de las variables fue realizado utilizando el soporte estadístico que ofrece la página www.vassarstats.net.

Resultados.

Se realiza Seguimiento Farmacoterapéutico 100 días, con el objeto de evaluar las RAM presentadas en pacientes con tratamiento antibiótico de alto impacto en el Hospital Eduardo Pereira. Durante este periodo estuvieron 1156 pacientes hospitalizados, de los cuales 485 recibieron tratamiento antibiótico, con una prevalencia aproximadamente de 36,5%. De estos pacientes, 335 recibieron tratamiento con el grupo de antibióticos seleccionados para realizar FV, pero sólo 146, cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio.

Caracterización Demográfica:

De los 146 pacientes que componen la muestra, 50 pacientes son de género masculino (34,2 %) y 96 son de género femenino. De los pacientes evaluados, 76 pacientes son adultos (52%) y 70 pacientes son catalogados como Adultos Mayores (definido como pacientes mayores de 60 años). El promedio de edad es de 58,4 años, presentando un rango que va desde los 18 hasta los 96 años y una moda de 86 años.

En relación a fármacos concomitantes, se evalúa la presencia de polifarmacia (definido como n° fármacos concomitantes mayor o igual a 6). Los resultados obtenidos muestran que un 51% de los tratamientos involucran polifarmacia, mientras que el 49% restante presenta farmacoterapia de menos de 6 fármacos concomitantes. Así también se determina que un 61% de Adultos Mayores están bajo condición de polifarmacia.

Evaluación del uso de antibióticos:

Los 157 tratamientos realizados durante el periodo de estudio, 45,2% corresponden a tratamientos administrados en monoterapia, y un 54,8% son tratamientos asociados. De los antibióticos prescritos en monoterapia el más utilizado es la ceftriaxona (67,6%), y los menos usados en monoterapia la vancomicina y el metronidazol. (1,4%)

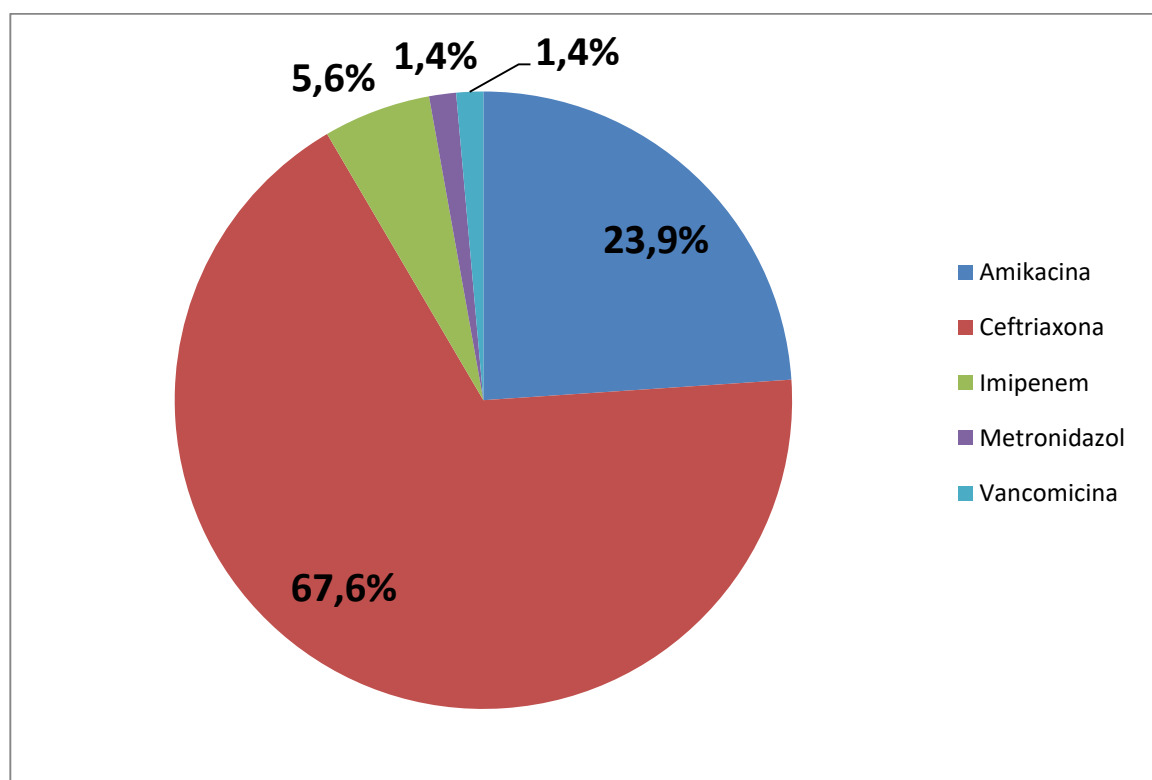


Gráfico n°1: frecuencia porcentual de antibióticos administrados en monoterapia. (n=71)

Por otra parte, los tratamientos asociados (n=86) corresponden a biterapias, siendo la combinación metronidazol/cefotaxima la más utilizada. (70,9%)

Tabla n°1: distribución de tratamientos con antibióticos administrados en forma asociada.(n=86)

Antibióticos	Cantidad (n)	Porcentaje (%)
Cefotaxima/Metronidazol	61	70,9
Ceftriaxona/Metronidazol	7	8,1
Ceftriaxona/Clindamicina	5	5,8
Vancomicina/Imipenem	4	4,7
Cefotaxima/Clindamicina	2	2,3
Vancomicina/Tazonam	2	2,3
Ceftriaxona/Ampicilina	1	1,2
Ceftriaxona/Claritromicina	1	1,2
Ceftriaxona/Levofloxacino	1	1,2
Cefazolina/Clindamicina	1	1,2
Metronidazol/Ciprofloxacino	1	1,2
TOTAL	86	100%

También se evalúa la duración de los tratamientos de antibióticos de alto impacto, observándose que un 3,2% presenta una duración menor a 4 días, un 66,8% entre 4-7 días, y 28,0% entre 8-14 días. Sólo un 1,9% son tratamientos mayores a 15 días. El

rango varía desde los 2 hasta los 29 días, con una moda de 7 días y un promedio de 7,05 días.

Durante el periodo en que se realiza el programa de FV en el grupo de antibióticos de alto impacto, se determinan RAM y problemas relacionados con los antibióticos (PRM), siendo estos últimos relacionados con problemas de necesidad y eficacia del prescrito. De esta manera se obtiene que de los 146 pacientes involucrados en este estudio, 31 (21,2%) pacientes presentan 39 problemas relacionados al tratamiento farmacológico, presentando un promedio de 1,25PRM/paciente. El rango varía desde 1 a 3 por paciente con una moda de 1PRM/paciente.

Para evaluar si la edad es un factor de riesgo para generar PRM, se determina la cantidad de PRM en cada grupo etario. Según esto, la cantidad de PRM observados 22 (56,4%) corresponden a pacientes adultos y 17 (43,6 %) se presentaron en adultos mayores. Pero al realizar el índice PRM/paciente se obtienen resultados similares (0,22PRM/paciente para adultos y 0,2PRM/paciente para adultos mayores), lo que no representa una diferencia significativa la presencia de PRM según el grupo etario.

Esta misma situación se repite al evaluar la incidencia del género como factor de riesgo para generar PRM. Tras calcular el índice PRM/paciente según género no se obtiene una diferencia significativa entre ambos géneros (0,22 PRM/paciente femenino y 0,2 PRM/paciente masculino) lo que también refleja que no existe una predisposición hacia un género en específico para producir PRM.

Otro factor de riesgo de producir PRM que se evalúa es la modalidad del tratamiento, ya sea esta en monoterapia o tratamiento asociado. Al determinar la incidencia de PRM, se observa que un 64,1% ocurren en tratamientos asociados.(n=25)

La evaluación incluye también la determinación de la cantidad de días de tratamiento como un factor de riesgo en la aparición de PRM, observándose que la mayoría se produce entre los 4 y 14 días de tratamiento.

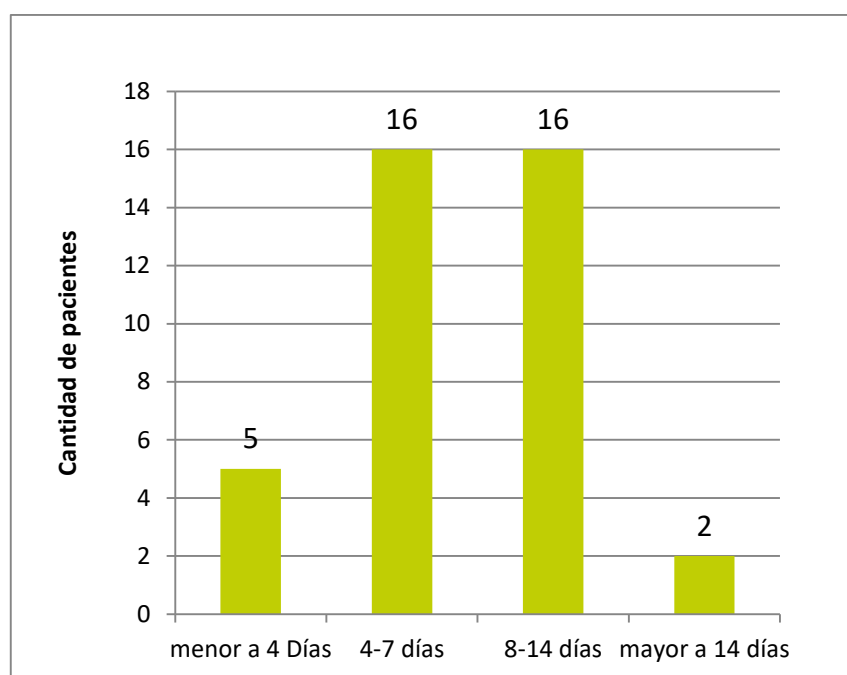


Gráfico n°2: cantidad de PRM según duración de tratamiento. (n=39)

Esta evaluación de los riesgos incluye también la estimación si la polifarmacia tiene un papel importante en la génesis de PRM. En este caso se determina la cantidad de PRM producidos bajo polifarmacia y sin ella. Tras calcular el índice de PRM/tratamiento con polifarmacia y PRM/sin polifarmacia, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos. (PRM/polifarmacia 0,25 y PRM/sin polifarmacia 0,23)

Del total de PRM evaluados, corresponden a un 66,7% aquellos que comprometen la seguridad del paciente, 17,9% relacionados con la necesidad de un tratamiento y un 15,4% relacionado con la efectividad de una terapia.

