FACULTAD DE FARMACIA
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL SAN MARTÍN DE QUILLOTA

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

MARÍA CONSTANZA MARCOTTI ASTUDILLO

Director de Tesis: Q.F. Yanneth Moya Olave

Co-director de Tesis: Q.F. Beatriz Mercado Perrin

Co-director de Tesis: Dr. Eduardo Jiménez Flores

2014

"…Queda prohibido no sonreír a los problemas,

no luchar por lo que quieres,

abandonarlo todo por miedo,

no convertir en realidad tus sueños…".

ALFREDO CUERVO BARRERO
Queda Prohibido

AGRADECIMIENTOS

A mi profesora y directora de tesis, Yanneth Moya por su empatía, innumerables consejos y apoyo durante el desarrollo de este trabajo, ya que quizás sin darse cuenta, siempre tuvo las palabras precisas para darme el empuje de seguir adelante.

A todo el equipo humano de la Unidad de Farmacia del Hospital San Martín de Quillota, por su cariño y afectuosa acogida durante mi estadía en ella. En especial a mi co-directora Beatriz Mercado, por la oportunidad de realizar mi tesis junto a ella y contribuir a mi formación como profesional.

Al Dr. Jiménez y todos quienes forman parte de la Unidad de Paciente Crítico del Hospital San Martín de Quillota, por recibirme con tan buena disposición y respeto al realizar este trabajo con ellos. Se agradece la confianza y el ánimo entregado día a día.

A mis padres, por todo su amor y por siempre entregarme la dosis necesaria de confianza para seguir adelante.

A mis hermanas, no sólo por ser también mis amigas, sino que además por ser ese pilar que me mantiene firme y llena de energía, las amo con todo mi corazón.

A mis amigos y compañeros, en especial a Leslie y Diego, por llenar los días de clases de risas y buenos momentos, por sus consejos y apoyo incondicional durante toda la carrera. Espero que los años y la distancia, nunca separen nuestra amistad.

A Susan, por siempre recibirme con una sonrisa y un saludo tan cordial, al atender mis dudas y por solucionar cada problema con que llegaba a la oficina.

Finalmente, a todas las personas que de alguna u otra manera me entregaron sus buenas vibras y apoyo durante este tiempo, y a aquellos con quienes compartí todos estos años de universidad.

Sinceramente, muchas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN ..... **ii**
Resumen ii
Summary iii
INTRODUCCIÓN **1**
HIPÓTESIS **10**
OBJETIVOS **11**
Objetivo general 11
Objetivos específicos 11
PACIENTES Y MÉTODOS **12**
RESULTADOS **17**
Caracterización demográfica de los pacientes 17
Características del estado de salud de los pacientes 18
Caracterización del consumo de fármacos 25
Sospechas de RAMs totales identificadas 28
Correlación de variables 39
Estrategias sugeridas para la gestión de riesgo en FV según los datos encontrados 46
Acciones farmacoterapéuticas realizadas al equipo de salud 48
Notificación de sospechas de RAMs identificadas 49
DISCUSIÓN **50**
CONCLUSIONES **64**
BIBLIOGRAFÍA **66**
ANEXOS **77**

RESUMEN

El seguimiento farmacoterapéutico ha demostrado ser una herramienta útil en la contribución de una farmacoterapia más segura y eficaz, especialmente en la detección de eventos adversos a medicamentos, entre los que destacan las reacciones adversas a medicamentos (RAMs).

Por otro lado uno de los grupos de pacientes más susceptibles a la aparición de RAMs, son aquellos hospitalizados en las unidades de paciente crítico, no sólo debido al estado fisiopatológico en el que se encuentran (el cual altera la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos que reciben), sino que además debido a la polifarmacia a la que se ven expuestos.

Este estudio evaluó durante 123 días, a través del seguimiento farmacoterapéutico, las reacciones adversas a medicamentos presentadas en los pacientes internados en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital San Martín de Quillota tras la administración de fármacos considerados de riesgo. De los 72 pacientes evaluados, el 88,9% presentó alguna sospecha de RAM, y demostraron estar relacionadas estadísticamente con el ser varón e ingresar a la unidad con diagnóstico de enfermedad cardiovascular. Las acciones farmacoterapéuticas propuestas fueron aceptadas en el 68,1% de los casos, generando la oportunidad de integración del químico farmacéutico de forma activa en el equipo de salud, con el fin de contribuir en la seguridad y optimización de la farmacoterapia.

SUMMARY

On the one hand, pharmacotherapeutic monitoring has proven to be a useful tool in developing a safer and more effective pharmacotherapy, especially in detecting adverse drug events, among which adverse drug reactions stand out.

And on the other hand, one of the groups most susceptible to the occurrence of adverse drug reactions, is that corresponding to patients hospitalized in units of critical care, not only because of the pathophysiological state in which they are (which alters the pharmacokinetics and pharmacodynamics medicines they receive), but also because of the polypharmacy to which they are exposed.

This study evaluated for 123 days through pharmacotherapeutic monitoring, adverse drug reactions exhibited by patients hospitalized in the Unit Patient Critical of the San Martín de Quillota Hospital, after the administration of drugs considered “risky”.

Of the 72 evaluated patients, 88,9% exhibited suspicions of ADRs, which proved to be statistically associated with them being male, and that they had been admitted to the Unit with a diagnosis of cardiovascular disease. The pharmacotherapeutic actions proposed were accepted in 68,1% of cases, presenting the opportunity to actively integrate the pharmacist with and into the health team in order to contribute to the security and optimization of pharmacotherapy.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como "Cualquier efecto nocivo no intencionado y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento en las dosis normalmente utilizadas en el hombre, con fines de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una patología, o para la modificación de una función fisiológica" [1], figurando entre las diez causas principales de morbi-mortalidad en todo el mundo [2]. La mayor parte de las RAMs son consideradas evitables, es por ello que en la actualidad y con el crecimiento del mercado farmacéutico, tanto en variedad como en potencia, se ha dado énfasis a términos como "Farmacovigilancia" (FV) y/o "Seguimiento Farmacoterapéutico" (SFT).

La OMS, define farmacovigilancia como la "Ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos" [2]. Por otro lado, el Tercer Consenso de Granada, define seguimiento farmacoterapéutico como la "Práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM) para la prevención y resolución de los resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continua, sistematizada y documentada, en colaboración con el

propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente" [3].

Actualmente se reconoce la existencia de ciertos grupos de pacientes que presentan múltiples factores de riesgo y que por lo tanto son más susceptibles a sufrir de algún tipo de evento adverso, entre ellos, los hospitalizados en las unidades de pacientes críticos; grupo caracterizado no sólo por la alta complejidad e intensidad de los cuidados que reciben, sino también por la multiplicidad y gravedad de las patologías que presentan, las limitadas reservas fisiológicas, la polifarmacia, que incluye fármacos de riesgo y sobre todo por la escasa o nula participación del paciente en la administración de su farmacoterapia [4, 5]. Todos los anteriores, son factores que predisponen a que en las Unidades de Pacientes Críticos (UPC) de los diversos establecimientos de salud, existan mayores oportunidades para la ocurrencia de errores de medicación y por ende de RAMs [5, 6, 7].

En adición a lo anterior se tiene que tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los diversos medicamentos que se administran, difieren significativamente de lo que se describe para pacientes sanos y/o de otras unidades de un establecimiento de salud, por lo que muchas veces se debe recurrir a ajustes de dosis o bien a otras alternativas de tratamiento [8], con el fin de evitar una reducción en la eficacia de los fármacos, o bien, una sobredosificación, ambos casos perjudiciales para la salud del paciente.

Existen muchos métodos para la detección y reporte de RAMs, cada uno con sus respectivas ventajas y desventajas [9]. Uno de los sistemas de reportes de RAMs más simple y comúnmente utilizado es la notificación espontánea, que si bien es fácil de aplicar, a su vez es considerada ineficiente debido a que en reiteradas ocasiones carece de datos esenciales para la identificación de causalidad de los fármacos sospechosos y además presenta una falta de relación temporal respecto a los eventos ocurridos [10]. Por estos motivos, se ha propuesto la farmacovigilancia activa como un método más eficaz, ya que ha demostrado reducir los efectos negativos tanto en la salud como en los gastos asociados a la aparición de RAMs, empero este sistema requiere del continuo trabajo de personal apto y dedicado exclusivamente al seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes para poder detectar las RAMs a tiempo y evitar consecuencias fatales, lo que se suma a la necesidad de comunicación entre el equipo multidisciplinario de salud [10-12].

En cuanto a la notificación de RAMs, el principal objetivo es poder caracterizarlas y evaluarlas de tal forma que permita tomar las medidas necesarias para poder revertirlas y/o evitarlas. Es por ello que la OMS, a través de los Comités de Farmacoterapia, recomienda en primer lugar determinar y caracterizar la RAM, es decir, ser capaces de obtener información detallada del paciente que permita conocer de su historial médico, situación de salud y tratamiento farmacológico actual, como datos básicos [13]. Luego, clasificar la reacción adversa en función de su gravedad; para ello en la literatura existen

diversas escalas y/o criterios, entre los que destacan la escala de Hartwig y Siegel [14] y los criterios de la OMS, que se detallan en la tabla N° 1.

Tabla N° 1. Criterios de clasificación de gravedad de RAM según la OMS [13].

CLASIFICACIÓN	CRITERIO
Grave	Mortal o potencialmente mortal.
Moderada	Requiere la administración de un antídoto, tratamiento médico u hospitalización.
Leve	Síntomas que sólo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico
Incidental	Síntomas muy leves que permiten que el paciente decida si continuar el tratamiento farmacológico o no.

Ahora bien, una parte importante de la FV es determinar la probabilidad de que el fármaco sospechoso sea realmente la causa de la RAM, y para este objetivo, existen también diferentes alternativas de desarrollo, tales como las definiciones de causalidad establecidas por la OMS [13] o el Algoritmo de Naranjo y cols. [15] (Anexo N° 5). Este último corresponde a un cuestionario de 10 preguntas concretas, cuyas respuestas (sí; no; se desconoce/ o no aplica) están puntuadas con el fin de sumar sus resultados y poder utilizar dicho valor como indicador del grado de causalidad de la RAM detectada y clasificarla según las categorías de la tabla N° 2. Cabe destacar que los métodos mencionados anteriormente, no son los únicos existentes, sin embargo corresponden a los más utilizados [14].

Tabla N° 2. Clasificación de causalidad de RAM según Naranjo y cols.[15]

CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Probada o definitiva (certain)	Un acontecimiento clínico, incluyendo las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente plausible. Se confirma con la readministración del fármaco.
Probable (likely)	Un evento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco, pero que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento. En este caso no se requiere la readministración del medicamento para su confirmación.
Posible (possible)	Un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio, manifestado con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concomitante, o por el efecto de otros fármacos o sustancias.

Dudosa o no relacionada (unlikely)	Un acontecimiento clínico, incluyendo las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de modo más plausible por la enfermedad concurrente, o por el efecto de otros fármacos o sustancias.

Con el avance del tiempo, y con ello el número de investigaciones en relación a RAMs, diversos autores han creado métodos más específicos para evaluar causalidad, principalmente de aquellas relacionadas con hepatotoxicidad por fármacos. En este ámbito destaca el Árbol de decisión de Striker para la valoración de RAMs hepáticas, correspondiente al primer esquema diagnóstico para evaluar RAMs específicas, basándose en tres puntos principales: la especificidad del patrón clínico-patológico y su evolución, la relación temporal entre la administración del producto y la aparición de la lesión y la exclusión de causas alternativas de alteración hepática [16]. Posteriormente en 1993, tras el consenso de un grupo de expertos, se crea la escala CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality assessment Method), caracterizada por la diferente evaluación cronológica entre los distintos tipos de lesión hepática (hepatocelular, colestásico o mixto) [17]. En 1997, Maria y Victorino presentaron una escala clínica diagnóstica más simple, cuyos criterios de valoración son la relación temporal, exclusión de causas alternativas, manifestaciones extrahepáticas, respuesta a la reexposición y publicaciones previas del evento [18].

Existen otros tipos de clasificaciones de RAMs, por ejemplo de acuerdo al tiempo de aparición, donde se tienen RAMs de inicio inmediato (<12 hrs), rápido (entre 12 y 72 hrs), retardado (> 72 hrs). Siendo las RAMs retardadas generalmente aquellas de tipo antígeno-anticuerpo, mientras que las inmediatas, las mediadas por factores físicos o químicos.

Otro parámetro de relevancia al momento de caracterizar y evaluar una RAM, es su incidencia, debido a que es necesario saber la frecuencia con la que ocurren, para poder tomar las medidas necesarias y así en el futuro poder evitar su aparición. La frecuencia de una reacción adversa se puede expresar como muy frecuente (> 10 %), frecuente (entre el 1 y el 10 %), poco frecuente (entre el 1% y 1 por 1.000), rara (entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000) y muy rara (menos de 1 por 10.000) [19].

Sin embargo estos datos están referidos a pacientes con tratamientos farmacológicos más bien simples, realidad diferente a la observada en enfermos críticos en donde la información es más bien escasa. En estos pacientes las condiciones fisiopatológicas, polifarmacia y administración de fármacos que alteran la farmacocinética de otros medicamentos, entre ellos fármacos de riesgo, los hace un grupo interesante de investigar. Se entiende por pacientes críticos a aquellos pacientes gravemente enfermos, o con posibilidades de evolucionar a la gravedad, así como también a aquellos pacientes que son sometidos a cirugías de mayor riesgo y, que por lo tanto, requieren de una

observación más estricta de sus funciones vitales. Existen diversos indicadores de gravedad o de pronóstico, que permiten una categorización objetiva del estado en que se encuentran los pacientes. En la actualidad en las unidades de pacientes críticos, se aplica el criterio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que consiste en un indicador de pronóstico fácil de calcular, el cual refleja el grado de disfunción de órganos, entregando una visión general del estado de morbilidad del paciente y su pronóstico [20] (Anexo N° 6).