De igual manera se evalúa la relación entre la aparición de PRM y el tipo de antibiótico utilizado (tabla n°2). De ésta se desprende que la mayoría de los PRM presentados afectan la seguridad de los pacientes (66,7%); en especial aquellos bajo tratamiento de metronidazol (contribuyendo un 46,1% del total); y del total de PRM de seguridad un 84,6% corresponden a RAM y lo restante (15,4%) se deben a problemas ocasionados por velocidad de administración del medicamento superior a lo recomendado, y por falta de ajuste de dosis en paciente con deterioro de su función renal.

Los PRM de necesidad y eficacia se presentan en un porcentaje similar y predominan en pacientes a quienes se les administra ceftriaxona.

Tabla n°2: PRM evaluados según clasificación y el antibiótico utilizado. (n=39)

Antibiótico Utilizado	PRM Necesidad (cantidad)	Observación	PRM Seguridad (cantidad)	Observación	PRM Eficacia (cantidad)	Observación
Amikacina	1	(a)	2	1 RAM 1 (e)	0	0
Ceftriaxona	2	(a)	3	3 RAM	5	5 (c)
Clindamicina	0		1	1 RAM	0	
Imipenem	2	(a)	1	1 RAM	0	
Metronidazol	1	(a)	18	17 RAM 1 (b)	0	
Vancomicina	1	(a)	1	1 (e)	1	1 (d)
TOTAL	7 (17,94%)		26 (66,67%)		6 (15,38%)	

(a) tratamiento suspendido por infectólogo a causa de falta de pertinencia.

(b) evento adverso a medicamento, producido por la rápida administración de metronidazol inyectable.

(c) fracaso terapéutico corroborado con exámenes clínico que evidencian presencia de bacterias BLEE+.

(d) fracaso terapéutico producido por falta de respuesta clínica a Vancomicina, a pesar de existir antibiograma que respalda su utilización.

(e) ajuste de dosis por función renal alterada del paciente.

Evaluación de RAM:

Las 23 RAM detectadas se presentan en 18 pacientes (12,3%) con un rango que va desde 1 a 3 RAM por persona, un promedio de 1,27RAM/paciente, y una moda de 1 RAM/paciente.

Para evaluar si la edad representa un factor de riesgo para producir RAM, se determina la cantidad de RAM producidas por cada grupo etario. Para el segmento Adultos se observa que 11 pacientes presentan 16 RAM (0,14 RAM/paciente Adulto), mientras que para los Adultos Mayores 7 pacientes presentan 7 RAM (0,1 RAM/paciente Adulto Mayor), por lo que no se obtienen diferencias significativas.

Misma situación ocurre en el caso de evaluar el género como un posible factor de riesgo para generar RAM. Del total de RAM, 15 se presentan en pacientes femeninas (0,13 RAM/pacientes femeninas) y 8 casos en pacientes masculinos (0,12 RAM/paciente masculino), por lo que no se observan diferencias significativas

También se evalúa si la duración del tratamiento constituye un factor de riesgo para generar RAM. En este sentido, los resultados muestran que la mayoría de las RAM se producen en las 2 primeras semanas de tratamiento.

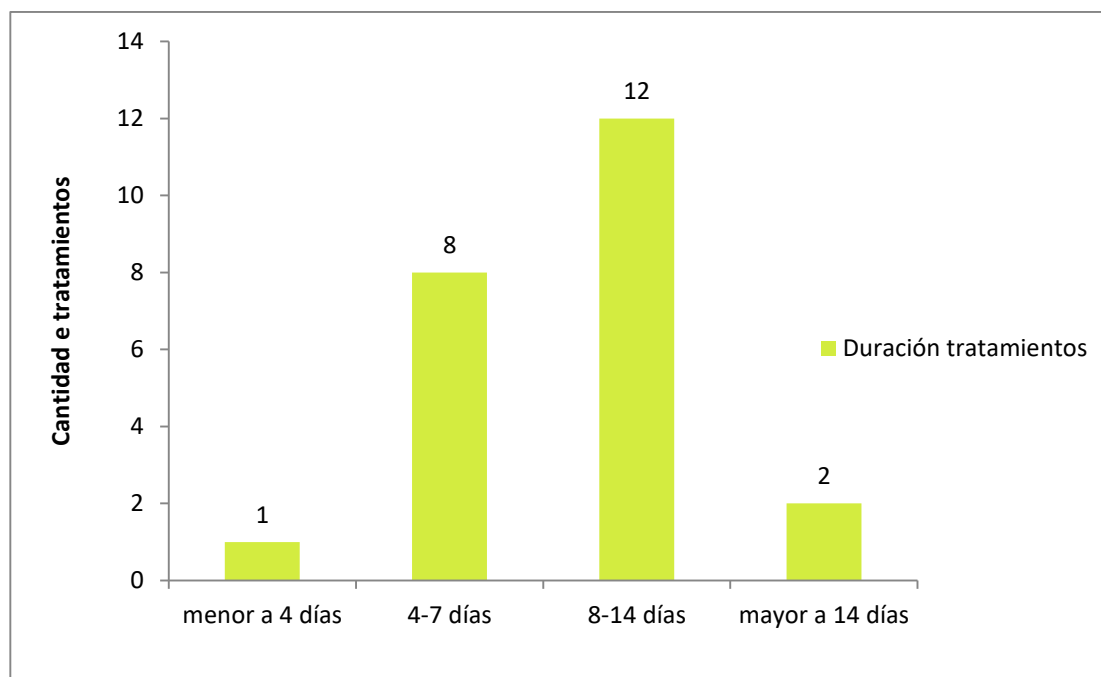


Gráfico n° 3: cantidad de RAM presentadas según días de tratamiento. (n=23)

Otro factor a evaluar es la presencia de polifarmacia como un posible factor de riesgo en la generación de RAM. El 43,5% de los casos se producen bajo condiciones de polifarmacia y 56,5% aparecen sin polifarmacia. Sin embargo el cálculo del índice de RAM/pacientes con polifarmacia y RAM/pacientes sin polifarmacia, confirma que no existen diferencias significativas entre ambas condiciones: 0,15 RAM /paciente con polifarmacia y 0,13 RAM/paciente sin polifarmacia.

Al caracterizar las RAM según sistema fisiológico afectado por estas, se obtiene que la mayor proporción de RAM ocurre a nivel gastrointestinal. El gráfico n°5 muestra detalles de los resultados obtenidos.

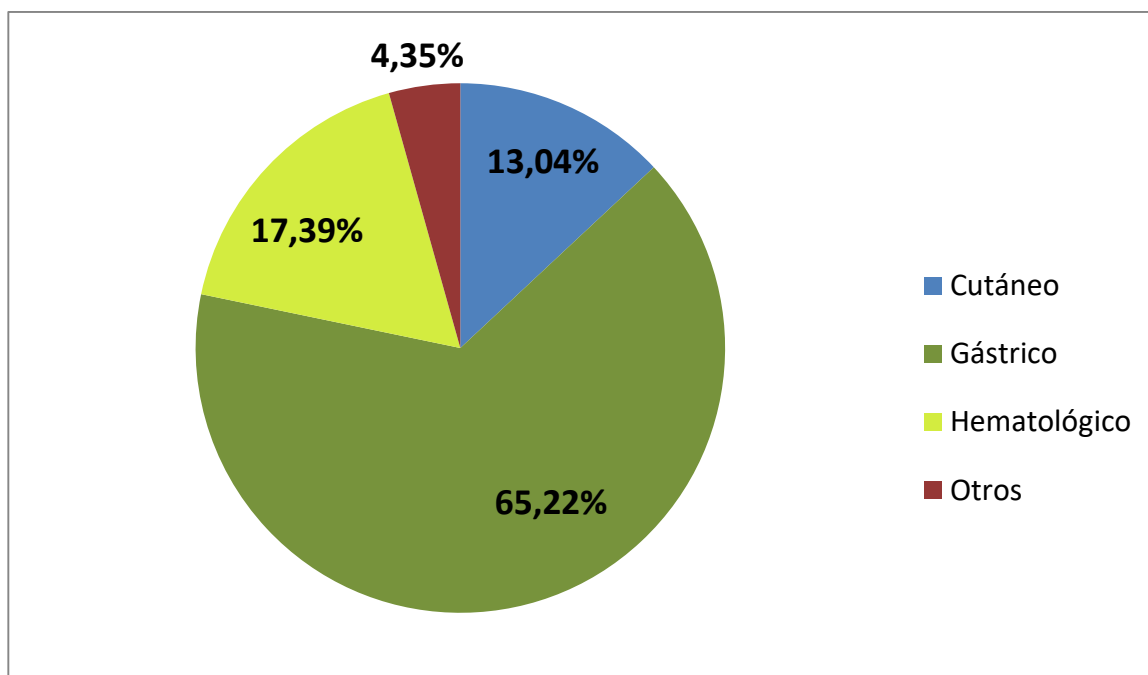


Gráfico n°4: distribución porcentual de sistemas fisiológicos afectados por las RAM. (n=23)

Otro punto importante es la caracterización de las RAM según el antibiótico evaluado; la mayoría están relacionadas con el uso del metronidazol (73% del total de casos). La tabla n°3 resume las RAM encontradas para cada antibiótico durante el periodo de estudio.