En la categoría de fármacos de riesgo calificarían aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico, de alta frecuencia de prescripción, fármacos que requieren de vías de administración especiales, entre otros. En adición existen diversos estudios que indican que hay ciertos grupos farmacológicos en los cuales se ha determinado una mayor frecuencia de aparición de reacciones adversas [5,10,12], entre los que destacan farmacoterapia cardiovascular, sedoanalgesia, anticoagulantes y antiinfecciosos [5,10].

Por otra parte, diferentes análisis fármaco-epidemiológicos demuestran la alta frecuencia con la que ocurren eventos adversos en las UPC, y como éstas afectan negativamente tanto la salud de los pacientes como los costos asociados a sus tratamientos y el incremento en su estadía hospitalaria [5,7,11,12]. De ahí la importancia de la farmacovigilancia y con ello del SFT en los pacientes críticos, pero sobretodo la necesidad de una buena y efectiva comunicación entre el equipo de salud con el fin de evitar dichas complicaciones.

El Hospital San Martín de Quillota (HSMQ) corresponde a un centro de mediana complejidad, con una población asignada de aproximadamente 280.000 personas, pertenecientes a las provincias de Quillota y Petorca. Posee una dotación de 206 camas y cuenta con diversas especialidades, entre las que destacan medicina, pediatría/neonatología, cirugía, ginecología y obstetricia, y hace algunos años atrás, unidad de paciente crítico. La UPC del Hospital San Martín de Quillota, data del año 2009, y cuenta con un total de 14 camas, las cuales se dividen de la siguiente forma: 5 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 8 en la Unidad de Tratamientos y Cuidados Intermedios (UTCIM) y 1 en aislamiento. Carece de un sistema de farmacovigilancia activa y está limitado a la notificación espontánea por parte del equipo de salud, lo cual la mayor parte de las veces no es suficiente para evitar las complicaciones que consigo trae la aparición de RAM. Es aquí donde surge la necesidad de poder caracterizar los eventos adversos a medicamentos que se presenten en la UPC del HSMQ, pretendiendo aplicar y evaluar un sistema activo y sencillo de farmacovigilancia que permita ser implementado en el tiempo a través de un enfoque de gestión de riesgo y así contribuir a un mejor cuidado y atención del paciente de esa unidad.

HIPÓTESIS

Mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes cuya terapia farmacológica incluye medicamentos de riesgo administrados en la Unidad de Paciente Crítico del HSMQ, es posible monitorizar y evaluar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos presentes en dicha unidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la incidencia y gravedad de reacciones adversas a medicamentos en la UPC del HSMQ mediante metodología basada en el Seguimiento Farmacoterapéutico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar demográfica y farmacológicamente los pacientes del estudio.
2. Evaluar según causalidad las RAMs que presenten los pacientes que reciban farmacoterapia que incluya fármacos de riesgo dentro de la UPC del HSMQ.
3. Determinar la incidencia de RAMs que se presenten en la UPC del HSMQ
4. Evaluar la gravedad de las RAMs presentes en la UPC del HSMQ
5. Proponer acciones farmacoterapéuticas para solucionar las RAMs que se presenten y plantear estrategias futuras.

PACIENTES Y MÉTODOS

Según las características de este estudio, su diseño es no controlado y prospectivo, siendo aplicado entre los meses de marzo y julio del año 2013, con una duración de 123 días.

Los pacientes incluidos cumplen los criterios de inclusión siguientes:

- Permanecer hospitalizados en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital San Martín de Quillota, con una estadía en la unidad igual o mayor a 3 días.
- Recibir dentro de su farmacoterapia prescrita, los medicamentos de riesgo seleccionados.
- Expresar el deseo de participar en el estudio, mediante formulario de consentimiento informado (Anexo N° 1). En el caso de menores de 18 años e incapacidad de comprender y/o firmar, el consentimiento será llenado por su tutor legal.

Por otra parte se consideran como criterios de exclusión:

- Expresar el deseo de retirarse del estudio o de no participar.

Para la determinación del listado de medicamentos de riesgo, se realizó una revisión de los medicamentos más prescritos en la UPC en los últimos 3 meses previos al inicio del estudio y se consideraron como criterios de inclusión: fármacos con estrecho margen terapéutico, de importancia clínica (según médico jefe del servicio) y recientemente incorporados en el Arsenal Farmacológico del hospital (últimos 3 años) (Anexo N° 2).

Se confeccionó una ficha de Seguimiento Farmacoterapéutico, que contempló el registro de la información demográfica y farmacológica necesaria para la caracterización de los pacientes estudiados (Anexo N° 3), la cual está conformada por las siguientes secciones:

- **Antecedentes demográficos:** se registraron datos del paciente como iniciales del nombre, N° de ficha, rut, sala, cama, edad, género, peso, talla, alergias, fecha de ingreso a UPC, fecha de egreso UPC, fecha de inicio de seguimiento.

- **Antecedentes farmacológicos y de la enfermedad:** en esta sección se documentó la anamnesis remota (enfermedades concomitantes), hábitos (consumo de tabaco, alcohol y actividad física), anamnesis próxima (exámenes previos a hospitalización y motivo de ingreso), puntaje SOFA (Anexo N° 4) y diagnóstico de ingreso de cada paciente.

- Antecedentes farmacológicos: se registraron los medicamentos previos a la hospitalización (nombre del fármaco, indicación, dosis/frecuencia y vía de administración y medicamentos durante la hospitalización, donde se registró cada fármaco prescrito y administrado, además de su dosis/frecuencia, vía y horario de administración. En adición, se verificó la administración por parte del personal de enfermería y auxiliar paramédico.
- Datos de laboratorio: aquí se registraron parámetros de seguimiento clínico diarios (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación O_2,

diuresis, balance hídrico, deposiciones y glicemia) y otros exámenes de laboratorio o niveles plasmáticos de medicamentos con su respectiva fecha, de manera de facilitar la evolución clínica del paciente y la detección de las reacciones adversas a medicamentos.

Para simplificar la detección de RAMs durante el SFT diario realizado a cada paciente, se confeccionó una tabla para el propósito antes mencionado (Anexo N° 5). Esta guía contiene las RAMs más prevalentes de cada fármaco, como así mismo los parámetros, signos y síntomas para monitorizarlos. Además se incluyeron los valores de referencia de acuerdo al laboratorio clínico del HSMQ.

Diariamente se participó de las rondas médicas en la UPC, con el fin de recopilar información respecto de la evolución de clínica los pacientes y realizar recomendaciones farmacoterapéuticas, cuando se estimara necesario. Además se revisaron las prescripciones diarias, con el fin de verificar en éstas la presencia de los medicamentos de riesgo establecidos para este estudio. Posteriormente, se analizaron las curvas de enfermería, fichas médicas y se realizaron entrevistas a los pacientes (cuando fue posible) con el objetivo de poder detectar señales sospechosas de RAM. De este modo, cada vez que un paciente manifestó algún signo o síntoma sugerente de RAM presente en la guía de monitorización, se procedió a su registro y evaluación en una sección de la ficha de seguimiento denominada reacciones adversas a medicamentos, donde además se anotó la fecha de aparición, la duración de los síntomas, el nombre de el(los) medicamento(s)

implicado(s), puntaje y clasificación de causalidad (mediante Algoritmo de Naranjo [16] (Anexo N° 6)).

Una vez analizadas las sospechas de RAMs, se procedió a evaluar su incidencia según medicamentos y tipo de paciente.

Además se determinó la gravedad de cada RAM detectada, para ello se realizó una adaptación de la escala de gravedad según la OMS [14], de manera que resultara fácil para el farmacéutico la identificación del grado de gravedad. De esta manera se consideró **leve**, cuando la RAM no requirió de ninguna acción terapéutica para subsanarla, o bien sólo se monitorizó, ya que el beneficio otorgado por el medicamento fue mayor que el riesgo que tenía el paciente al seguir utilizándolo; **moderada**, cuando se realizó una acción terapéutica con el fin de aliviar o atenuar la reacción observada, con el propósito de prevenir consecuencias mayores para el paciente; y **grave** cuando se suspendió el medicamento, debido a que el riesgo provocado en el paciente era mayor que el beneficio otorgado.

De acuerdo a la incidencia y gravedad de las RAMs evaluadas, como asimismo de las características del paciente del estudio, se relacionaron variables con el objetivo de identificar factores de riesgo que conlleven a elaborar acciones farmacoterapéuticas para implementar en un futuro, estrategias de prevención y/o tratamiento precoz de las RAMs.

Las intervenciones farmacéuticas se realizaron en forma oral con todo el equipo médico y/o enfermería, de acuerdo a la evolución del trabajo. En adición, se apoyó al equipo clínico entregando información complementaria sobre medicamentos.

Por otro lado, mediante el llenado de los formularios dispuestos por la autoridad sanitaria se notificó las reacciones adversas evaluadas al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) del Instituto de Salud Pública (ISP) (Anexo N° 7).

La información recopilada fue almacenada en el programa Microsoft Office Excel 2007, con el que además se efectuó un análisis exploratorio de los datos por medio de estadística descriptiva. En adición se diseñaron tablas y gráficos, con el fin de visualizar de mejor forma los resultados.

Para la correlación estadística de los datos obtenidos, se aplicó la prueba chi-cuadrado [21], estableciendo como límite de significancia estadística un valor de $p < 0,05$ (IC: 95%), mediante el programa estadístico GraphPad InStat 3.

RESULTADOS

Durante los 123 días de estudio se hospitalizaron en la UPC un total de 273 pacientes, de los cuales 72 (26,4%) cumplen con los criterios de inclusión establecidos.

1. Caracterización demográfica de los pacientes:

De los 72 pacientes, 31 (43,1%) son de género femenino y 41 (56,9%) de género masculino. En cuanto a sus edades, estas varían en un rango de 26 a 90 años, con un promedio de 64,2 años, una desviación estándar (DS) de ± 15,1 años y una moda de 50 años. (Figura N° 1)

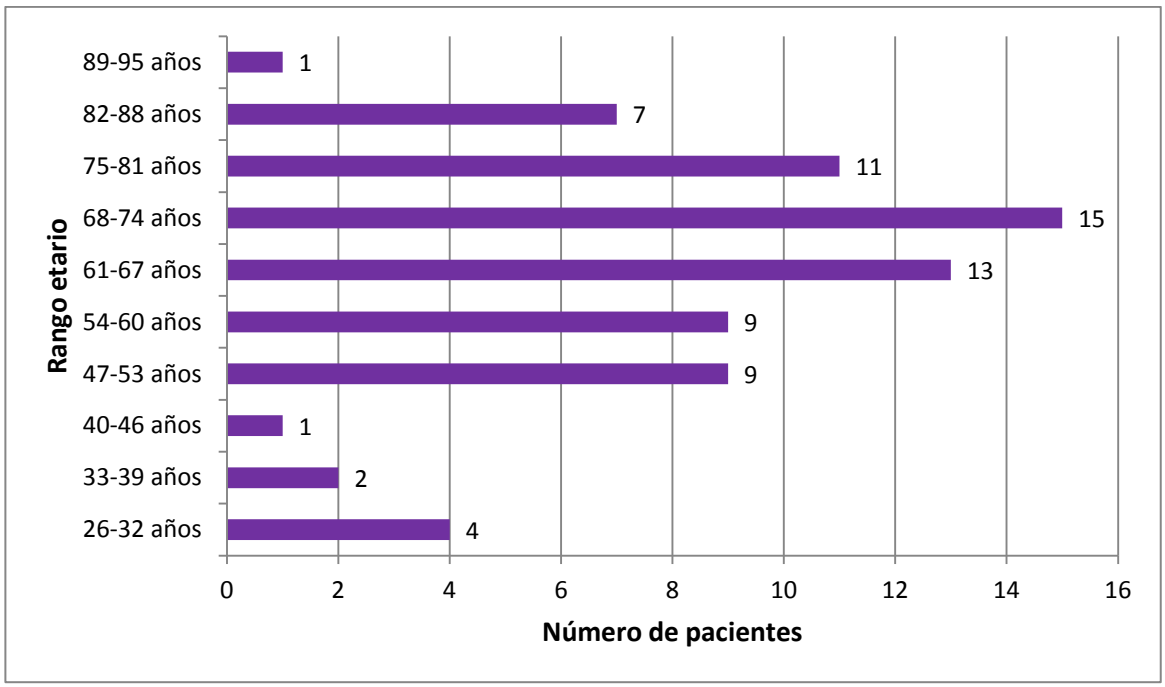


Figura N° 1. Distribución etaria de los pacientes estudiados. (n=72)

Los mayores de 60 años representaron el 65,3% de la población estudiada.

El índice de masa corporal (IMC) de los pacientes sólo se obtuvo del 62,5% de ellos (n=45) (Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Distribución de pacientes según IMC calculado. (n=45)

CLASIFICACIÓN	IMC (kg/m^2)	FRECUENCIA	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Bajo peso	Menor a 18,5	0	0,0
Normal	Entre 18,5 y 24,9	18	40,0
Sobrepeso	Entre 25 y 29,9	20	44,4
Obesidad	Sobre o igual a 30	7	15,6
TOTAL		**45**	**100,0**

Se consideró además el consumo de tabaco y alcohol de los pacientes. El 15,3% refiere tener hábito tabáquico y el 5,6% beber alcohol, mientras que el 1,4% refiere fumar y beber a la vez. De los pacientes que beben alcohol, el 75% lo hace de forma ocasional, sin embargo, el 25% es alcohólico.