Tabla n°3: descripción de RAM según el antibiótico utilizado.

Antibiótico	Cantidad	%	Descripción
Metronidazol	17	73,91	Sabor metálico (8) Vómitos (3) Nauseas (3) Reacción alérgica (2) Sospecha eosinofilia (1)
Ceftriaxona	3	13,04	Eosinofilia (3)
Clindamicina	1	4,35	Reacción alérgica (1)
Imipenem	1	4,35	Eosinofilia (1)
Amikacina	1	4,35	Deterioro función renal (1)

Otro punto que tiene estrecha relación con los antibióticos utilizados que generan RAM, y es la modalidad de tratamiento utilizado. Se determina la cantidad de RAM producidas bajo tratamiento antimicrobiano en monoterapia, así como las producidas en asociación de antibióticos, y se evalúa la existencia entre modalidad de tratamiento y la aparición de RAM; sin embargo, estas variables no presentan una dependencia estadística. ($p=0.205$)

Las RAM encontradas, se clasifican según su **causalidad y gravedad**.

Para determinar si una reacción adversa guarda relación causal con la administración del medicamento evaluado, se aplica a cada sospecha, el Algoritmo de Naranjo. Con esta herramienta se determina que más de la mitad de los casos de RAM son catalogables como probables. (56,5%)

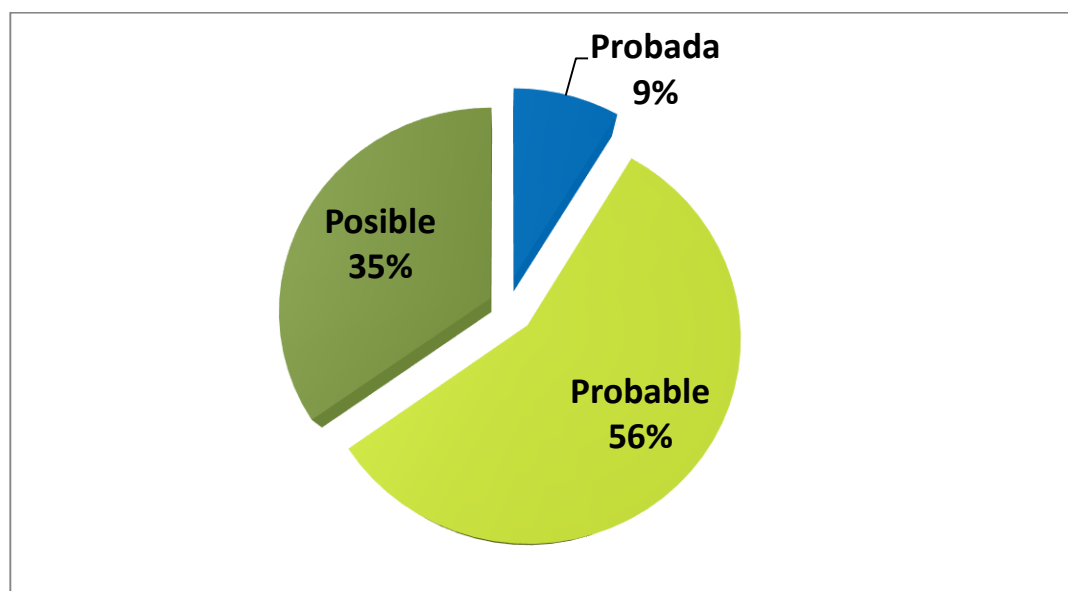


Gráfico n°5: distribución porcentual de causalidad de RAM, según algoritmo de Naranjo.(n=23)

La estimación de la gravedad, se realiza aplicando un criterio modificado a partir de la definición de la OMS. El gráfico n°6 muestra la distribución de RAM según su gravedad observándose que la mayoría (82,6% de las RAM) son consideradas leves. Solamente un pequeño porcentaje es considerado como reacción adversa moderada y grave. (8,7% cada una)

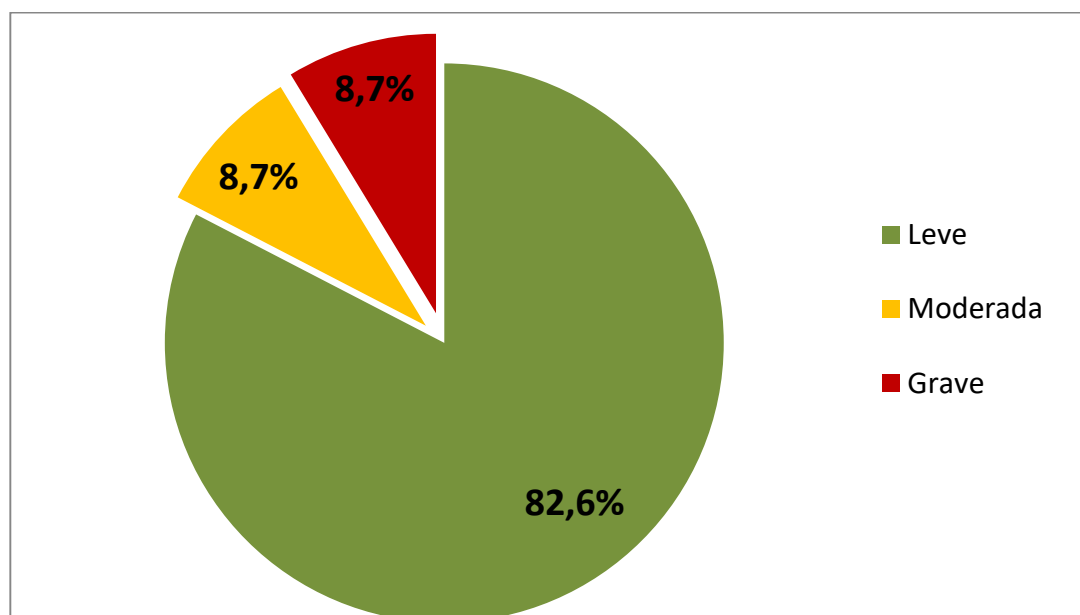


Gráfico n° 6: distribución porcentual clasificación RAM según gravedad (n=23)

Evaluación de parámetros clínicos como herramienta de screening de RAM

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se tabulan los parámetros utilizados para evaluar RAM, siendo en su mayoría de carácter subjetivo (73,5%), los cuales son obtenidos a través de entrevistas directas con los pacientes. Los parámetros restantes (26%) corresponden a datos clínicos de carácter objetivo recopilados a través de fichas clínicas y curva de enfermería. La tabla n°4 describe los resultados obtenidos durante este estudio.

Tabla n°4: resultados de evaluación de parámetros clínicos para cada antibiótico. (n=23)

Sistema afectado	RAM observada		parámetro evaluado	Instrumento	Gravedad			Causalidad		
	(incidencia)	(incidencia) (*)			leve	moderada	Grave	posible	probable	probada
Gástrico (64%)	Sabor metálico (34,8%)	Subjetivo	entrevista	34,8%				30,4%	4,3%	
	Nauseas (13%)	Subjetivo	entrevista	8,60%	4,3%		4,3%	8,6%		
	Vómitos (13%)	Subjetivo	entrevista	8,60%	4,3%		4,3%	8,6%		
Cutáneo (13%)	Aumento enzimas hepáticas (4,3%)	enzimas hepáticas	f. clínica	4,30%					4,3%	
	Rush cutáneo (8,6%)	Subjetivo	entrevista	4,30%		4,3%	8,6%			
	Urticaria (4,3%)	Subjetivo	entrevista	4,30%			4,3%			
Renal (4,3%)	Disfunción renal(4,3%)	Creatinina	f. clínica			4,3%		4,3%		
Hematológico (17,4%)	Eosinofilia (17,4%)	Recuento absoluto eosinófilos	f clínica	17,40%			13,0%	4,3%		
TOTAL					82,3%	8,6%	8,6%	34,5%	56,2%	8,6%

(*)más detalles en página 23

Discusión.

Los antibióticos son un grupo farmacológico de gran utilidad en la práctica clínica. Sin embargo, su uso inadecuado ha generado la aparición de bacterias resistentes conllevando un aumento en los gastos asociados a las atenciones de salud, transformándose en un problema de Salud Pública. Además es uno de los grupos farmacológicos que presenta más problemas relacionados a la terapéutica, especialmente referidos a la aparición de reacciones adversas.^(18,19) De esta manera, el desarrollo de este trabajo contribuye con datos objetivos para evaluar el perfil de seguridad de los antibióticos de mayor importancia clínica presentes en el Arsenal Farmacológico del Hospital Eduardo Pereira.

La inclusión de los antibióticos en los Arsenales Farmacoterapéuticos de los distintos centros asistenciales, es variable y determina diferencias en los niveles de prescripción. En este trabajo se obtuvo una prevalencia de uso de antibióticos de 36,5%, resultado que es similar a lo obtenido por Pando el año 2011. (trabajo realizado en el mismo centro y que considera la misma estacionalidad y servicios clínicos evaluados)⁽²⁰⁾

La elección de antibióticos a evaluar se realiza en base a dos criterios: prevalencia de uso y potencialidad de desarrollar RAM graves. Aplicando el primer criterio se seleccionan ceftriaxona y metronidazol; estando de acuerdo con lo obtenido por Bavestrello y cols. en 2005, en donde se observa que ambos antimicrobianos se encuentran a nivel país, dentro de los cinco fármacos de mayor uso.⁽²¹⁾ Los otros antibióticos seleccionados para este trabajo (amikacina, clindamicina, imipenem y vancomicina) fueron considerados atendiendo la gravedad potencial de sus RAM, y en

donde su seguimiento es importante a la hora de evitar o prevenir la complicación que generarían sus RAM.

El programa de FV intensiva se llevó a cabo entre los meses de Enero y Abril, obteniéndose que la distribución de los pacientes según género (65,8% femeninos y 34,2% masculinos) no concuerdan con lo establecido en los Censos Nacionales de los años 2002 y 2012,⁽²²⁾ ni con lo obtenido en un estudio de utilización de antibióticos realizados en el mismo hospital el año 2011.⁽²⁰⁾ En relación al censo cabe destacar que el contar con criterios de inclusión tan específicos como pacientes infectados con determinado tratamiento antimicrobiano puede afectar la distribución por género. (puesto que existen patologías infecciosas que presentan un predominio en cierto género, por ejemplo las infecciones urinarias) Para el caso del estudio desarrollado por Pando en el 2011, se observa una distribución, entre ambos géneros, similar. En nuestro trabajo se determinó una relación en el mismo servicio de 1:4 entre mujeres y hombres; este comportamiento se puede explicar por la reducción del número de camas disponibles en el servicio de medicina para pacientes masculinos en más de un 50%.

Los resultados obtenidos referentes a la distribución etaria (edad promedio cercana a los 60 años) son concordantes con estudios similares realizados en el mismo hospital,⁽²⁰⁾ en otros hospitales del país⁽²³⁾ y en otros países de Sudamérica.^(24,25)

En cuanto a la polifarmacia observada, es un hecho que la población Adulta Mayor (AM) es más susceptible de presentarla, condición puede llegar hasta un 90.0% de AM, asociado principalmente a la mayor prevalencia de enfermedades crónicas.^(26,27) En

nuestro estudio se determinó que un 61,0% de AM están bajo condición de polifarmacia, lo que concuerda con la literatura disponible.^(26,28) Sin embargo es importante destacar que en este valor puede influir tanto el criterio con que se define polifarmacia (el que varía dependiendo de los autores entre 3,4,5, y hasta 10 fármacos como el punto de corte para considerar polifarmacia ⁽²⁶⁻³⁰⁾, como por el tipo de paciente estudiado ya que dependiendo de su edad y condición fisiopatológica podría modificar la prevalencia de la polifarmacia. ⁽²⁷⁻²⁹⁾

Al evaluar el uso de los antimicrobianos se determina mayor uso de los tratamientos en forma asociada, esta práctica se realiza frecuentemente con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento (al asegurar una mayor cobertura del espectro antibiótico y en tratamientos en que desconoce específicamente el agente causal), reducir la toxicidad de determinado fármaco, prevenir la aparición de resistencias y el tratamiento de infecciones de origen polimicrobiano.⁽³¹⁾ A su vez, la ceftriaxona es el fármaco más utilizado en la modalidad de monoterapia (30% del total de tratamientos estudiados). Esto se debe principalmente a las ventajas que proporciona este fármaco frente a otros de similares características, tales como la administración una vez al día, a que no es necesario ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal, a su amplio margen de seguridad y su utilidad en patologías que presentan una alta incidencia en el hospital, como son las neumonías y las infecciones del tracto urinario.⁽³²⁻³⁴⁾ Estos resultados concuerdan con lo obtenido en un estudio de utilización de antibióticos realizado en el mismo hospital, y a lo determinado por Bavestrello y cols. el 2005.^(20,21) El metronidazol es otro agente terapéutico muy utilizado en el hospital, siendo administrado mayoritariamente en conjunto con cefotaxima. Los resultados obtenidos muestran que

esta combinación abarca cerca del 70% de los tratamientos asociados , siendo realizados en su totalidad en el Servicio de Cirugía. Su alta utilización se justifica por la gran cantidad de cirugías abdominales y vasculares que se realizan en el hospital, y en donde el uso de este tipo de antibiótico es el indicado atendiendo a la flora microbiana que se debe cubrir.^(31,35-38)

En cuanto a la duración de los tratamientos antiinfecciosos, el 90% de los tratamientos se realiza en un rango de 4 a 14 días, lo que concuerda con lo recomendado para que los tratamientos antibióticos sean exitosos.⁽³⁶⁻³⁹⁾ Solo una pequeña cantidad de tratamientos presenta menos días (tratamientos abreviados) o son más extensos. (debidos a tratamientos de patologías tales como abscesos hepáticos en los que la duración de los tratamientos puede superar los 21 días) ⁽⁴⁰⁾

Si bien la metodología establecida en esta investigación pretendía la evaluación de parámetros clínicos como marcadores de detección de RAM en un grupo determinado de antibióticos, se pudo determinar además problemas relacionados con la prescripción innecesaria y con la eficacia de los tratamientos antimicrobianos (evaluado por el infectólogo). En diversas publicaciones esta situación se evalúa simultáneamente; y se considera que tanto los problemas asociados a una adecuada prescripción, como los asociados a la efectividad del tratamiento y aparición de RAM están incluidas en el concepto de "evento adverso producido por un medicamento" (EAM). Los EAM pueden ser prevenibles (aquellos que involucran por ejemplo errores de medicación) y los no prevenibles (RAM de tipo idiosincrática)^(41,42)

Aplicando este concepto, se determina que la prevalencia de problemas relacionados con el uso de antibióticos (EAM) es de un 21%. En un trabajo realizado por Caro, este encontró una prevalencia de 51%, sin embargo, esta diferencia se debería principalmente a la metodología adoptada, ya que en el trabajo citado se considera como EAM a posibles efectos, en su mayoría interacciones medicamentosas, que podrían ocurrir aún sin significancia clínica.⁽²³⁾ De la misma manera la cantidad de EAM promedio por paciente varía de un trabajo a otro, obteniéndose 1,25 EAM/paciente en este trabajo, 2,4 EAM/paciente en el trabajo de Caro, y 2,05 EAM/paciente por Vargas.^(23,43) Debido a la escasez de publicaciones en esta área, se consideran otros trabajos en donde se ha realizado Seguimiento Farmacoterapéutico a grupo de pacientes (y no dirigido a un grupo de fármacos en especial), el promedio de EAM oscila entre 0,14 EAM/paciente a más de 5 EAM/paciente.⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾ lo que nos sirve para poder afirmar que nuestro trabajo se ajusta de cierta manera a la literatura.

En relación a la evaluación de la edad como factor de riesgo en la aparición de EAM, los resultados entre Adultos y Adultos Mayores son similares (56,4% y 43,6% respectivamente), no observándose una dependencia estadística entre un grupo etario y la posibilidad de generar EAM. ($p > 0,05$) Sin embargo, la literatura señala que los Adultos Mayores serían particularmente vulnerables a generar algún tipo de EAM, principalmente debido a cambios fisiológicos asociados a la edad (que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de muchos medicamentos), y a la presencia de polifarmacia (frecuente en este grupo etario y requerido para el control de patologías crónicas)^(29,48-51)

Otro parámetro estudiado es la influencia del género como factor de riesgo en la presencia de EAM; los resultados obtenidos no muestran diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$); este resultado es concordante con lo obtenido por Caro y Vargas quienes también estudiaron el uso de antibióticos en diferentes centros asistenciales.^(23,43)

Al evaluar la significancia de tratamientos asociados con la producción de EAM, se pudo identificar que en su mayoría el fármaco problema es el metronidazol, por lo que no se puede considerar que la asociación de antibióticos genere por sí misma un riesgo de producir EAM. Este resultado es coincidente con lo encontrado por Caro. Sin embargo, tras realizar una prueba estadística para determinar si los tratamientos asociados son un factor de riesgo, se encuentra una dependencia entre ambas variables. ($p = 0,011$)

Por otro lado la literatura determina la influencia de la polifarmacia como factor de riesgo en la aparición de EAM, especialmente en Adultos Mayores.^(41,51,52) ya que aumentar la complejidad de la terapia condiciona la aparición de EAM en estos pacientes. A pesar de esta situación, no fue posible en este trabajo demostrar una relación entre polifarmacia y la aparición de EAM, y el análisis estadístico no reveló diferencias significativas. ($p > 0,05$) Esto se puede deber a que solamente se evaluaron EAM que generaron los antibióticos sin considerar los EAM producidos por los fármacos concomitantes al tratamiento antimicrobiano.

Al evaluar el tipo de problemas de la terapéutica, y condicionados por el hecho de que este estudio se centró principalmente en la detección de problemas de seguridad, se

obtiene que un 66% del total de los eventos adversos a las terapias antimicrobianas afectan la seguridad del paciente. Este valor se aleja de lo encontrado en otros trabajos de similares características por Caro (22%) y Vargas (38%). El antibiótico que más generó EAM fue el metronidazol (especialmente RAM y un caso en el cual se administró muy rápido y causó molestias en el paciente), abarcando casi la mitad de los casos totales; no obstante esta alta incidencia no significó un factor de riesgo de generar EAM ($p > 0,05$). El otro antimicrobiano que presenta una cantidad significativa de EAM es la ceftriaxona. (12,8% del total) asociados principalmente a la eficacia del antibiótico. Esta situación se podría relacionar directamente con la presencia de cepas de *E. Coli* y *K. Pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de 3° generación: BLEE+ (Beta-lactamasas de espectro expandido). Estas bacterias causantes de infecciones urinarias y respiratorias, tienen alta incidencia nosocomial y han aumentado su frecuencia de aparición a nivel local,⁽⁵³⁾ nacional⁽⁵⁴⁾ y mundial⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾ por el consumo indiscriminado de este grupo de antibióticos.⁽⁵⁵⁾

La principal limitante de este trabajo es la ausencia de estudios de similares características, en donde se evalúe y determine manera específica EAM producidos por antibióticos, dificultando la interpretación y validez de los resultados.

Evaluación de RAM

Un meta-análisis realizado por Lazarou el año 1998, muestra que tras analizar más de 18 estudios realizados entre los años 1960 y 1995, la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados varía entre un 1,2 a más de 20%.⁽⁵⁹⁾ De estas RAM, la literatura considera que entre un 7% a un 40% son causadas exclusivamente por antibióticos.^(41, 60-64) A pesar de que los antimicrobianos son considerados como uno de los grupos farmacológicos que más reacciones adversas causan,^(19,65) son pocos los trabajos disponibles en donde se evalúa específicamente la incidencia de RAM causadas por estos. La literatura disponible refleja variaciones entre 1,1-24% en la prevalencia de RAM en trabajos realizados exclusivamente en antibióticos.⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ Estas variaciones pueden ser causadas por diferencias en la población escogida, la duración y número de pacientes involucrados en el estudio, diferencias para interpretar una RAM, etc. A pesar de esto, nuestro 12% de prevalencia en RAM queda incluido en el rango de los hallazgos descritos anteriormente.