2. Características del estado de salud de los pacientes:

Al evaluar el diagnóstico que motiva el ingreso del paciente a la UPC, se observa un predominio de enfermedades del sistema cardiovascular (36,1%), seguidas de aquellas que afectan el sistema respiratorio (16,7%) y algunas enfermedades infecciosas (16,7%). (Tabla N° 4)

Tabla N° 4. Distribución porcentual de los diagnósticos de ingreso de los pacientes del estudio. (n=72)

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Enfermedades del sistema cardiovascular	26	36,1
Enfermedades del sistema respiratorio	12	16,7
Algunas enfermedades infecciosas	12	16,7
Enfermedades del sistema nervioso	6	8,3
Enfermedades del sistema digestivo	5	6,9
Enfermedades del aparato genitourinario	4	5,6
Enfermedades endocrinas y metabólicas	4	5,6
Neoplasias	2	2,8
Sistema inmunológico	1	1,4
TOTAL	**72**	**100,0**

En relación a la duración de la hospitalización, se observa que el rango total varía de 3 a 69 días, con un tiempo promedio de estadía de 15,2 $\pm$ 15,7 días y una bimoda de 3 y 8 días. El 52,8% de los pacientes permanece hospitalizado entre 3 y 9 días. (Figura N° 2)

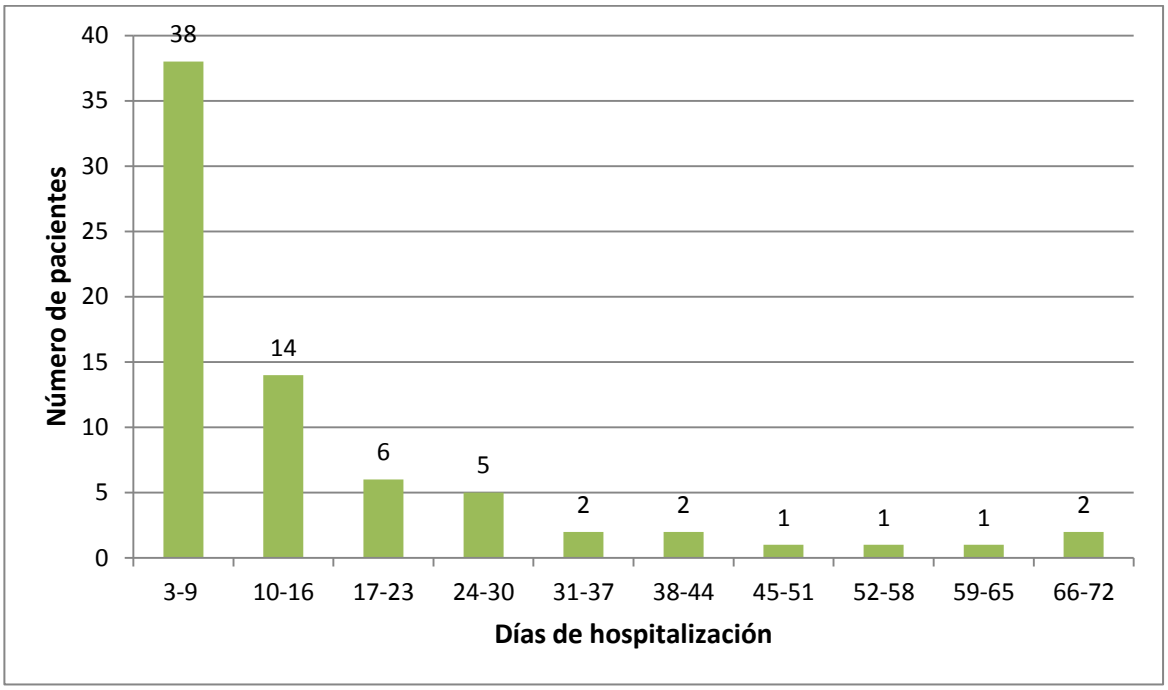


Figura N° 2. Distribución de pacientes según período de hospitalización. (n=72)

Tras la aplicación del criterio SOFA al ingreso de los pacientes, se obtiene que este varía en un rango de 0 a 12 puntos, con un promedio de 4,1 puntos, una desviación estándar de ± 2,3 puntos y una moda de 4 puntos. (Figura N° 3)

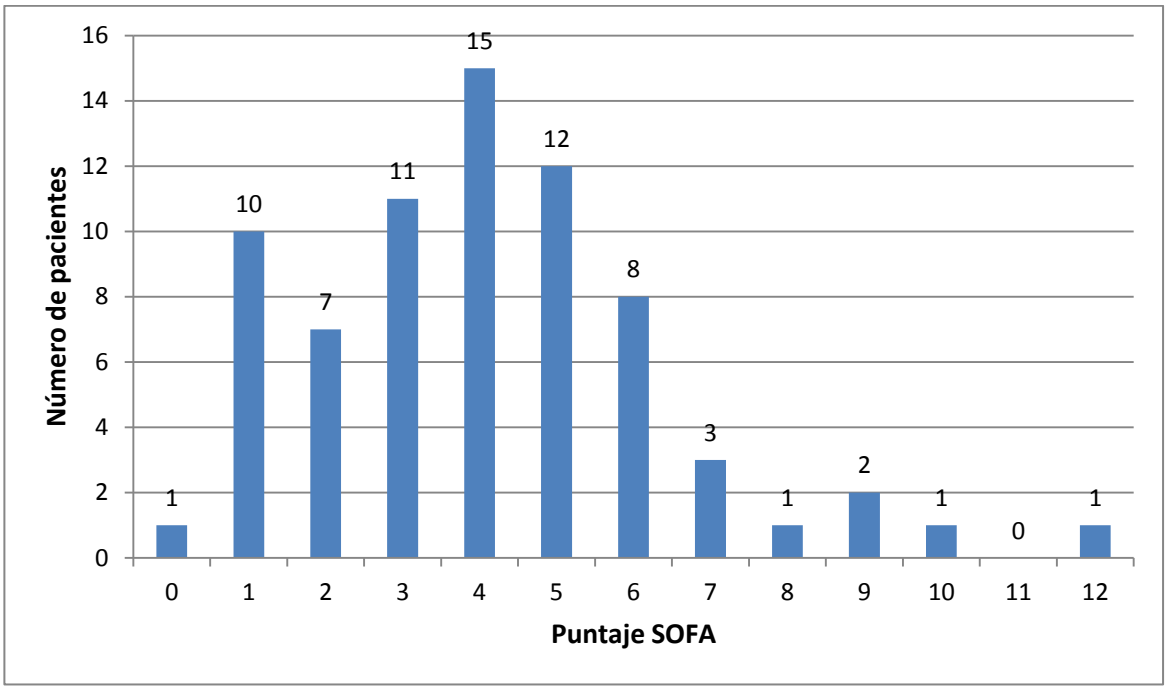


Figura N° 3. Distribución de pacientes según puntaje SOFA al ingreso. (n=72)

Por otra parte al considerar las enfermedades concomitantes, se aprecia que los 72 pacientes evaluados presentan 183 patologías concomitantes. Estas varían en un rango total de 0 a 7 patologías asociadas con una moda de 2 enfermedades por paciente. (Tabla N° 5)

Tabla N° 5. Distribución de pacientes según el número de enfermedades concomitantes.

(n=72)

N° PATOLOGÍAS CONCOMITANTES	FRECUENCIA DE PACIENTES	FRECUENCIA RELATIVA (%)
0	4	5,6
1	15	20,8
2	19	26,4
3	17	23,6
4	10	13,9
5	4	5,6
6	2	2,8
7	1	1,4
TOTAL	**72**	**100,0**

Al analizar su prevalencia, se observa que lideran patologías del sistema cardiovascular, especialmente hipertensión arterial, padecida por el 62,5% de los pacientes. Seguida de enfermedades del sistema endocrino, donde destaca diabetes mellitus presente en el 41,7% de los pacientes. (Figura N° 4)

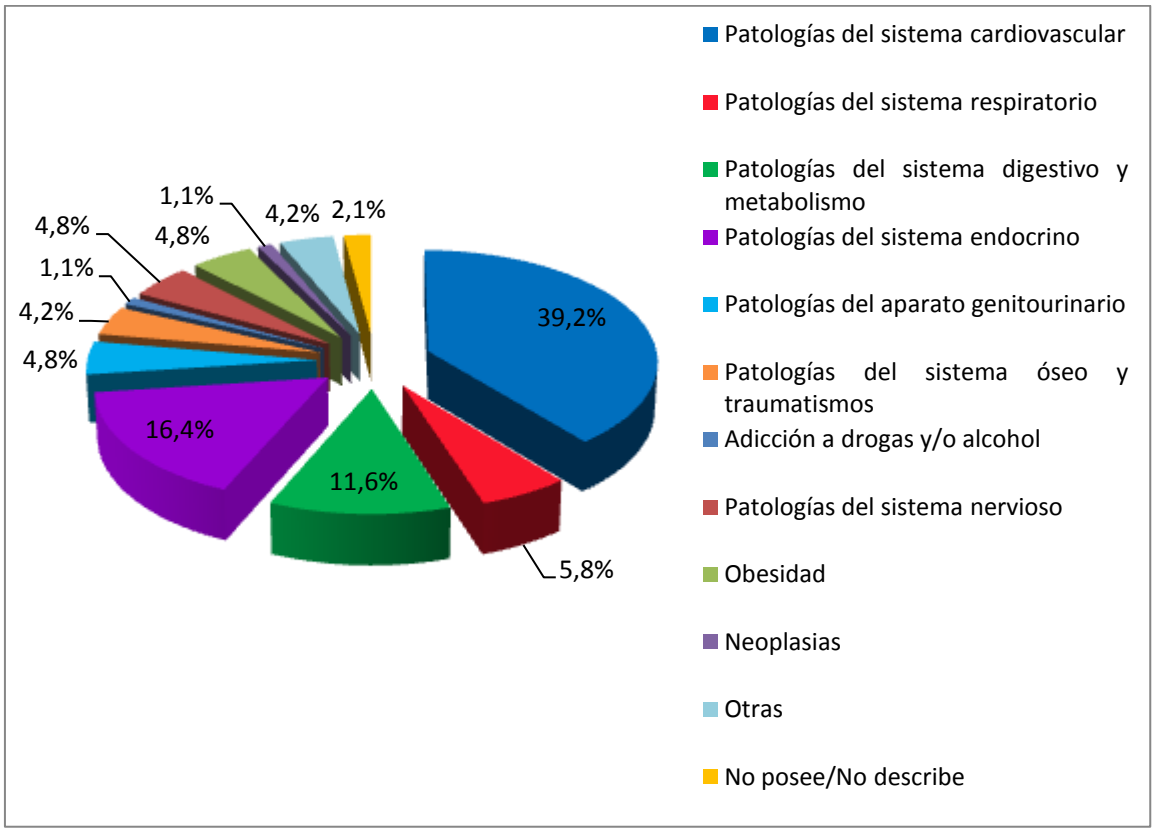


Figura N° 4: Distribución porcentual de las patologías concomitantes encontradas. (n=183)

Se determinan además algunos parámetros que pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos, tales como función hepática, función renal y albúmina sérica.

- **Función hepática:** el 14,0% (n=10) presenta algún daño.
- **Función renal:** el 69,4% (n = 50) de los pacientes presenta algún grado de disminución en ésta. (Figura N° 5).

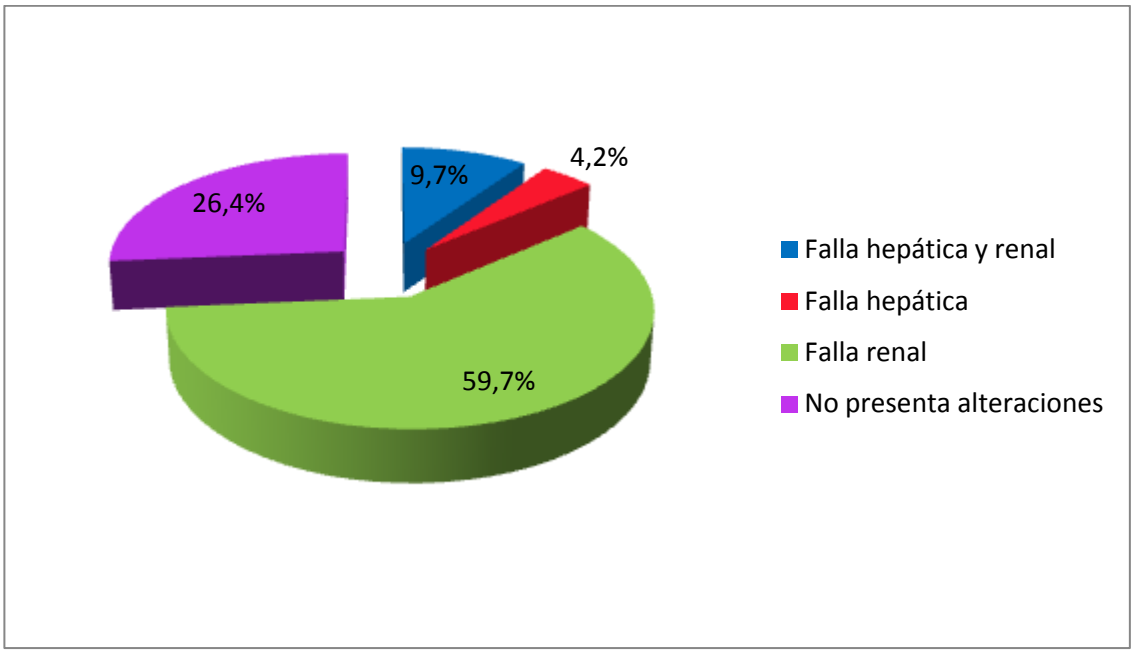


Figura N° 5. Distribución de pacientes según falla hepática y renal. (n=72)

Para cuantificar la falla renal de los pacientes evaluados, se determina el valor de clearance de creatinina (Clcr) para cada paciente mediante la utilización de la calculadora de función renal de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N) [22]. (Tabla N° 6)

Tabla N° 6. Distribución de pacientes según clearance de creatinina. (n=72)

FUNCIONALIDAD RENAL	CLEARANCE DE CREATININA (mL/min)	FRECUENCIA DE PACIENTES	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Normal	>90	22	30,6
Falla leve	>50 - 90	28	38,9
Falla grave	10 - 50	20	27,8
Falla crítica	< 10	2	2,8
TOTAL		**72**	**100,0**

De esta tabla se desprende que el 69,4% de los pacientes estudiados, presenta algún grado de disfunción renal; siendo en el 30,6% de ellos graves y/o críticos (< a 50 mL/min) y necesario evaluar la dosificación de los medicamentos prescritos.