Varios autores identifican como grupos etarios con más riesgos de generar RAM a niños y ancianos.^(60,67,70-72) En nuestro trabajo no fue posible comprobar esto, y no se encontró una relación entre RAM causada por un antibiótico y un grupo de edad determinado. $(p>0,05)$ En este sentido Sun y cols. tampoco pudo demostrar esta relación.⁽⁶⁹⁾

Situación que se repite con el género, en donde no se observa relación entre RAM causada por algún antimicrobiano y un género en especial. $(p>0,05)$ Esto concuerda con

lo publicado en otros estudios que determinaron la inexistencia de una relación entre género y la aparición de RAM.^(66,67,69)

A pesar de que autores consideren la polifarmacia como una condición de riesgo para generar RAM,^(60,62,71,72,73) esta no pudo ser comprobada en este trabajo, dado que no se encontró una dependencia estadística entre ambas variables. $(p>0,05)$ Este resultado no concuerda por lo determinado por Khotaei y cols. el cual si encuentra una relación directa entre el número de fármacos y la aparición de RAM.⁽⁶⁶⁾ Esta discrepancia se puede deber a que la población en la cual se realizó ese trabajo es más riesgosa de generar RAM (población infantil).

Al caracterizar las RAM determinadas según el sistema fisiológico afectado, la gran mayoría afectó al tubo digestivo (65%), esto se puede deber a que la mayoría de las reacciones adversas fueron causadas por el metronidazol, el cual está involucrado mayoritariamente con RAM a nivel gástrico. La literatura varía entre sistemas afectados por las RAM, aunque define principalmente las reacciones cutáneas, digestivas y hematológicas como las más comunes.^(41 66,67,60,61,73,74,75) Cabe destacar que el sistema cutáneo en nuestro trabajo no fue el más afectado siendo probable que se deba a diferencias metodológicas aplicadas, ya que en los estudios de RAM se realizan en base a notificaciones espontáneas, y en este sentido RAM cutáneas son más fáciles de detectar. N. Speranza también agrega que muchas de las reacciones adversas alérgicas causadas por antibióticos se tienden a sobrediagnosticar y cerca del 80% de las notificaciones realizadas realmente son RAM.⁽⁷⁰⁾

Otro aspecto que considera este trabajo al momento de evaluar las RAM, es establecer su imputabilidad y la repercusión que causan estas en los pacientes involucrados. A través de una herramienta sencilla, en este caso el Algoritmo de Naranjo, se pudo evaluar la causalidad de una RAM. Los resultados obtenidos son similares a lo determinado por Sun y cols. en un trabajo de similares características⁽⁶⁹⁾ y a otros trabajos que evaluaron RAM, pero no en un grupo farmacológico específico ^(64,71,73,76) en donde la mayor proporción de RAM se clasifican como probables y posibles.

La repercusión que tuvieron estas RAM en los pacientes, fue clasificada en 3 grupos, utilizando para ello una modificación del criterio OMS. Esta clasificación de gravedad modificada tiene como fin simplificar la determinación, por parte del Farmacéutico, de la implicancia que tiene un fármaco en la seguridad del paciente, haciendo más rápida y practica la evaluación diaria de un determinado tratamiento. Los resultados obtenidos determinan que más del 80% corresponden a RAM de carácter leve y que no tienen repercusión clínica en el paciente. Un ejemplo de esto es lo que sucede con el metronidazol, fármaco que más RAM provocó, pero la relevancia clínica en el paciente de las RAM producidas por este fármaco fue casi insignificante, lo que lo convierte en un antibiótico con un perfil de seguridad bastante amplio. No así la amikacina, que a pesar de presentar pocos problemas, estos fueron complejos, lo que obliga a su vigilancia en su uso, para evitar o tratar tempranamente la aparición de RAM y resguardar la seguridad del tratamiento en el paciente. El 80% de RAM leves obtenidos en este trabajo es similar a lo determinado en otros estudios realizados en antibióticos, en donde la proporción de RAM no serias (leves y moderadas) sobrepasa también el 80% ^(66,67,69) y en otros estudios de Farmacovigilancia enfocados solamente

en pacientes.^(64,76) Esta alta proporción de RAM leves y moderadas podría tener una relación directa con la sub-notificación, que cada vez se hace más evidente y muestra una tendencia a la baja bordeando el 85%,⁽⁷⁷⁾ y a lo que afirma Wiffen y cols. de que la mayoría de las RAM producidas por antibióticos no son notificadas porque no ponen en peligro la vida del paciente⁽⁶²⁾. Lo que se podría interpretar como que se notifican solamente las reacciones adversas graves, situación que podría estar modificando los perfiles reales de seguridad de ciertos medicamentos.

Los resultados de la evaluación de los parámetros clínicos para señalarlos como indicadores en un programa de FV intensiva, demuestran que la mayoría de las RAM se detectan usando parámetros clínicos de carácter subjetivo y evaluados en la entrevista diaria con el paciente (73% total de RAM). Es un hecho que acciones pasivas como las notificaciones espontáneas y voluntarias, sumado a la desmotivación y muchas veces el desconocimiento del personal sanitario, generan sub-notificación de RAM. También se ha visto que este hecho se ve afectado por la incertidumbre sobre la imputabilidad de la RAM, el tiempo consumido en el reporte y la severidad de la RAM.⁽⁷⁷⁾

Al evaluar la causalidad y la severidad de las RAM, no se evidenció diferencias entre la utilización de parámetros objetivos y subjetivos. Esta situación puede significar que el uso de un tipo de parámetros va a depender exclusivamente de que RAM se esté buscando.

También se determinó que una fracción menor de RAM son detectadas a través de parámetros objetivos como exámenes de laboratorio o la ficha clínica, y que no necesariamente representaban la presencia de una RAM grave. Este resultado refleja

que la evaluación de parámetros clínicos de laboratorio, y otra información disponible en la ficha clínica es de utilidad, pero no por sí sola al momento de desarrollar acciones de Farmacovigilancia intensiva.

Finalmente cabe señalar que durante el periodo 2012 en el hospital se realizaron 12 notificaciones al ISP sobre RAM, mientras que durante el periodo Enero-Abril de 2013, la cantidad de notificaciones aumentó significativamente, siendo notificadas las 23 RAM encontradas (no solamente las relacionadas a tratamientos de antibióticos). Esta situación, más los resultados del trabajo realizado, permiten inferir que la presencia de un Farmacéutico en sala realizando exclusivamente acciones de FV intensiva pueden contribuir de manera positiva a la detección y aumento de notificaciones de RAM, con el único fin de mejorar la seguridad del paciente.

Conclusión.

- Las características especiales de la población estudiada y la metodología aplicada (modificación de los criterios de OMS para evaluar severidad de las RAM) hacen que los resultados obtenidos no sean comparables con otros estudios. Sin embargo, pueden servir como referencia para futuros trabajos de similares características o de un área afín.
- La selección de los antibióticos de alto impacto realizados en este estudio (en base a criterios de prevalencia de uso e importancia clínica) son adecuados, sin embargo debe evaluarse la incorporación de nuevos fármacos β -lactámicos de recientes incorporación al Arsenal Farmacéutico como la Piperacilina-Tazobactam u otros.
- La evaluación de parámetros clínicos como marcadores de RAM graves en antibióticos de alto impacto demostró que estos pueden ser tanto de carácter objetivo (función renal) o subjetivos (vómitos, rash cutáneo). Ambos pueden determinarse en la visita diaria al paciente, son simples de evaluar y su aplicación en un programa de FV intensiva es totalmente necesario.

- Las RAM constituyeron el principal EAM encontrado (66,6%) por lo que el tener estrategias que apunten a su prevención y /o temprana detección contribuirá en forma importante a la seguridad de los pacientes.
- Considerando los datos obtenidos, el diseño de estrategias para un sistema de FV activa se debería centrar en aquellos EAM graves o de moderada severidad, para ello es necesario la monitorización (sean parámetros objetivos como por ej. la creatinina en pacientes con amikacina y vancomicina, o subjetivos como presencia de síntomas que determinen la inviabilidad del tratamiento) en visitas diarias en pacientes con tratamientos antibióticos de alto impacto.

Finalmente, nuestra hipótesis es aprobada puesto que se pudo comprobar que la determinación y uso de parámetros clínicos son útiles en las acciones de FV intensiva, permitiendo que estas se realicen de manera sencilla y sistemática. También permiten su utilización como una herramienta de screening facilitando las decisiones del Farmacéutico clínico referente a RAM y fijar la atención en un grupo de fármacos que sean más riesgosos de provocar problema.

Bibliografía.

- (1) Gómez Oliván, L., Téllez López, A. y López Orozco, M. 2007. *Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia en un hospital pediátrico de mexicano*. Pharmaceutical Care España; 9(3):117-122.
- (2) Organización Mundial de la Salud (OMS), 2004. *La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. 8:1-6.
- (3) Magos Guerrero, G. y Lorenzana Jiménez, M. 2009. *Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos*. Rev Fac Med UNAM; 52(6):260-264.
- (4) ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) 2009. *Guía de buenas prácticas de Farmacovigilancia*. p9-10. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovig/GUIA_BPFV.pdf (página visitada el 20 Julio 2013)
- (5) Calderón Ospina, C. y Urbina Bonilla A. 2010. *La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia*. Med UIS;24:57-73.
- (6) Gómez Oliván, L. y Amaya, A.M. 2006. Generalidades acerca de la Farmacovigilancia. Rev InFÁRmate. Núm 3. Disponible en: http://www.infarmate.org.mx/pdfs/Septiembre octubre/farmacovig_num3.pdf (página visitada 18 Julio 2013)
- (7) Ruiz, I. 2011. *Farmacovigilancia y su realidad en Chile*. Rev Farmacol Chile; 4(1):6-10.
- (8) Romero, V. *Desarrollo de una propuesta de guía para las buenas prácticas de Farmacovigilancia. Aspectos técnicos y regulaciones Internacionales aplicadas a la realidad Nacional. Guía para las buenas prácticas en Farmacovigilancia, CENIMEF. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2011.*
- (9) Organización Mundial de la Salud, Departamento de medicamentos esenciales y política farmacéutica. 2004. *Comités de farmacoterapia, Guía práctica. Capítulo 5:Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos*.1:56-71
- (10) Martínez, A. y Gómez Oliván L. 2006. *Uso de algoritmos en Farmacovigilancia*. Rev InFÁRmate; 2(9):68-71.

- (11) Naranjo, C. y Mardones, J. 1972. *Reacciones adversas a medicamentos: Conceptos y métodos de farmacovigilancia*. *Rev Med Chile*, 100;1105:1108.
- (12) Naranjo C., Ruiz, I., Busto, U., Mayorga. L., González, G., Castillo, M. y Domecq, C. 1978. *Un estudio prospectivo de Farmacovigilancia en el Hospital Clínico de la universidad de Chile*. *Rev Med Chile*; 106:176-81.
- (13) Busto, I., Naranjo, C., González, G., Domecq, C. y Castillo, M. 1978. *Rol del farmacéutico clínico en el programa de Farmacovigilancia de la Universidad de Chile*. *Rev Med Chile*; 106:188-91.
- (14) Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), Sub-departamento de Farmacovigilancia: Programa Nacional de Farmacovigilancia. Disponible en: http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/prog_nacional_farmacovigilancia (página visitada el 18 Julio 2013)
- (15) Organización Mundial de la Salud, 2008. *The safety of medicine, Adverse drugs reaction, Facts sheets n°293*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/> (página visitada el 18 Julio 2013)
- (16) Orellana, B., Faúndez, E. y Ramírez, C. 2011. *Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en el Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010*. *Rev Hosp Clin Univ Chile*;22:104-12.
- (17) Centers for Disease Control and prevention (CDC). 1999 "Achievements in Public Health, 1900-1999: Changes in the Public Health System". <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4850a1.htm> (última visita 14 Julio 2013)
- (18) Castaño, JC. y Castaño, O. 2009. *Evaluación del impacto de un programa de vigilancia epidemiológica del consumo de antibióticos y la flora en una clínica de tercer nivel*. *Infectio*; 13(1):6-13.
- (19) Novotny, J. y Novotny, M. 1999. *Adverse drugs reactions to antibiotics and major antibiotic drug interactions*. *Gen Physiol Biophys*; 18:126-39.
- (20) Pando, J. *Evaluación del uso de antimicrobianos en el Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso*. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2012.
- (21) Fica, A., Cabello, A., Chrystal, J., Prado, P. y Bavestrello, L. 2008. *Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005*. *Rev Chil Infect*; 25(6):419-27.

- (22) Instituto Nacional de Estadísticas (INE), Dirección Regional de Valparaíso. 2013. *Resultados definitivos XVIII Censo de población y VII Censo de vivienda. Boletín temático "grupos etarios de edad"*. Disponible en : <http://www.inevalparaiso.cl/archivos/files/pdf/Censo2012/Boletin%20Grupos%20Etar ios.pdf> (página visitada el 23 Julio 2013)
- (23) Caro, S. *Evaluación del uso de antimicrobianos de alto impacto en pacientes hospitalizados en UTI del hospital DIPRECA de Santiago*. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2012.
- (24) Ospina, J., Manrique, F., Ariza, A., Pinzón, M., Arcos.,F. 2009. *Características de la hospitalización en el servicio de medicina interna del hospital San Rafael de Tunja*. Rev investigación Andina. 11(19):50-64.
- (25) Cabrera, S., Sosa, L., Arteta, Z., Seija, V., Mateos, S., Perna, A., Firpo, M., Pereira, G., Lombardo, G., Añón, X., Teliz, M., Danese, N., López, M., Bueno, J., Romero, C., Rozada, R., Antelo, V., Quijano, L. y Oper, D. 2012. *Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital Universitario: resultados de una experiencia piloto*. Rev Chil Infect; 29(1):7-13.
- (26) Ligia Velásquez, M. y Gómez Guerrero, R. 2011. *Frecuencia y factores asociados al empleo de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Urgencias*. Archivos de Medicina de Urgencia de México; 3(2):49-54.
- (27) Rebagliati, C., Runzer, F., Horruitiniere, M., Lavaggi, G. y Parodi, J. 2012. *Caracterización clínica, epidemiológica y social de una población geriátrica hospitalizada en un Centro Geriátrico Militar*. Rev Horiz Med 12(2):21-27
- (28) García Zenón. T., López Guzmán, J., Villalobos Silva, J., D'Hyver, C. 2006. *Prevalencia de síndromes geriátricos en ancianos hospitalizados*. Med Int Mex; 22:369-74.
- (29) Arriagada, L., Jirón M., Ruiz, I. 2008. *Uso de medicamentos en el adulto mayor*. Rev Hosp Clin Univ Chile; 19:309-17.
- (30) Galán Retamal, C., Garrido Fernández, R., Fernández Espínola, S. y Padilla Marín, V. 2010. *Seguimiento del paciente anciano polimedicado en un área de salud*. Farm Hosp; 34(6):265-70.
- (31) Cordiés Jackson, L. y Machado Reyes, L. 1998. *Combinación de antimicrobianos*. Acta Médica; 8(1)101-4.

- (32) Medscape, características Ceftriaxona, disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/rocephin-ceftriaxone-342510#0> (página visitada el 22 Julio 2013)
- (33) Díaz, A., Labarca, J., Pérez, C., Ruiz, M. y Wolff, M. 2005. *Tratamiento de neumonía del adulto adquirida en la comunidad*. Rev Chil Enf Respir; 21:117-31.
- (34) Ministerio de Salud de Chile, 2009. *Política de uso racional de antimicrobianos*. Hospital Guillermo Grant Benavente. disponible en: http://www.hospitalregional.cl/images/Politica_uso_racional_antimicrobianos.pdf (página visitada 23 Julio 2013)
- (35) Cancino, A., Torres, O. y Schwaner, J. 2002. *Tratamiento antibiótico de la pancreatitis aguda necrotizante infectada*. Rev Chilena de Cirugía. 54(6):600-4.
- (36) Andrade, A. 2011. *Antibioterapia en las infecciones graves*. Acta Med Per; 28(1):27-38.
- (37) Salas, M., Caro, J. y Molinar, F. 2003. *Cefepime-metronidazol versus cefotaxima-metronidazol en infecciones intra-abdominales. Estudio farmacoeconómico*. Rev Med IMSS; 41(2):115-20.
- (38) Sánchez Fernández, A. 2004. *Guía Clínica de manejo de pie diabético, servicio de cirugía hospital clínico regional de Valdivia*. Disponible en: http://www.google.cl/url?sa=t&rct=j&q=guia%20clinica%20tratamiento%20antibiotico%20en%20chile&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CDIQFjAB&url=http%3A%2F%2Fm.edicina.uach.cl%2Fproyectos%2Fpiel_artificial%2Fupload%2Fguia_tratamiento%2Fguia_clinica_manejo_pie_diabetico_asanchez.doc&ei=NRPRUeLYBKbfyAGJnIBw&usg=AFQjCNGKG_MWSwCykxudv1Qv-0NUHyv4Vg&bvm=bv.48572450,d.aWc (página visitada 25 Julio 2013)
- (39) Sociedad Chilena de Infectología, 2001. *Tratamiento de la infección en el pie diabético*. Rev Chil Infectol; 18(3).
- (40) Kishangunj, A. y Kolkata, S. 2012. *Management of liver abscess*. Medicine Update; 22:469-75.
- (41) Otero López, M., Alonso Hernández, P., Maderuelo Fernández, J., Garrido Corro, B., Domínguez Gil, A. y Sánchez Rodríguez A. 2006. *Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados*. Med Clin (Barc); 126(3):81-7
- (42) Alós Almiñana, M. y Bonet Deán, M. 2008. *Análisis retrospectivo de acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ancianos en un centro de salud de atención primaria*. Aten Primaria; 40(2):75-80.

- (43) Vargas, M. *Monitoreo de problemas relacionados con antimicrobianos de uso restringido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Naval Almirante Nef*. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2009.
- (44) Ochoa Zorilla, A. y Molina Muñoz, J. *Incidencia de problemas relacionados con medicamentos durante la estancia hospitalaria*. Informe de Proyecto de tesis para optar al título de Especialista en Farmacología Clínica. Universidad La Sabana, Colombia. 2012
- (45) Cubero Caballero, S., Torres Murillo, J., Campos Pérez, M., Gómez del Río, S., y Calleja Hernández, M. 2006. *Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observaciones de urgencias de un hospital de tercer nivel*. Farm Hosp; 30(3):187-92.
- (46) Gorgas, M., Odena, E. y Pastor, F. 2003. *Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados*. Farm Hosp; 27(5):280-89.
- (47) Amariles, P. y Giraldo, N. 2003. *Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia*. Seguim Farmacoter; 1(3):99-104.
- (48) Otero López, M., Alonso Hernández, P., Maderuelo Fernández, Domínguez Gil, A. y Sánchez Rodríguez A. 2006. *Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario*. Farm Hosp; 30(3):161-70.
- (49) Miller, G., Britt, H. y Valenti, L. 2006. *Adverse drug events in general practice patients in Australia*. MJA; 184(7); 321-24.
- (50) Sotoca, J., Canivell, S., Alemany, L., Sisó, A., Codina, C. y Ribas, J. 2009. *Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios*. Aten Primaria; 41(3):141-46.
- (51) Cunningham, G., Dodd, T., Grant, D., McMurdo, M. and Richards, R. 1997. *Drug-related problem in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment*. Age and Ageing; 26:375-82.
- (52) Brazeau, S. 2001. *Polypharmacy in the elderly*. J Can of CME; 85-94.
- (53) Mesías, I. 2012. *Evaluación del consumo de antibióticos y del patrón de susceptibilidad de los agentes infecciosos en cuatro servicios clínicos pertenecientes al Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso*. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso.