- **Albúmina sérica:** se obtiene el valor de albuminemia en el 76,4% de los pacientes estudiados. De éstos el 18,2% presentan valores normales (≥ 3,5 g/dL). (Figura N° 6)

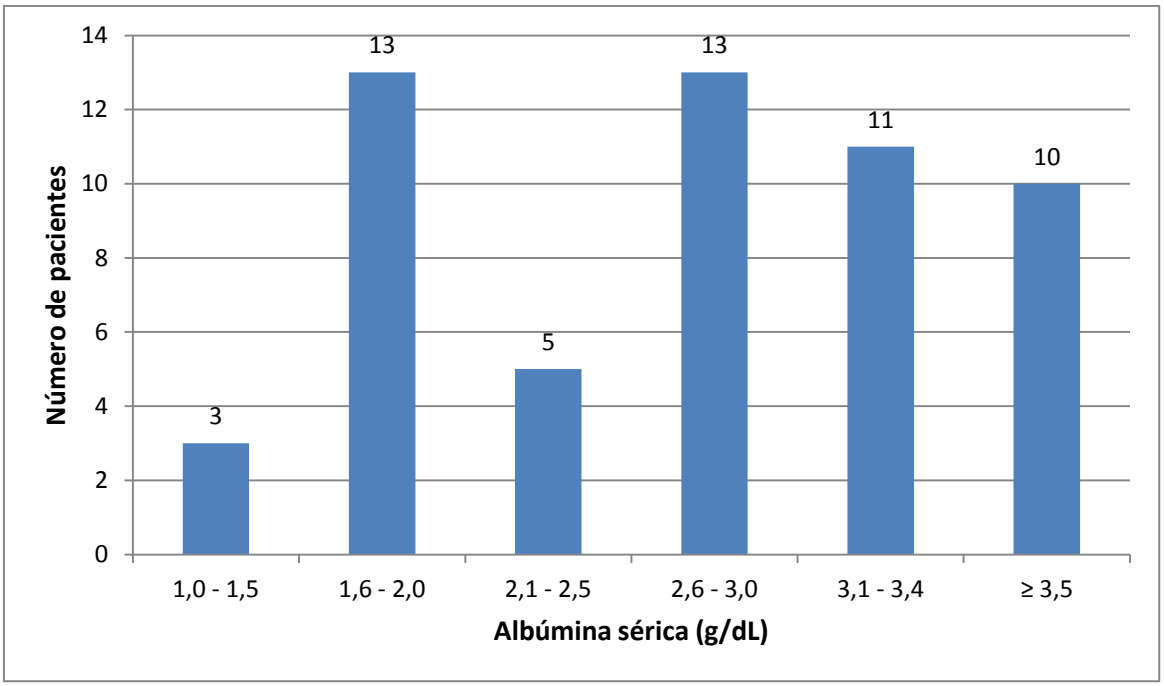


Figura N° 6. Distribución de pacientes según albuminemia. (n=55)

3. Caracterización del consumo de fármacos:

Para caracterizar a los pacientes estudiados según el número de fármacos prescritos y administrados diariamente, se calcula en primer lugar el promedio de medicamentos consumidos a diario por cada paciente. Categorizándolos en 8 grupos (Figura N° 7):

- **Grupo 1:** pacientes con 4 a 6 medicamentos administrados: 4 pacientes.
- **Grupo 2:** pacientes con 7 a 9 medicamentos administrados: 12 pacientes.
- **Grupo 3:** pacientes con 10 a 12 medicamentos administrados: 14 pacientes.
- **Grupo 4:** pacientes con 13 a 15 medicamentos administrados: 11 pacientes.
- **Grupo 5:** pacientes con 16 a 18 medicamentos administrados: 11 pacientes.
- **Grupo 6:** pacientes con 19 a 21 medicamentos administrados: 13 pacientes.
- **Grupo 7:** pacientes con 22 a 24 medicamentos administrados: 3 pacientes.
- **Grupo 8:** pacientes con 25 a 27 medicamentos administrados: 4 pacientes.

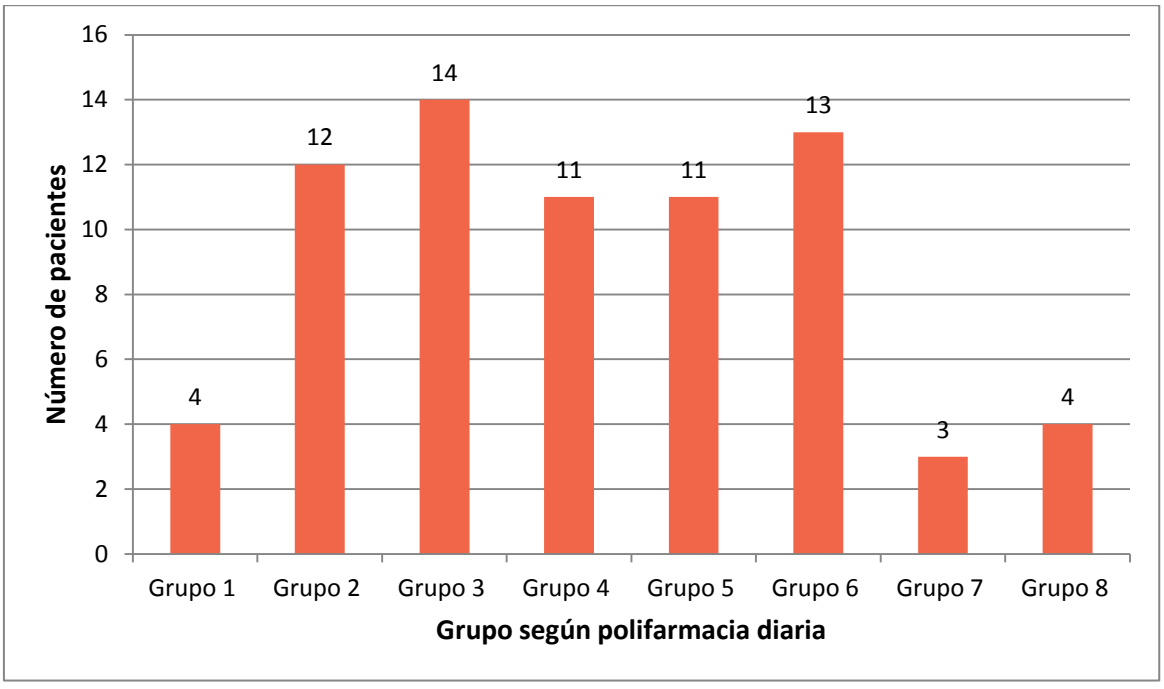


Figura N° 7. Distribución porcentual de pacientes según polifarmacia diaria. (n=72)

El rango total va de 6 a 25 fármacos administrados diariamente por paciente, con un promedio de 14,5 ± 5,5 fármacos y una bimoda de 15 y 20 medicamentos.

Los 17 fármacos del listado de medicamentos de riesgo fueron prescritos a los pacientes del estudio de acuerdo a lo observado en la tabla N° 7.

Tabla N° 7. Distribución de la prescripción de los medicamentos de riesgo en los pacientes estudiados. (n=72)

FÁRMACO	CANTIDAD DE PACIENTES A LOS QUE SE LES PRESCRIBE	PORCENTAJE (%)
Enoxaparina	61	84,7
Metoclopramida	51	70,8
Furosemida	46	63,9
Omeprazol	45	62,5
Ceftriaxona	40	55,6
Albúmina humana	38	52,8
Fentanilo	31	43,1
Imipenem	24	33,3
Amiodarona	23	31,9
Noradrenalina	23	31,9
Vancomicina	23	31,9
Midazolam	21	29,2
Espironolactona	19	26,4
Fenitoina	16	22,2
Ertapenem	14	19,4
Morfina	3	4,2
Meropenem	0	0,0

En ella se observa que el fármaco más administrado es la enoxaparina (61 veces), seguida de la metoclopramida (51 veces), mientras que meropenem no recibe prescripción durante el período de estudio.

4. Sospechas de RAMs totales identificadas:

De los 72 pacientes estudiados, 64 (88,9%) presentan un total de 373 sospechas de RAMs, las que se distribuyen en un rango de 1 a 22 sospechas de RAMs por paciente estudiado, con un promedio de 5,8 ± 5,1 y una bimoda de 1 y 3 sospechas de RAMs por paciente. (Tabla N° 8)

Tabla N° 8. Frecuencia de pacientes según número de sospechas de RAMs detectadas. (n=64)

N° sospechas de RAM	Frecuencia de pacientes	Frecuencia relativa (%)
1	11	15,3
2	6	8,3
3	11	15,3
4	8	11,1
5	4	5,6
6	4	5,6
7	2	2,8
8	3	4,2
9	3	4,2
10	1	1,4
11	2	2,8
12	2	2,8
13	1	1,4
14	1	1,4
15	0	0,0
16	1	1,4
17	2	2,8
18	0	0,0
19	0	0,0
20	0	0,0
21	1	1,4
22	1	1,4
TOTAL	**64**	**88,9**

Tras determinar el número de sospechas de RAMs según el género de los pacientes, se observa que 131 (35,1%) se generan en pacientes del género femenino, mientras que 242 (64,9%) corresponden a pacientes de género masculino. (Figura N° 8)

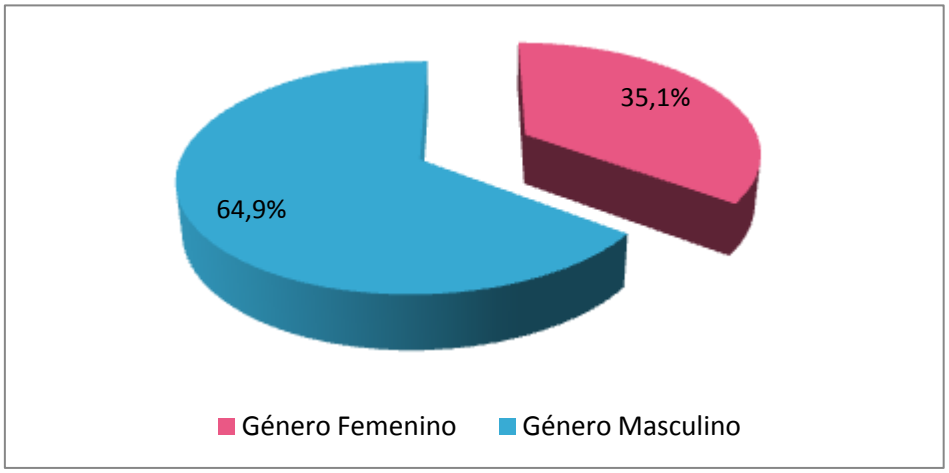


Figura N° 8. Distribución de sospechas de RAMs según género. (n=373)

En adición, se analizan estos resultados mediante la elaboración del indicador N° de RAMs según género:

$$\frac{\text{N° RAMs en mujeres}}{\text{N° total mujeres}} = \frac{131}{31} = 4{,}4 \text{ sospechas de RAMs/paciente mujer}$$

$$\frac{\text{N° RAMs en varones}}{\text{N° total varones}} = \frac{242}{41} = 5{,}9 \text{ sospechas de RAMs/paciente varón}$$

De esta forma, se aprecia que existe un predomio de sospechas de RAMs en los pacientes de género masculino.

En adición se determina la frecuencia de sospechas de RAMs según el rango etario de los pacientes del estudio. El 72,6% de las sospechas de RAMs, se concentra en los pacientes cuyas edades varían entre los 54 y 71 años. (Figura N° 9)

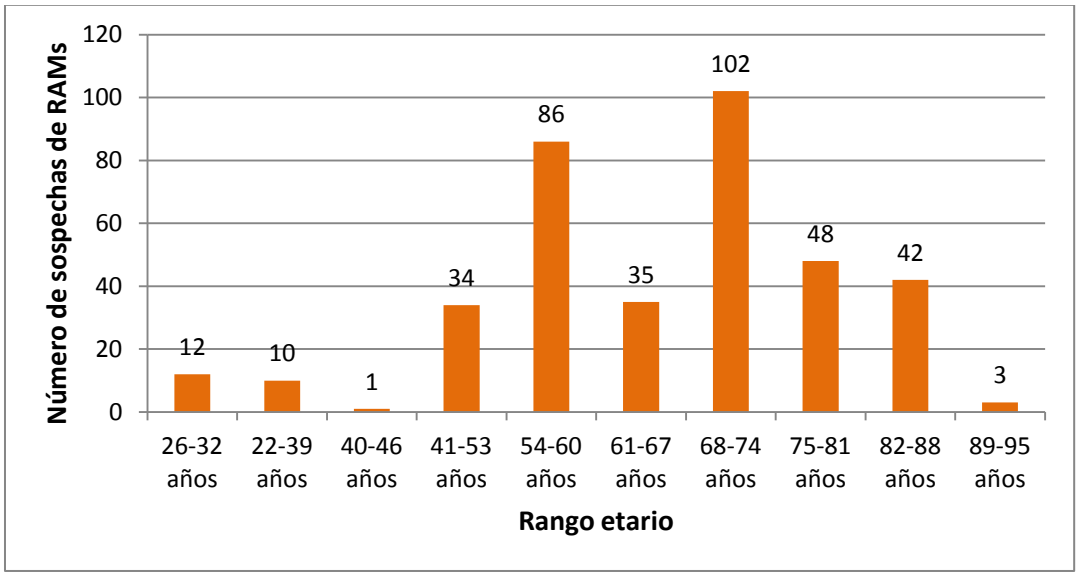


Figura N° 9. Distribución de sospechas de RAMs según rango etario de los pacientes estudiados. (n=373)

Por otro lado si la población de estudio (n=72) se clasifica en adultos (n=25) y adultos mayores (> 60 años (n=47)), se obtiene que el 61,7% de las sospechas de RAMs se presentan en el grupo etario de mayor edad.

Al evaluar la causalidad de las sospechas de RAMs detectadas (n=373), según el método de Algoritmo de Naranjo, se obtiene que prevalecen las de causalidad posible (n=252),

seguidas de las probables con el 30,3% (n=113) y dudosas con el 2,1% (n=8). Sin embargo, no se detecta ninguna sospecha de RAM de causalidad definida. (Figura N° 10)

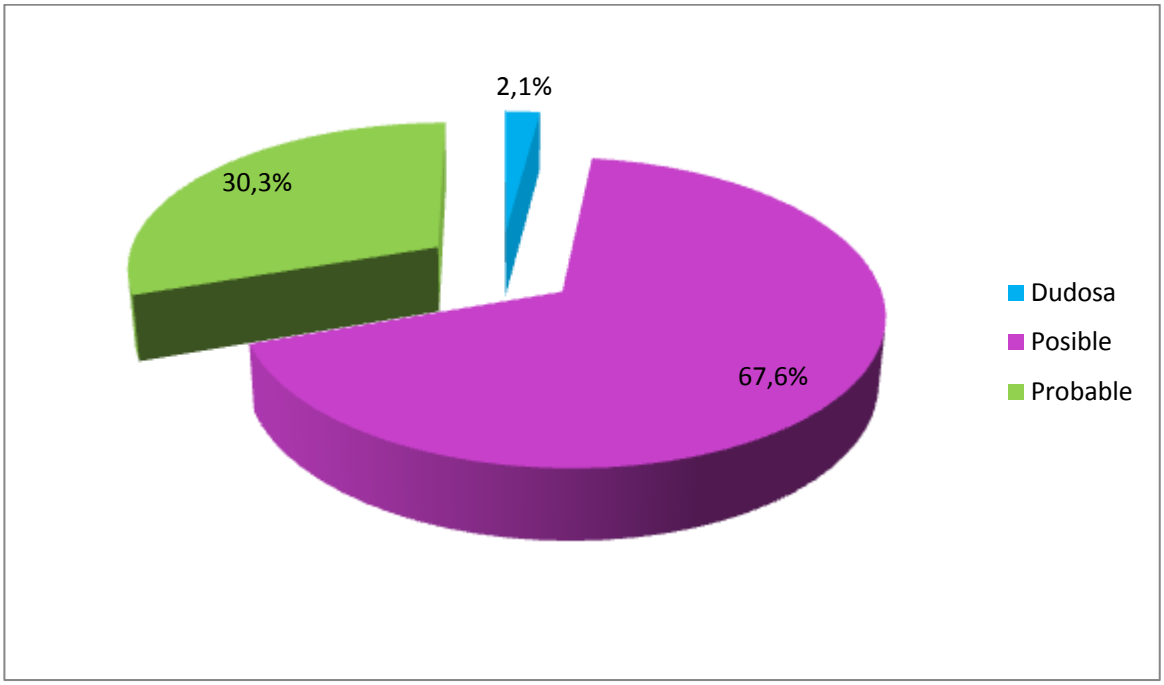


Figura N° 10. Distribución porcentual según causalidad de las sospechas de RAMs detectadas (n=373)

De las sospechas de RAMs identificadas y clasificadas con un mayor grado causalidad (n=113), destacan furosemida con el 19,4% de las sospechas de RAMs de causalidad probable, seguida de amiodarona con el 15,0%, ceftriaxona con el 13,3% y fentanilo con el 10,6%. (Tabla N° 9)

Tabla N° 9. Frecuencia de sospechas de RAMs detectadas por cada fármaco estudiado según causalidad evaluada con Algoritmo de Naranjo. (n=373)

CAUSALIDAD / FÁRMACO	DUDOSAS	POSIBLES	PROBABLES	DEFINIDAS	N° DE SOSPECHAS DE RAMs POR FÁRMACO	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Furosemida	0	37	22	0	59	15,8
Ceftriaxona	1	33	15	0	49	13,1
Metoclopramida	4	28	5	0	37	9,9
Amiodarona	0	15	17	0	32	8,6
Omeprazol	0	25	5	0	30	8,0
Imipenem	1	20	6	0	27	7,2
Enoxaparina	0	19	7	0	26	7,0
Ertapenem	0	21	1	0	22	5,9
Fentanilo	0	6	12	0	18	4,8
Midazolam	0	9	7	0	16	4,3
Noradrenalina	0	11	4	0	15	4,0
Vancomicina	1	7	7	0	15	4,0
Espironolactona	0	7	4	0	11	2,9
Fenitoína	1	8	1	0	10	2,7
Albúmina	0	6	0	0	6	1,6
Morfina	0	0	0	0	0	0,0
Meropenem	0	0	0	0	0	0,0
TOTAL	**8**	**252**	**113**	**0**	**373**	**100,0**

Por otro lado, al determinar la gravedad de las sospechas de RAMs identificadas según gravedad. Se observa que el 60,3% (n=225) son leves, mientras que el 27,4% (n=102) de gravedad moderada y el 12,3% (n=46) restante es de carácter grave. (Figura N° 11)

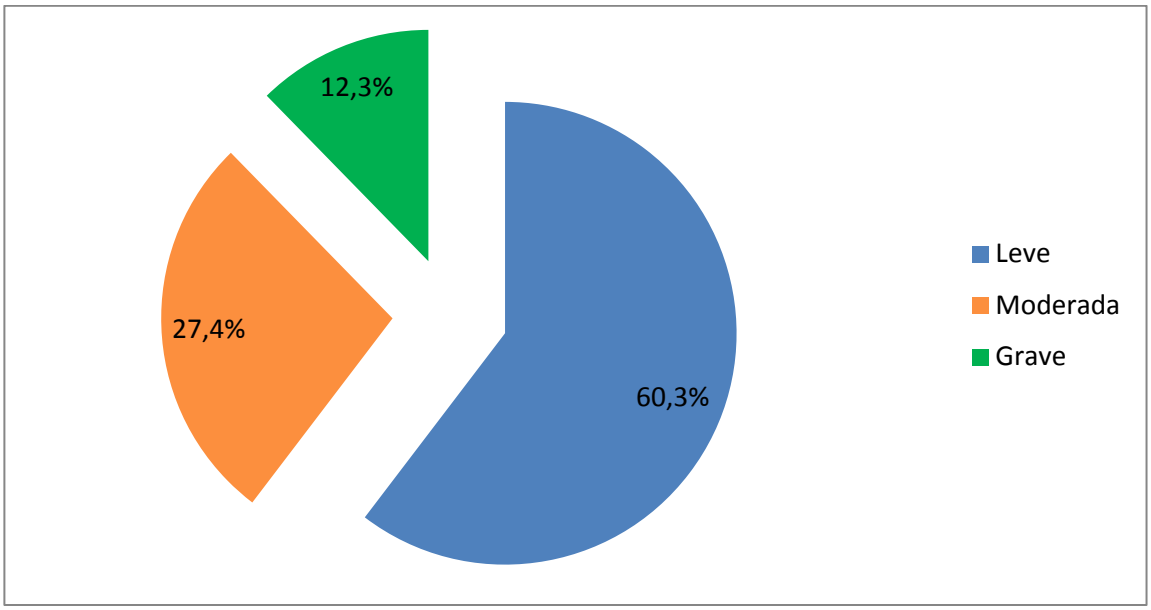


Figura N° 11. Distribución porcentual según gravedad de las sospechas de RAMs detectadas (n=373)

De las sospechas de RAMs leves (n=225), los principales medicamentos involucrados son ceftriaxona (17,3%) y omeprazol (12,0%). Por otra parte, al analizar los fármacos responsables de las sospechas RAMs moderadas (n=102), destacan furosemida (36,3%) y fentanilo (10,8%). Mientras que en relación a las sospechas de RAMs graves (n=46), se desprende que los principales medicamentos implicados son amiodarona (n=12) y metoclopramida (n=12) que en conjunto abarcan el 52,2% de las sospechas de RAMs de mayor gravedad, seguidos de enoxaparina con el 13,0%. (Tabla N° 10)

Tabla N° 10. Frecuencia de sospechas de RAMs detectadas por cada fármaco estudiado según gravedad. (n=373)

GRAVEDAD / FÁRMACO	LEVE	MODERADA	GRAVE	N° DE SOSPECHAS DE RAMs POR FÁRMACO	FRECUENCIA RELATIVA (%)
Furosemida	20	37	2	59	15,8
Ceftriaxona	39	8	2	49	13,1
Metoclopramida	20	5	12	37	9,9
Amiodarona	12	8	12	32	8,6
Omeprazol	27	1	2	30	8,0
Imipenem	22	4	1	27	7,2
Enoxaparina	18	2	6	26	7,0
Ertapenem	15	6	1	22	5,9
Fentanilo	4	11	3	18	4,8
Midazolam	6	8	2	16	4,3
Noradrenalina	6	8	1	15	4,0
Vancomicina	12	2	1	15	4,0
Espironolactona	9	1	1	11	2,9
Fenitoína	10	0	0	10	2,7
Albúmina	5	1	0	6	1,6
Meropenem	0	0	0	0	0,0
Morfina	0	0	0	0	0,0
TOTAL	**225**	**102**	**46**	**373**	**100,0**

Al clasificar las sospechas de RAMs detectadas según el tiempo que tardan en manifestarse signos y/o síntomas en el paciente, se observa que las más frecuentes son las de inicio rápido (entre 12 y 72 hrs), con el 60,3% (n=225), seguidas de las retardadas (> 72 hrs) con el 34,3% (n=128). (Figura N° 12)

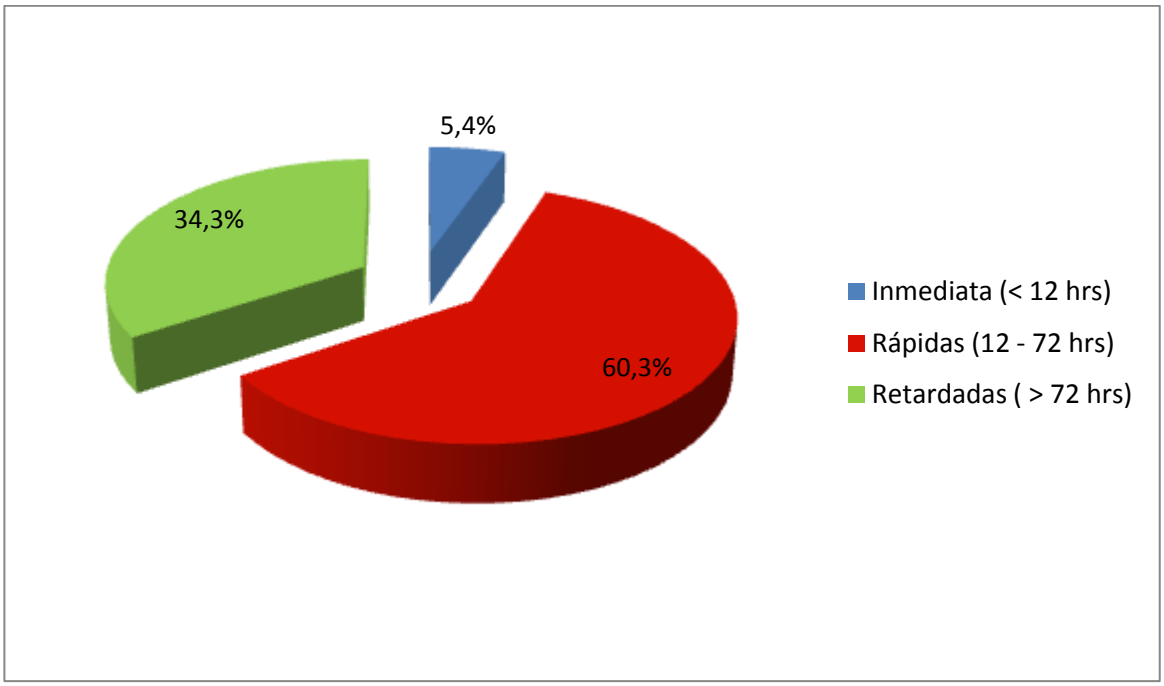


Figura N° 12. Distribución de sospechas de RAMs según tiempo de inicio. (n=373)

En relación a los sistemas y/o procesos del cuerpo humano involucrados en las sospechas de RAMs detectadas (Anexo N° 8), lidera el sistema cardiovascular y órganos hematopoyéticos, con el 43,7% (n=163) de las sospechas de RAMs, seguido por el sistema digestivo y órganos relacionados con el 25,2% (n=94) y el aparato genitourinario con el 10,7% (n=40) de las sospechas encontradas. (Figura N° 13)

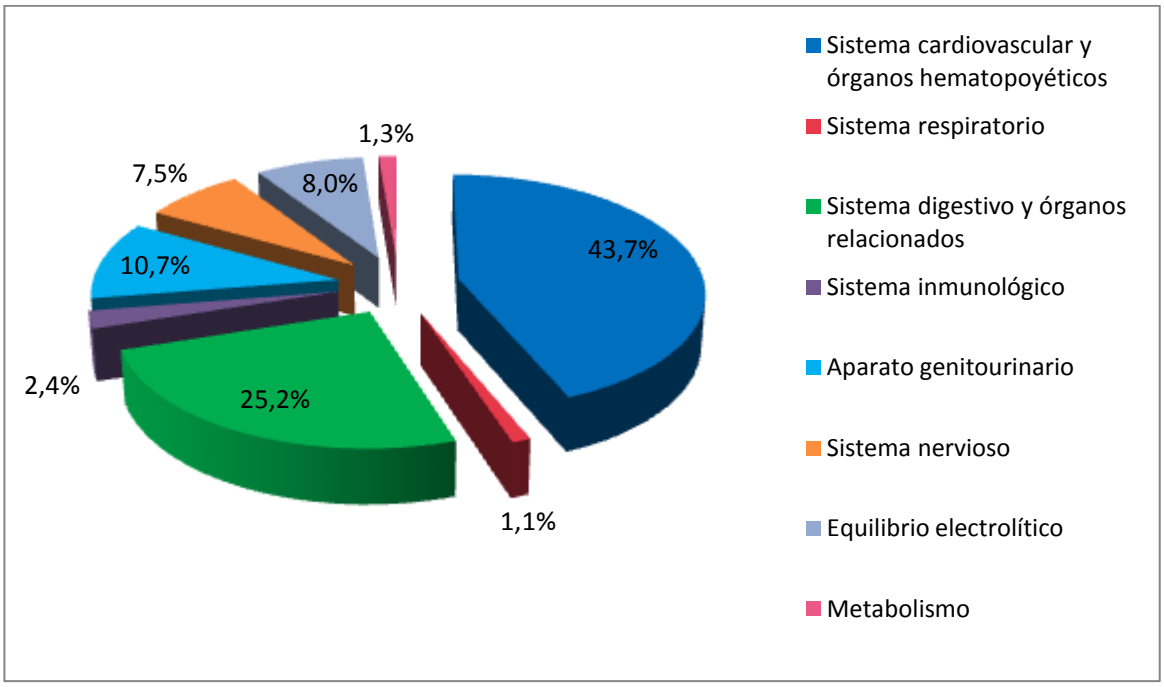


Figura N° 13. Distribución de las sospechas de RAMs detectadas según sistema del cuerpo humano y/o procesos involucrados. (n=373)

Las sospechas de RAMs detectadas con mayor incidencia corresponden a alteración de la presión arterial con el 13,4% de las sospechas totales, principalmente provocada por metoclopramida y fentanilo, en el 18% y 16% de los casos respectivamente. A continuación, están las alteraciones en la función hepática (12,6%), donde prevalecen omeprazol (27,7%) y ceftriaxona (19,1%) como fármacos responsables. Mientras que en el tercer lugar se encuentran las alteraciones en la función renal (10,7%), con furosemida como principal medicamento involucrado. (Tabla N° 11)

Tabla N° 11. Distribución de frecuencias de las principales sospechas de RAMs detectadas según fármaco estudiado (n=373)

SOSPECHA DE RAM DETECTADA / FÁRMACO	ALBUMINA HUMANA	AMIODARONA	CEFTRIAXONA	ENOXAPARINA	ERTAPENEM	ESPIRONOLACTONA	FENITOÍNA	FENTANILO	FUROSEMIDA	IMIPENEM	MEROPENEM	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NOREPINEFRINA	OMEPRAZOL	VANCOMICINA	TOTAL
Alteración de la presión arterial	5	6	0	0	1	0	1	8	5	2	0	9	7	0	5	0	1	**50**
Alteración de la función hepática	0	6	9	3	7	0	2	0	0	6	0	0	0	0	0	13	1	**47**
Alteración de la función renal	0	1	7	0	0	2	2	0	16	3	0	0	0	0	2	1	6	**40**
Trombocitopenia	0	0	8	4	0	0	1	0	6	1	0	1	0	0	0	9	0	**30**
Diarrea	0	0	3	0	2	0	0	0	1	6	0	14	0	0	0	0	2	**28**
Hipokalemia	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	**17**
Bradicardia	0	7	0	0	0	0	1	3	0	0	0	2	2	0	1	0	0	**16**

Para un mayor análisis y en el caso particular de las alteraciones de la función hepática, se aplicó la escala diagnóstica de María y col. Según ésta, el 57,4% de las sospechas de hepatotoxicidad detectadas se clasifican como improbables de que sean a causa del fármaco, el 38,3% excluyen al medicamento como responsable de la reacción, mientras que el 4,3% se clasifica como posible. (Tabla N° 12)

Tabla N° 12. Distribución de sospechas de RAMs correspondientes a alteración de la función hepática según fármaco involucrado y clasificación de escala clínica diagnóstica de María y col (n=47)

DIAGNÓSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACO / FÁRMACO	EXCLUIDO	IMPROBABLE	POSIBLE	PROBABLE	DEFINITIVO
Amiodarona	1	5	0	0	0
Ceftriaxona	4	4	1	0	0
Enoxaparina	1	2	0	0	0
Ertapenem	3	4	0	0	0
Fenitoína	0	2	0	0	0
Imipenem	4	2	0	0	0
Omeprazol	5	7	1	0	0
Vancomicina	0	1	0	0	0

Se estable el indicador de toxicidad (IT) calculado para cada fármaco como el N° de sospechas de RAMs detectadas por fármaco/N° de pacientes con prescripción de ese fármaco. Se establece que ertapenem, amiodarona, furosemida, ceftriaxona e imipenem (IT >1), lideran el listado de medicamentos riesgosos en el presente estudio. (Tabla N° 13)

Tabla N° 13. Indicadores de toxicidad para los fármacos del estudio (n=17)

FÁRMACO	N° DE PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN	N° DE SOSPECHAS DE RAMs DETECTADAS	INDICADOR DE TOXICIDAD (IT)
Ertapenem	14	22	1,57
Amiodarona	23	32	1,39
Furosemida	46	59	1,28
Ceftriaxona	40	49	1,23
Imipenem	24	27	1,13
Midazolam	21	16	0,76
Metoclopramida	51	37	0,73
Omeprazol	45	30	0,67
Noradrenalina	23	15	0,65
Vancomicina	23	15	0,65
Fenitoina	16	10	0,63
Fentanilo	31	18	0,58
Espironolactona	19	11	0,58
Enoxaparina	61	26	0,43
Álbumina	38	6	0,16
Morfina	3	0	0,00
Meropenem	0	0	0,00

5. Correlación de variables :

A continuación se relacionan variables demográficas, del estado de salud y del consumo de fármacos de los pacientes del estudio con la frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

- **Relación entre la edad de los pacientes y la detección de sospechas de RAMs:**

En la tabla N° 14 se estudia la asociación entre la detección de una sospecha de RAM y la edad de los pacientes, apreciando que en los mayores de 60 años existe una mayor

frecuencia de sospechas de RAMs identificadas, en relación a los pacientes del grupo adulto. Para el análisis de la significancia estadística se aplica la prueba estadística chi-cuadrado.

Tabla N° 14. Contingencia para el análisis de la asociación entre la edad de los pacientes y la detección de sospechas de RAMs (n=72)

	Edad		
SOSPECHA DE RAM	**Adulto (≤60 años)**	**Adulto mayor (> 60 años)**	**TOTAL**
SÍ	17	32	**49**
NO	8	15	**23**
TOTAL	**25**	**47**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: no existe relación entre la edad de los pacientes y la detección de sospechas de RAMs.

Chi-cuadrado de Yates: 0,07	**Grados de libertad:** 1	**Valor de p**: 0,7913 (IC 95%)

Debido a que p = 0,7913, **NO** existe relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y la detección de sospechas de RAMs.

- **Relación entre el período de hospitalización y la detección de sospechas de RAMs:**

  De acuerdo a la tabla N° 15, se aplica la prueba estadística chi-cuadrado para establecer si existe o no significancia estadística entre la estadía hospitalaria y la detección de sospechas de RAMs.

Tabla N° 15. Contingencia para el análisis de la asociación entre el período de hospitalización y la detección de sospechas de RAMs (n=72)

	Período de hospitalización		
SOSPECHA DE RAM	**< 16 días**	**≥ 16 días**	**TOTAL**
SÍ	32	17	**49**
NO	18	5	**23**
TOTAL	**50**	**22**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: a los pacientes con estadía hospitalaria mayor o igual a 16 días no se les asocia con una mayor frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

Chi-cuadrado de Yates: 0,7	**Grados de libertad:** 1	**Valor de p**: 0,4028 (IC 95%)

Según este resultado se acepta la hipótesis nula, por lo que la relación entre período de hospitalización y la frecuencia de detección de sospechas de RAMs, **NO** es estadísticamente significativa.

- **Relación entre la polifarmacia y la aparición de sospechas de RAMs:**

Al aumentar el número de medicamentos prescritos a cada paciente, se observa a la vez una mayor frecuencia de las sospechas de RAMs detectadas (Tabla N° 16). Para establecer si la relación anterior es estadísticamente significativa se aplica la prueba chi-cuadrado.

Tabla N° 16. Contingencia para el análisis de la asociación entre el número de medicamentos prescritos y la aparición de sospechas de RAMs (n=72)

	Número de medicamentos prescritos		
SOSPECHA DE RAM	**< 10**	**≥ 10**	**TOTAL**
SÍ	10	39	**49**
NO	6	17	**23**
TOTAL	**16**	**56**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: a los pacientes con polifarmacia (≥ 10 medicamentos) no se les asocia con una mayor frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

Chi-cuadrado de Yates: 0,06	**Grados de libertad:** 1	**Valor de p**: 0,8065 (IC 95%)

Como el valor de p = 0,8065, no se puede rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, **NO** existe significancia estadística entre la polifarmacia y la detección de sospechas de RAMs.

- **Relación entre el género de los pacientes y la aparición de sospechas de RAMs:**

En la tabla N° 17 se observa que existe una mayor frecuencia de sospechas de RAMs identificadas en los pacientes de género masculino. Para determinar la significancia estadística de la relación antes propuesta, se aplica la prueba chi-cuadrado.

Tabla N° 17. Contingencia para el análisis de la asociación entre el género de los pacientes y la aparición de sospechas de RAMs (n=72)

	Género		
SOSPECHA DE RAM	**Femenino**	**Masculino**	**TOTAL**
SÍ	15	34	**49**
NO	16	7	**23**
TOTAL	**31**	**41**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: a los pacientes de género masculino no se les asocia con una mayor frecuencia de detección de una sospecha de RAM.

Chi-cuadrado de Yates: 8,16	**Grados de libertad:** 1	**Valor de p**: 0,0043 (IC 95%)

Según el resultado anterior, la relación entre pacientes de género masculino y una mayor frecuencia de detección sospechas de RAMs, **SÍ** se considera estadísticamente significativa.

- **Relación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes y la aparición de sospechas de RAMs:**

  A continuación se aprecia la relación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes del estudio y la frecuencia de sospechas de RAMs identificadas (Tabla N° 18). Se aplica la prueba chi-cuadrado para determinar si la relación es significativa estadísticamente.

Tabla N° 18. Contingencia para el análisis de la asociación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes y la aparición de sospechas de RAMs (n=72)

	SOSPECHA DE RAM		
Diagnóstico de ingreso	**SÍ**	**NO**	**TOTAL**
Enfermedades del sistema cardiovascular	15	11	**26**
Enfermedades del sistema respiratorio	9	3	**12**
Algunas enfermedades infecciosas	10	2	**12**
Enfermedades del sistema nervioso	5	1	**6**
Enfermedades del sistema digestivo	5	0	**5**
Enfermedades del aparato genitourinario	4	0	**4**
Enfermedades endocrinas y metabólicas	0	4	**4**
Neoplasias	1	1	**2**
Sistema inmunológico	1	0	**1**
TOTAL	**50**	**22**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: no existe relación entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes y la frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

Chi-cuadrado de Yates: 17,35	**Grados de libertad:** 8	**Valor de p**: 0,0267 (IC 95%)

Según el resultado anterior, **SÍ** existe relación estadística significativa entre el diagnóstico de ingreso de los pacientes y la frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

- **Relación entre el número de patologías concomitantes y la aparición de sospechas de RAMs:**

En la tabla N° 19, se observa la relación entre el número de patologías concomitantes y la frecuencia de sospechas de RAMs identificadas. La significancia estadística de dicha relación se evalúa mediante la prueba chi-cuadrado.

Tabla N° 19. Contingencia para el análisis de la asociación entre el número de patologías concomitantes y la aparición de sospechas de RAMs (n=72)

	Número de patologías concomitantes		
SOSPECHA DE RAM	**≤ 3 patologías**	**> 3 patologías**	**TOTAL**
SÍ	40	9	**49**
NO	15	8	**23**
TOTAL	**55**	**17**	**72**

Prueba chi-cuadrado:

Se plantea la hipótesis nula siguiente:

H_0: no existe relación entre el número de patologías concomitantes y la frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

Chi-cuadrado de Yates: 1,52	**Grados de libertad:** 1	**Valor de p**: 0,2176 (IC 95%)

Puesto que el valor de p=0,2176, se determina que **NO** existe relación estadística significativa entre el número de patologías concomitantes y la frecuencia de detección de sospechas de RAMs.

6. Estrategias sugeridas para la gestión de riesgo en FV según los datos encontrados:

Finalmente, tras los datos obtenidos, se plantean estrategias con el fin de prevenir futuras RAMs, o en su defecto disminuir su frecuencia de aparición, principal objetivo de la farmacovigilancia en las instituciones de salud. (Tabla N° 20)

Tabla N° 20. Estrategias sugeridas para la gestión de riesgo en farmacovigilancia.

CRITERIO	FÁRMACO(S)	RAZÓN DE LA PROPUESTA SEGÚN DATOS OBTENIDOS	PARÁMETROS A EVALUAR
Interacciones farmacológicas	Amiodarona - acenocumarol	Sangramientos y aumento de INR tras la administración conjunta	INR
Interacciones farmacológicas	Ceftriaxona - enoxaparina	Aumento del efecto anticoagulante	TTPA
Interacciones farmacológicas	Ceftriaxona - furosemida	Alteración de la función renal	Función renal (Clearance de creatinina, uricemia, nitrógeno ureico sérico, entre otros)
RAM grave	Amiodarona	Alteración de la frecuencia cardíaca y elevación de enzimas hepáticas	- Frecuencia cardíaca - Enzimas hepáticas
RAM grave	Metoclopramida	Mayor frecuencia de diarrea	Consistencia de las deposiciones diarias*
Índice de toxicidad	Ertapenem	Índice de toxicidad > 1	Presencia de convulsiones*
Índice de toxicidad	Amiodarona	Índice de toxicidad > 1	- Frecuencia cardíaca* - Presión arterial* - Enzimas hepáticas*
Índice de toxicidad	Furosemida	Índice de toxicidad > 1	Función renal * (Clearance de creatinina, uricemia, nitrógeno ureico sérico, entre otros)
Índice de toxicidad	Ceftriaxona	Índice de toxicidad > 1	Función hepática* (enzimas hepática, albuminemia, proteínas totales, bilirrubina directa y total, TP, entre otros)
Índice de toxicidad	Imipenem	Índice de toxicidad > 1	- Consistencia de las deposiciones diarias* - Función hepática* (enzimas hepática, albuminemia, proteínas totales, bilirrubina directa y total, TP, entre otros)

* Parámetros a evaluar propuestos según las principales sospechas de RAMs detectadas para el fármaco indicado.

7. Acciones farmacoterapéuticas realizadas al equipo de salud:

Se realizaron 185 intervenciones farmacéuticas tanto de forma oral y escrita al equipo de salud de la UPC, de las cuales el 61,1% corresponden a ajustes de dosis y/o frecuencia de administración, recomendaciones de suspensión de tratamientos farmacológicos e información sobre el riesgo de eventos adversos a causa de interacciones farmacológicas (Figura N° 14). Por otro lado, el SFT permitió la posibilidad de aportar información complementaria de medicamentos, donde destaca el desarrollo de una guía de recomendaciones para la administración y monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. (Anexo N° 9)

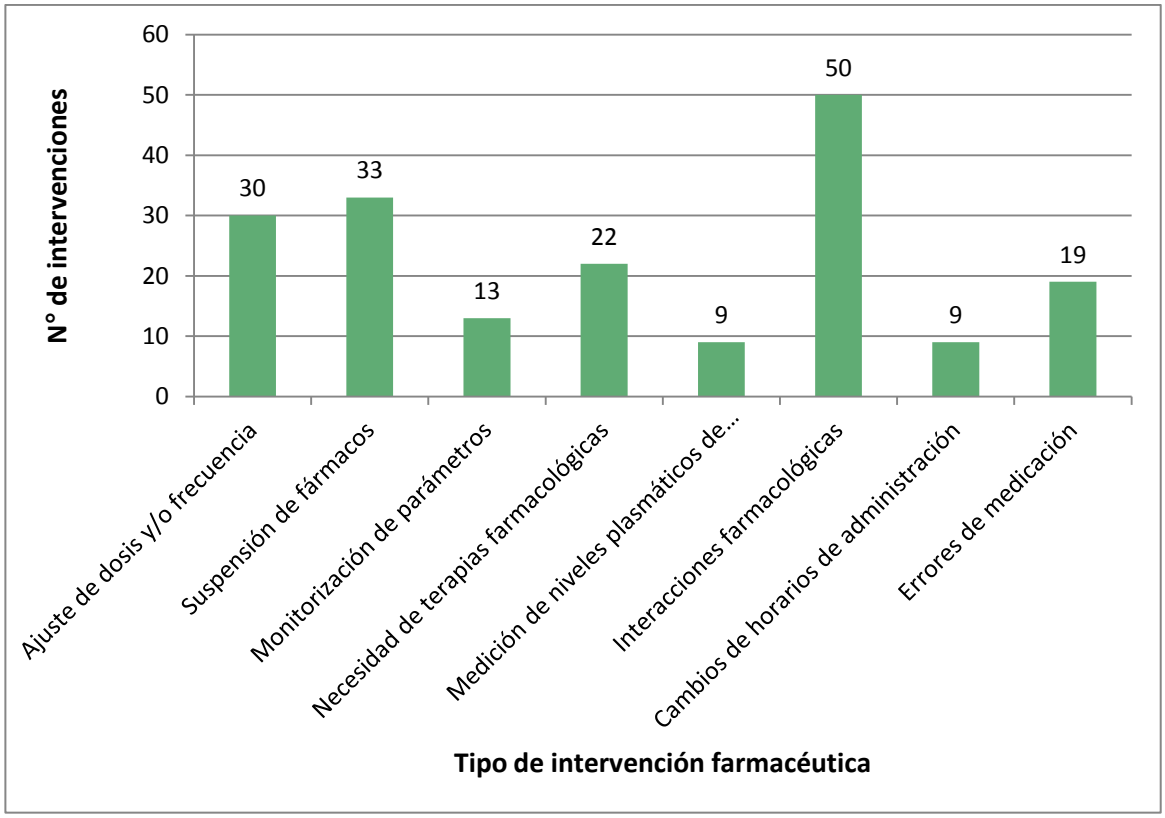


Figura N° 14. Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas. (n=185)

- **Número de intervenciones realizadas por paciente:**

$$\frac{\text{N° total de intervenciones}}{\text{N° total de pacientes}} = \frac{185}{72} = 2{,}6 \text{ intervenciones/paciente}$$

Según el cálculo anterior, se obtiene que se realizaron en promedio 2,6 intervenciones farmacéuticas por paciente incluido en el estudio.

Por otro lado, al determinar el grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas, se obtiene que el 68,1% (n=126) de las intervenciones realizadas al equipo de salud fueron aceptadas, considerando éstas como aquellas donde la recomendación indicada se llevó a cabo. Principalmente corresponden a ajustes de dosis y/o frecuencia de administración, advertencias sobre el riesgo de interacciones medicamentosas y medición de niveles plasmáticos. Sin embargo, las menos aceptadas tienen relación con la monitorización de parámetros clínicos y errores de medicación.

8. Notificación de sospechas de RAMs identificadas:

Se notificó el 39,7% de las sospechas de RAMs detectas, porcentaje que corresponde a las sospechas de gravedad moderada y otras clasificadas como graves.

DISCUSIÓN

En relación a la caracterización demográfica de la población estudiada, se aprecia una mayor prevalencia de pacientes de género masculino (56,9%), lo cual se relaciona demográficamente con otros estudios realizados en unidades de cuidados intensivos y/o de pacientes críticos, tanto en Chile como en el extranjero [23-29]. Sin embargo, contrasta con la distribución por género de la población chilena, donde según el Censo del año 2012, el 48,7% son hombres.

En relación a la distribución etaria de los pacientes, la edad promedio es de 64,2 $\pm$ 15,1 años, similar a los resultados obtenidos en otras publicaciones basadas en estudios en UCI [29-33]. Por otro lado, en la mayoría de los estudios citados previamente, existe un predominio de pacientes adultos mayores, lo cual concuerda con las características etarias de los pacientes de este estudio, ya que en este caso, el 65,3% de la población estudiada corresponde a mayores de 60 años.

El IMC de los pacientes sólo se pudo calcular en el 62,5% de ellos, debido a la falta de registro del peso del paciente. La ausencia de este dato afecta en forma negativa el ajuste de dosis tanto de medicamentos con eliminación renal activa como los de características lipofílicas. Estos ajustes de dosis son especialmente necesarios en pacientes críticos, en donde la farmacodinamia y la farmacocinética de éstos se modifican producto del estado fisiopatológico del paciente y de la administración de fármacos concomitantes (polifarmacia y administración de vasoactivos que alteran distribución de otros fármacos).

De los pacientes con cálculo de IMC, el 60,0% presentan sobrepeso u obesidad, lo que se relaciona con la realidad nacional evaluada en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2010, que indica que el 64,4% de la población chilena mayor de 15 años se encuentra con sobrepeso, o bien, es obesa [34]. También este valor se relaciona con el predominio de patologías cardiovasculares en nuestros pacientes, ya que el sobrepeso y la obesidad son considerados como factores de riesgo cardiovascular.

Cabe destacar, que si bien las características demográficas de los pacientes que ingresan a una UPC, varían de acuerdo a la realidad de cada nosocomio, así como también del lugar donde se encuentra emplazado [35], dicha información es de utilidad para contextualizar el estudio de acuerdo a la realidad de nuestros pacientes, además de contribuir con información útil para crear un perfil de riesgo de los pacientes que ingresan a la UPC del HSMQ.

Uno de los factores de riesgo para la generación de ciertas modificaciones en la actividad y/o toxicidad de los fármacos es el consumo de tabaco y alcohol [36]. El 15,3% de los pacientes refiere tener hábito tabáquico, el 5,6% bebe alcohol, mientras que el 1,4% refiere fumar y beber a la vez. Tanto el tabaco como el alcohol, no sólo pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, sino que además agravan la condición fisiopatológica del paciente [36-37]. Sin embargo, estas posibles consecuencias en este estudio se ven minimizadas debido a que los fármacos incluidos no se ven afectados en forma directa por estos factores (diferentes citocromos de metabolismo y sitios de

acción), además se debe considerar que también dependen de la variabilidad genética interindividual [36].

Los principales motivos de ingreso a la UPC corresponden a enfermedades del sistema cardiovascular (36,1%), sistema respiratorio (16,7%) y algunas enfermedades infecciosas (16,7%), coincidiendo con un estudio realizado en Colombia [38], en donde se determina que las causas más frecuentes de admisión a UCI, son de carácter cardiovascular y respiratorio. Esta información es ratificada también en estudios nacionales e internacionales, en donde se señala que las patologías del sistema circulatorio son las de mayor incidencia [23,39-42]. Por otra parte, dentro de las 10 primeras causas de mortalidad en Chile se encuentran aquellas relacionadas con el sistema cardiovascular y respiratorio [43].

La estadía hospitalaria de nuestros pacientes en la UPC, presenta un promedio de 15,2 $\pm$ 15,7 días, lo que es considerado como un período prolongado al compararlo con otras publicaciones. Arabi y col. (2002)[44], Park y col. (2013)[29] y Gaudino y col. (2007)[45], establecen para este ítem permanencias iguales o superiores a 10 días; mientras que en otros estudios, el tiempo promedio de hospitalización, rodea los 5 días [23,28,44]. Esto se puede deber al amplio rango de días de hospitalización de nuestros pacientes, el cual va de los 3 a 69 días, generando una dispersión de los datos obtenidos; en nuestro estudio el 12,5% de los pacientes presenta un período hospitalario mayor a 30 días. Además hay que considerar que dentro de los criterios de exclusión (para asegurar una adecuada monitorización farmacoterapéutica) se encontraban los pacientes con una estancia menor a 3 días en la unidad, lo que podría haber reducido la media de días calculada.

En relación al puntaje SOFA obtenido al ingreso de los pacientes a la UPC, se obtiene un promedio de 4,1 ± 2,3 puntos, siendo el valor máximo obtenido 12 puntos. Lo que discrepa de un estudio realizado en pacientes críticos entre los años 2003 y 2006 en Colombia [46], donde el promedio SOFA fue de 6,37 ± 4,24 puntos. Esta diferencia se puede deber principalmente a que este estudio sólo contempla el índice SOFA de ingreso, por lo que evalúa al paciente en una etapa descompensada y con sus parámetros basales extremadamente alterados; mientras que en el estudio citado se refiere a un promedio de los indicadores obtenidos durante su hospitalización. En la actualidad se recomienda re-evaluar a los pacientes con este indicador SOFA cada 48 horas, para objetivar su evolución clínica [20].

Cabe destacar que en el estudio colombiano, se tiene como criterio de inclusión a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal aguda (IRA), por lo que su puntaje SOFA es más elevado, considerando que en los pacientes con IRA existe un aumento considerable de la creatinina sérica. Por otra parte, considerando que una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico [47], la totalidad de nuestros pacientes presentan fallo orgánico al momento de ingresar a la UPC del HSMQ.

En relación a las patologías concomitantes que presentan los pacientes del estudio, prevalecen las enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente hipertensión arterial (HTA), padecida por el 62,5% de los pacientes. Lo anterior coincide según los indicadores básicos de salud, entregados por el Ministerio de Salud el año 2011 [48], donde

tanto a nivel país como en la región de Valparaíso, lideran como causa de mortalidad las patologías cardiovasculares. No obstante, la prevalencia de HTA de los pacientes, varía de acuerdo a lo obtenido en la ENS del año 2010 [34] para la región de Valparaíso, donde el 27,4% de la población regional padece dicha patología. Una de las explicaciones para esta variación porcentual, es que los pacientes incluidos corresponden principalmente a adultos mayores, donde existe una mayor posibilidad de presentar alteraciones cardiovasculares, entre ellas, hipertensión arterial.

Otra de las comorbilidades con mayor incidencia es la diabetes mellitus, lo cual va en concordancia con la realidad país, pues es incluida dentro de las diez principales causas de muerte en Chile [34].

Algunos de los diversos factores de los cuales depende la farmacocinética de los medicamentos, son la función hepática, función renal y albúmina sérica. Es por ello que se considera importante incluir estos datos dentro de la caracterización del estado de salud de los pacientes del estudio. De este modo, el 14,0% de la población estudiada presenta algún daño en su función hepática, lo que probablemente esté relacionado con alteraciones fisiopatológicas del paciente, con un consumo previo de alcohol (tendencia nacional de incremento en el consumo de alcohol en los últimos años),[34] o con la automedicación principalmente de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) (conducta que ha ido en aumento no sólo en nuestro país, sino que a nivel mundial) [49-51], donde dentro de las consecuencias de su mal uso se incluyen alteración tanto de la función hepática como renal.

El 69,4% de los pacientes presenta algún grado de disfunción renal, lo cual difiere considerablemente con lo estimado en la ENS del año 2010 [34], donde el 2,7% de la población presenta daño renal crónico. Sin embargo, esto es esperable debido a que los pacientes que ingresan a la UPC, lo hacen principalmente por descompensación aguda de sus patologías crónicas y/o con estados de salud más graves que los considerados para la población nacional. De los pacientes con disfunción renal el 30,6% es considerado como grave y/o crítico (clearance de creatinina < a 50 mL/min), lo que se debe considerar al momento de realizar ajustes en la dosificación de fármacos que lo requieran. En el caso particular de este estudio se requirió ajuste de dosis para 2 pacientes con daño renal avanzado y prescripción de Vancomicina.

En relación a la albuminemia, se logra obtener este valor en el 76,4% de los pacientes estudiados, de los cuales sólo el 18,2% presentan valores normales. Si bien, la hipoalbuminemia es frecuente en pacientes críticos o crónicos [52-54], es un factor importante a considerar, puesto que afecta de manera relevante la farmacocinética de los medicamentos, principalmente en aquellos con una elevada unión a proteínas plasmáticas (amiodarona, fenitoína, midazolam, en el caso particular de este estudio) ya que pequeñas variaciones en la concentración de proteínas plasmáticas, pueden significar importantes variaciones del fármaco libre en plasma afectando en forma especial a aquellos fármacos de estrecho margen terapéutico. En adición, hoy en día la albuminemia es utilizada como marcador de gravedad, ya que se ha asociado con mayor morbimortalidad, tiempo de hospitalización y costos asistenciales [52-54].

El promedio de fármacos prescritos y administrados diariamente a los pacientes es de 14,5 ± 5,5 medicamentos, valor que supera el determinado en diversos estudios, donde se constatan medias que varían de los 7 a 12 fármacos [54-57]. Este mayor consumo diario de medicamentos, se puede explicar mediante el mayor porcentaje de pacientes mayores de 60 años en la muestra estudiada, los cuales a su vez presentan un mayor número de comorbilidades, y por ende asociados a la polimedicación.

Los medicamentos prescritos con mayor frecuencia corresponden a enoxaparina, metoclopramida, furosemida y omeprazol. Esto se encuentra relacionado con la prevalencia de diagnósticos de ingreso y patologías concomitantes que presentan los pacientes, considerando que se asocian principalmente con el sistema cardiovascular. El uso de metoclopramida y omeprazol, estaría asociado con la profilaxis de náuseas y vómitos y úlceras por estrés, respectivamente [58-61].

Para evaluar reacciones adversas en nuestros pacientes, se analizaron otros trabajos relacionados [25,28,29,62], constatando una gran heterogeneidad en cuanto a la metodología, temporalidad y duración de los estudios, escalas de evaluación utilizadas, tipo de pacientes, etc; situación que dificulta la comparación de los datos obtenidos, por lo que se considera que nuestros datos podrían ser un aporte en la información disponible de RAMs en pacientes críticos.

De los 72 pacientes estudiados, el 88,9% presenta alguna sospecha de RAM, lo cual varía en forma considerable con otros estudios quienes determinan que entre el 20,0%-58,5%

de sus pacientes, presentan alguna RAM [28,29,62]. Esta discordancia, se puede deber principalmente a la metodología empleada en nuestro estudio, en donde la búsqueda de sospechas de RAMs era diaria e involucraba diferentes medios de registro (ficha clínica, curva de enfermería, apreciación clínica). Además, como ya se ha mencionado, gran parte de nuestros pacientes son adultos mayores, quienes poseen mayores factores de riesgo en la generación de reacciones adversas a medicamentos [63,64].

Tras determinar la frecuencia de sospechas de RAMs según el género de los pacientes, se observa una prevalencia mayor en el género masculino lo que se contrapone con lo propuesto en la literatura, en donde se describe una mayor incidencia de RAMs en las mujeres [65-68]. Para este estudio se establece que dicha relación es estadísticamente significativa, por lo que debería ser considerada como una característica de riesgo en la generación de sospechas RAM en la UPC del HSMQ. Esta tendencia se repite en otros estudios llevados a cabo en UCIs, donde más del 50% de las sospechas de RAMs corresponden a pacientes de género masculino [25,28].

En adición se observa una prevalencia de las sospechas de RAMs en los pacientes mayores de 60 años, del 61,7%, resultado explicado por las características propias de este grupo de pacientes, que han sido mencionadas en párrafos anteriores y que son factores de riesgo en la generación de RAMs. Si bien a mayor edad de los pacientes se aprecia una mayor frecuencia de sospechas RAMs, en este estudio dicha relación no se considera significativa estadísticamente.

Al evaluar la relación entre el diagnóstico de ingreso y la incidencia de sospechas de RAMs, se determina que es significativa estadísticamente. Cabe destacar que uno de los motivos de ingreso a la UPC durante este estudio es el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, y en donde tras la evaluación farmacoterapéutica se establece como principal causa la ingesta de fenitoína previa.

De acuerdo a la causalidad de las sospechas de RAMs detectadas, según Algoritmo de Naranjo, se aprecia una mayor incidencia de aquellas con causalidad posible (67,6%), seguidas de probables (30,3%). Si bien, esta distribución es difícil de comparar con otros estudios realizados en UCIs, debido a la metodología utilizada [25,62]; hay algunos que emplean la misma de este estudio, evidenciando que el Algoritmo de Naranjo es una herramienta que facilita la evaluación de causalidad de RAM. Sin embargo se aprecian diferencias, puesto que en estos trabajos se determina una incidencia del 30,0% para sospechas de RAMs posibles, sobre el 50,0% para probables, y definitivas con una incidencia que varía entre el 4,5% y el 12,8% [29-30]. Esta disparidad en los resultados, se puede deber principalmente a que el estado de los pacientes críticos fluctúa muy rápidamente, y los signos o síntomas de su fisiopatología o el estar sometidos a ventilación mecánica [26] y/o nutrición enteral y/o parenteral [69], se pueden confundir con alguna sospecha de RAM. De las sospechas de RAMs identificadas con un mayor grado causalidad (probable), los medicamentos más involucrados son furosemida, amiodarona, ceftriaxona y fentanilo; encabezando la lista de los más riesgosos (IT > 1), los 3 primeros mencionados. Además, se aprecia una relación entre estos medicamentos y los

diagnósticos de ingreso de mayor prevalencia, que corresponden a enfermedades del sistema cardiovascular, sistema respiratorio y algunas enfermedades infecciosas. Pues tanto amiodarona como furosemida son utilizados en patologías cardiovasculares, mientras que furosemida y ceftriaxona forman parte de la farmacoterapia de algunas enfermedades de carácter respiratorio y los antibióticos (ceftriaxona, ertapenem e imipenem), se usan en el tratamiento algunas enfermedades infecciosas.

Es de gran dificultad comparar la gravedad de las sospechas de RAMs detectadas con otros trabajos, puesto que en este estudio se realizó una adaptación de la escala de gravedad recomendada por la OMS. Esta adaptación fue necesaria para facilitar al químico farmacéutico evaluador, la aplicación de los criterios, y de esta manera poder realizar una intervención farmacoterapéutica en forma eficiente y oportuna. Según esto el 60,3% se evalúa como leve, es decir, en la mayor parte de las sospechas de RAMs identificadas no se requiere de ninguna acción terapéutica para subsanarla, o bien sólo se monitoriza, lo cual difiere de lo planteado en la literatura, ya que se determina una mayor incidencia de RAMs moderadas y graves en los pacientes críticos [25,28,29]. Uno de los medicamentos implicados en las sospechas de RAMs graves, es amiodarona, considerada también como fármaco riesgoso, de acuerdo a su IT calculado. No obstante, es importante mencionar que el 50,0% de las sospechas de RAMs graves asociada a amiodarona son desencadenadas debido a la interacción farmacológica con acenocumarol, situación que debe ser considerada para prevenir efectos similares en el futuro.

Según el tiempo que tardan en manifestarse signos y/o síntomas sospechosos de RAM en el paciente, se observa que las más frecuentes son las de inicio rápido (entre 12 y 72 hrs), esto estaría relacionado principalmente con el estado de gravedad que caracteriza a los pacientes críticos, y los factores de riesgo ya mencionados, que los hace más susceptibles a la generación de RAMs.

Existe una relación entre los sistemas y/o procesos del cuerpo humano involucrados en las sospechas de RAMs detectadas y los fármacos implicados en éstas con mayor frecuencia. Esto se ve reflejado en que el principal sistema afectado en las sospechas de RAMs es el sistema cardiovascular y órganos hematopoyéticos (43,7%), coincidiendo con lo referido en la literatura [70]. Por otra parte, el consumo oral de medicamentos, predispone al paciente para que sufra efectos gastrointestinales indeseados, posible razón por la cual el sistema digestivo y órganos relacionados sea el segundo sistema más afectado en las sospechas involucradas. Dentro de los órganos más afectados del tracto digestivo está el hígado, pudiendo explicarse debido a que la mayoría de los fármacos con sospecha de RAM, poseen alteraciones en el metabolismo hepático. Según el índice de toxicidad calculado, furosemida es clasificado como fármaco riesgoso, además es responsable de la mayor parte de las sospechas de RAMs detectadas; lo que da al aparato genitourinario la posibilidad de encontrarse entre los 3 primeros sistemas más involucrados en las sospechas de RAMs identificadas.

Con el fin de evaluar más específicamente la causalidad de las RAMs diversos autores han creado algoritmos. María y col. [18], son creadores de una escala clínica diagnóstica para evaluar la causalidad de RAM de carácter hepático. Considerando que las sospechas de hepatotoxicidad por medicamentos están dentro de las RAMs de mayor incidencia, surge la necesidad de una evaluación más específica. Tras la aplicación de este algoritmo, más de la mitad de las sospechas de hepatotoxicidad detectadas se clasifican como improbables de que sean a causa del fármaco, lo que podría deberse especialmente a que la escala utilizada descuenta puntaje si existen en el paciente manifestaciones extrahepáticas, situación presente en los pacientes críticos, donde los signos y síntomas que presentan durante su estadía en la UPC son múltiples. En adición, María y col. en su algoritmo, suman puntaje según la respuesta del paciente a la reexposición del medicamento, lo cual, gran parte del tiempo se evita, por existir dilemas de tipo ético con la readministración.

El padecer multiplicidad de comorbilidades, conlleva en la mayoría de los casos la utilización de un número y variedad considerable de medicamentos. La polifarmacia, es un factor de riesgo para la generación de interacciones medicamentosas [32] y RAMs, además, si se suma a esto estadías hospitalarias que muchas veces superan los 15 días, se esperaría que la frecuencia de aparición de RAM fuera mayor. Sin embargo, al evaluar estadísticamente estas relaciones, se obtiene que no son significativas, resultado contrario al obtenido en otros estudios, donde la relación entre la estadía hospitalaria, polifarmacia,

número de comorbilidades y la frecuencia de sospechas de RAM, es estadísticamente significativa [28,29,30,71].

Uno de los servicios farmacéuticos útiles en las unidades de pacientes críticos es apoyar con el conocimiento relacionado a los medicamentos, de manera de contribuir a terapias farmacológicas más seguras y eficaces, es decir, se debe considerar como objetivo principal del rol farmacéutico, la prevención de eventos adversos a medicamentos, entre ellos, las RAMs. Diversos son los trabajos que han demostrado el beneficio de la incorporación de farmacéuticos en los equipos multidisciplinarios de salud, no sólo en relación a los costos hospitalarios, sino que también en los desenlaces clínicos [72-76]. Es por ello, que tras el análisis de los resultados obtenidos, se proponen estrategias de gestión de riesgo, con el fin de que este trabajo sea un aporte no sólo en la entrega de información en relación a la incidencia y gravedad de las RAMs en la UPC del HSMQ, sino que también en la prevención a futuro de éstas.

Varios estudios, determinan que entre un 4,0% y 7,7% de las intervenciones realizadas por