- (54) Barrera, B., Canales, A., Martínez, P., Vidal, M., sakurada, A. y Vial M. 2005. *Incidencia de β -lactamasas de espectro expandido en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile*. Rev Hosp Clin Univ Chile; 16(2):101-6.
- (55) Pitout, J. y Loupland K. 2008. *Extended-Spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern*. Lancet Infect Dis; 8:159-66.
- (56) Morales, J., Reyes, K., Monteghirfo, M., Roque, M. y Irey, J. 2005. *Presencia de β -lactamasa de espectro expandido en dos hospitales de Lima, Perú*. An Fac Med Lima; 66(1):24-32.
- (57) Mattar, S. y Martínez, P. 2007. *Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las β -lactamasas de espectro expandido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología*. Infectio; 11(1):23-35.
- (58) Paterson, D. y Bonomo, R. 2005. *Extended-Spectrum β -lactamase: a clinical update*. Clin Microbiol Rev; 18(4):657-86.
- (59) Lazarou, J., Pomeranz, B. y Corey, P. 1998. *Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies*. JAMA; 279(15):1200-5.
- (60) Salas, S., Pérez, M. y Meléndez, S. 2012. *Farmacovigilancia Intensiva en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional n°1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C.* Rev Mex Cienc Farm; 43(4):55-68.
- (61) Hallas, J., Gram, L., Grodum, E., Damsbo, N., Brøsen, K. y cols. 1992. *Drug related admission to medical wards: a population based survey*. Br J Clin Pharmac; 33:61-68
- (62) Wiffen, P., Gill, M., Edwards, J. y Moore, A. 2002. *Adverse drugs reaction in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies*. Bandolier; 101:1-15. Disponible en <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/extraforbando/adrpm.pdf> (página visitada 18 Julio 2013)
- (63) Ochoa Zorilla, A. y Molina Muñoz, J. 2012. *Incidencia de problemas relacionados con medicamentos durante la estancia hospitalaria*. Informe de Proyecto de tesis para optar al título de Especialista en Farmacología Clínica. Universidad La Sabana, Colombia.
- (64) Al-Tajir, G. y Kelly, W. 2005. *Epidemiology, comparative methods of detection and preventability of Adverse Drugs Events*. Ann Pharmacother; 39:1169-74.

- (65) Levy, M., Kewitz, H., Altwein, W., Hillebrand, J. y Eliakim, M. 1980. *Hospital Admission due to adverse drugs reactions: A comparative study from Jerusalem and Berlin*. Eur J Clin Pharmacol; 17:25-31.
- (66) Khotaei, G., Fattahi, F., Pourpak, Z., Moinfar, Z., Mirza, F., Gholami, K. y Moin, M. 2008. *Adverse reaction to antibiotics in hospitalized Iranian children*. J Microbiol Inmunol Infect; 41:160-164.
- (67) De Sarro, G., Gallelli, L., Ferreri, G., Colosimo, M., Pirritano, D., Guadagnino, L., Pelaia, G. y Maselli, R. 2002. *Adverse Drugs Reactions to antibiotics observed in two Pulmonology divisions of Cantazaro, Italy: A six year retrospective study*. Pharmacol Research;46(5):395-400.
- (68) Maki, F. y Schuna ,A. 1978. *A study of antimicrobial misuse in a University Hospital*. Am J Med Sci; 275(3):271-82.
- (69) Sun, H., Chen, Y., Wang, Y., Gau, Ch. y Chang, S. 2008. *A prospective study of antimicrobial-related drug reaction in hospitalized patients*. J Microbiol Immunol Infect;41:151-59.
- (70) Speranza, N., Lucas, L., Telechea, H., Santuario, A., Giachetto, G. y Nanni, L.2008. *Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública*. Rev Med Urug; 24:161-66.
- (71) Davies, C., Green, C., Taylor, S., Williamson, P., Mottram, D y Pirmohamed, M.2009. *Adverse Drug Reaction in Hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes*. PLOs one; 4(2):1-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635959/pdf/pone.0004439.pdf>
- (72) Hajjar, E., Hanlon, J., Artz, M., Lindblad, C., Pieper, C., Sloane, R., Ruby, C. y Schmader, K. 2003. *Adverse Drugs Reaction risk factors in older outpatients*. Am J Geriatr Pharmacother; 1:82-89.
- (73) Shah, R., Gajjar, B. y Desai, S. 2012. *A profile of adverse drug reactions with risk factors among geriatric patients in a tertiary care teaching rural hospital in India*. Nat J Physiol, Pharm, & Pharmacol; 2(2):113-122.
- (74) Hoffman-Terry, M., Fraimow, H., Fox, T., Swift, B. y Wolf, J. 1999. *Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy*. Am J Med; 106:44-49.
- (75) Levy, M., Superstine, E., Birnbaum, D. y Eliakim M. 1975. *Antimicrobial therapy in patients hospitalized in a medical ward. A report from Boston Collaborative drug surveillance program*. Isr J Med Sci; 11(4):322-34.

(76) Fattahi, F., Pourpak, Z., Moin, M., Kazemnejad A., Khotaei, G., Mamishi ,S., Siadati, A. y Tabatabaei, P. 2005. *Adverse Drug Reaction in hospitalized children in a department of infectious diseases*. J Clin Pharmacol; 45:1313-18.

(77) Hazell, L. y Shakir, S. 2006. *Under-reporting iof Adverse drugs reaction. A systematic review*. Drug Safety; 29(5):385-96.

ANEXOS

Anexo n°1: Carta consentimiento informado para pacientes individuales



Consentimiento informado paciente individual

Estimado Paciente:

Usted ha sido seleccionado para participar en la investigación clínica titulada "Evaluación de parámetros clínicos relevantes asociados a Farmacovigilancia activa en Hospital Eduardo Pereira". La cual será desarrollada entre el hospital y la Universidad de Valparaíso.

¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación pretende evaluar el uso de parámetros clínicos como herramienta de seguimiento de antibióticos en un programa intensivo de farmacovigilancia en el HEP. Es probable que usted no se vea beneficiado directamente con este estudio, pero sus resultados serán de gran utilidad para mejorar las actividades de Farmacovigilancia en el hospital.

¿Cuál es la duración de esta investigación?

El periodo en que se realizará la investigación será de 100 días.

¿En qué consistirá su participación?

Consistirá en que cuando a usted se le administre un antibiótico definido en el estudio se utilizará la ficha clínica y de enfermería para recabar información acerca de su medicación. Esto incluye básicamente efectividad de tratamiento, efectos adversos y problemas relacionados con medicamentos. A parte, es de suma importancia también, y en la medida que sea accesible, la colaboración de usted a través de entrevistas. Cabe destacar que este estudio no tiene costo asociado para usted.

¿Quiénes conocerán sus antecedentes?

Absolutamente nadie, el estudio es confidencial. Los resultados serán codificados, y la identidad no será revelada.

¿Qué ocurrirá si en un determinado momento usted deciden abandonar el estudio?

No ocurrirá nada, puesto que el estudio es absolutamente **VOLUNTARIO** y **CONFIDENCIAL**. Usted tiene derecho a hacer abandono de este estudio si no se encuentra cómodo.

¿Qué puede hacer si tiene alguna duda o quiere más antecedentes de la investigación?

Cualquier duda puede comunicarse con Agustín Garaventa vía correo electrónico a: a.garaventa@hotmail.com

Yo,.....

C.I....., con domicilio en

de la ciudad de paciente hospitalizado en el Hospital Eduardo Pereira de Valparaíso, he sido informado detalladamente sobre la participación de mi representado en el estudio " **Evaluación de parámetros clínicos relevantes asociados a farmacovigilancia activa en hospital Eduardo Pereira**"

El investigador, Agustín Garaventa C., me ha explicado el estudio. he podido hacer preguntas sobre él y he recibido suficiente información. He comprendido que la participación es voluntaria, pudiendo retirarme del estudio cuando considere necesario, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por lo cual, a través de la firma de esta autorización doy consentimiento para que participe en el presente estudio del cual he recibido copia.

Nombre y firma
Paciente

Valparaíso, de 2013.

Anexo n°2: Carta consentimiento informado Consentimiento informado para familiar



**Universidad
de Valparaíso**
CHILE

Consentimiento informado familiar

Estimado familiar:

Se ha seleccionado a su familiar hospitalizado en el Hospital Eduardo Pereira para participar en la investigación clínica titulada "Evaluación de parámetros clínicos relevantes asociados a Farmacovigilancia activa en Hospital Eduardo Pereira". La cual será desarrollada entre el hospital y la Universidad de Valparaíso.

¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación pretende evaluar el uso de parámetros clínicos como herramienta de seguimiento de antibióticos en un programa intensivo de farmacovigilancia en el HEP. Es probable que su familiar no se vea beneficiado directamente con este estudio, pero sus resultados serán de gran utilidad para mejorar las actividades de Farmacovigilancia en el hospital.

¿Cuál es la duración de esta investigación?

El periodo en que se realizará la investigación será de 100 días.

¿En qué consistirá su participación?

Consistirá en que cuando a su familiar se le administre un antibiótico definido en el estudio se utilizará la ficha clínica y de enfermería de su familiar para recabar información acerca de su medicación. Esto incluye básicamente efectividad de tratamiento, efectos adversos y problemas relacionados con medicamentos. A parte, es de suma importancia también, y en la medida que sea accesible, la colaboración de su familiar y/o usted a través de entrevistas. Cabe destacar que este estudio no tiene costo asociado para usted ni su familiar.

¿Quiénes conocerán sus antecedentes?

Absolutamente nadie, el estudio es confidencial. Los resultados serán codificados, y la identidad no será revelada.

¿Qué ocurrirá si en un determinado momento usted o su familiar deciden abandonar el estudio?

No ocurrirá nada, puesto que el estudio es absolutamente **VOLUNTARIO** y **CONFIDENCIAL**. Usted tiene derecho a hacer abandono de este estudio si no se encuentra cómodo.

¿Qué puede hacer si tiene alguna duda o quiere más antecedentes de la investigación?

Cualquier duda puede comunicarse con Agustín Garaventa vía correo electrónico a: a.garaventa@hotmail.com.

Yo,.....

C.I....., con domicilio en

de la ciudad de representante legal del paciente.....

hospitalizado en el Hospital Eduardo Pereira de Valparaíso, he sido informado detalladamente sobre la participación de mi representado en el estudio " **Evaluación de parámetros clínicos relevantes asociados a farmacovigilancia activa en hospital Eduardo Pereira**"

El investigador, Agustín Garaventa C., me ha explicado el estudio. he podido hacer preguntas sobre él y he recibido suficiente información. He comprendido que la participación es voluntaria, pudiendo retirar a mi representado del estudio cuando considere necesario, sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar.

Por lo cual, a través de la firma de esta autorización doy consentimiento para que mi representado(a), participe en el presente estudio del cual he recibido copia.

Nombre y firma
Representante legal

Valparaíso, de 2013.

Anexo nº 3: Ficha seguimiento Farmacoterapéutico

Datos Demográficos

Nombre				Sala/cama	
Edad:		Género		Peso/talla	
Inicio hospitalización		Inicio trat. AB		Alergias	
Antibiótico usado:			ATB asociado:		
Recibe ATB anteriormente		Motivo cambio:			
Antibiograma:					
Medicamentos concomitantes					
Interacciones documentadas					
Diagnóstico ingreso					
Exámenes disponibles					
Anamnesis próxima					
Otra Información					

VANCOMICINA**Inicio tratamiento:****EFICACIA:**

Parámetro evaluado	Fecha								
Recuento Glóbulos Blancos									
PCR									
Fiebre (si/no)									

SEGURIDAD

Parámetro evaluado	Fecha								
	Valor normal								
Clearance (ml/min)	90-120								
ANC (cel/ml)	2500-8000								
Pérdida audición	Subjetivo								
Alergia (si/no)	Rush cutaneo								

Anexo n°5 Algoritmo de Naranjo

	Si	No	N/A	
1.- ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2.-¿Se produjo la RAM después de administrar el medicamento?	+2	-1	0	
3.-¿Mejóro la RAM después de suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4.-¿Reapareció la RAM tras la re-administración del fármaco?	+2	-1	0	
5.- Existen causas alternativas (diferentes al fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?	-1	+2	0	
6.- ¿Reapareció la RAM tras administrar un placebo?	-1	0	0	
7.-¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8.-¿Fue la RAM más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9.-¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10.- ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				

Puntuación:

- **Definida:** 9 o más puntos.
- **Probable:** 5-8 puntos.
- **Posible:** 1-4 puntos.
- **Dudosa:** 0 o inferior.

Ref: Naranjo CA. Clinical pharmacologic perspective on the detection and assement of adverse drug reaction. Drug Inform J 1986;30(1):201-4.

Anexo n°6: RAM por antibiótico a realizar SFT

Tabla 1. Principales RAM de Amikacina

Efecto Adverso	Parámetro medible	Leve	Moderado	Severo
Nefrotoxicidad	Clearance renal Aumento notorio Creatinina	≤ 90ml/min	≤60ml/min	≤15ml/min.
Perdida audición	Subjetiva	Tinnitus de tono agudo	Perdida audición alta y baja frecuencia y voz humana	Pérdida progresiva de la audición hasta sordera.
Toxicidad Vestibular	Presencia /Ausencia	Cefalea	Nauseas, vómitos	Laberintitis crónica
Bloqueo Neuromuscular	Presencia /ausencia	Parestesias	Debilidad muscular	Parálisis Respiratoria
Reacciones anafilactica-alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito.	Maculo-papulas difusas	Alergia generalizada y/o anafilaxis .

Tabla 2. Principales RAM Ceftriaxona

Efecto adverso	Parámetro medible	Leve	Moderado	Severo
Pseudo-litiasis biliar	Bb, FA, GGT	Bb: 1,1-1,5X FA: 1,25-2,5X GGT: 1,25-2,5X	Bb:1,6-2,5X FA: 2,6-5X GGT:2,6-5X	Bb:≥2,5 FA:≥5X GGT:≥5X
Reacciones alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito	Maculo-papulas difusas	Alergia generalizada y/o anafilaxis
Trombocitopenia	Recuento	≤95000/ml	≤50000/ml	≤20000/ml
Eosinofilia	Recuento	600-1500/ml	1500-5000/ml	≥5000/ml
Vómitos	Presencia/ausencia	Aislados	Frecuentes	Hipotensión/ hidratación ev.
Diarrea	Presencia 3 deposiciones diarias	3 deposiciones día	3-5 deposiciones por día	≥5 deposiciones día.

Tabla 3. Principales RAM Clindamicina

Efecto Adverso	Parámetro medible	Leve	Moderado	Grave
Diarrea	Presencia 3 deposiciones diarias	3 deposiciones día	3-5 deposiciones por día	≥5 deposiciones día.
Neutropenia	Recuento absoluto Neutrófilos/mm ³	≤1000 mm ³	≤750/mm ³	≤500/ mm ³
Vómitos	Presencia/ausencia	Aislados	Frecuentes	Hipotensión/ hidratación ev.
Reacciones anafiláctica-alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito.	Maculo-papulas difusas	Generalizadas con Anafilaxis .
Aumento enzimas hepáticas	GPT, GOT, GGT, FA	1,25-2,5X	2,6-5,0X	≥5X

Tabla 4. Principales RAM Imipenem

Efecto adverso	Parámetro medible	Leve	Moderado	Severa
Alteraciones neurológicas	Presencia/ausencia	Convulsiones en pacientes con Insuf. renal, antecedentes de trastornos neurológicos		
Reacciones alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito	Maculo-papulas difusas	Alergia generalizada y/o anafilaxis
Aumento enzimas hepáticas	GPT, GOT, GGT, FA	1,25-2,5X	2,6-5,0X	≥5X
Eosinofilia	Recuento	600-1500/ml	1500-5000/ml	≥5000/ml
Trombocitosis	Recuento	500-700x10 ³ /μl	700-900 x10 ³ /μl	≥900 x10 ³ /μl
Vómitos	Presencia/ausencia	Aislados	Frecuentes	Hipotensión/ hidratación ev.
Diarrea	Presencia 3 deposiciones diarias	3 deposiciones día	3-5 deposiciones por día	≥5 deposiciones día.

Tabla 5. Principales RAM Metronidazol

Efecto adverso	Parámetro medible	Leve	Moderada	Severa
Neutropenia	Recuento absoluto Neutrófilos/mm ³	≤1000 mm ³	≤750/mm ³	≤500/ mm ³
Vómitos	Presencia/ausencia	Aislados	Frecuentes	Hipotensión/ hidratación ev.
Diarrea	Presencia 3 deposiciones diarias	3 deposiciones día	3-5 deposiciones por día	≥5 deposiciones día.
Reacciones anafiláctica-alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito.	Maculo-papulas difusas	Alergia generalizada y/o Anafilaxis .
Neurotoxicidad	Presencia/ausencia	Parestesias	Debilidad muscular	Ataxias
Sabor Metálico	Presencia/ausencia	Aislados		Frecuentes

Tabla 6. Principales RAM Vancomicina

Efecto adverso	Parámetro medible	Leve	Moderado	Severo
Nefrotoxicidad	Clearance renal (ml/min)	≤ 90ml/min	≤60ml/min	≤15ml/min.
Neutropenia	Recuento absoluto Neutrófilos/mm ³	≤1000 mm ³	≤750/mm ³	≤500/ mm ³
Perdida audición	Subjetiva	Tinnitus	Perdida audición alta y baja frecuencia y voz humana	Pérdida progresiva de la audición hasta sordera.
Reacciones anafiláctica-alérgicas	Presencia/ausencia	Rush leve y prurito.	Maculo-papulas difusas	Alergia generalizada y/o anafilaxis .

Anexo n° 7: Formulario de Notificación de RAM del ISP.



NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

Datos del Paciente

Nombres:	Ap. Paterno:	Ap. Materno:
Sexo*: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad:	Nº Ficha:
Peso:, Kg.	Talla: , cm.	Unidad/Servicio: Ej.: Pediatría

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)

FECHA INICIO RAM*: Duración de la RAM (Días):

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

Fármacos(s)*			Recibió Fármaco Concomitante *				S = Fármaco Sospechoso		C = Fármaco Concomitante	
			SI: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>							
Fármaco(s)	Marca® si la conoce	Dosis	Unidad	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción	S	C	
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM*: Si No

Describa:

	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Recuperado	Requirió Hospitalización Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
¿La disminución de la a dosis o la suspensión fármaco sospechoso produjo una disminución de la RAM? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> No Recuperado	Prolongó Hospitalización Si <input type="checkbox"/> Señalar días: No <input type="checkbox"/>
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Secuelas
¿Apareció RAM luego de la readministración del fármaco? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Muerte Fecha: Causa:	Describir:

Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)

Describa:

Informado por

Médico Químico Farmacéutico Enfermera Otro (Señalar)

Nombre:

Establecimiento (Donde detecta la RAM):

Fecha de Reporte:

Dirección:

Teléfono:

E-Mail:

Fax:

Ciudad:

Reporte Inicial: Seguimiento: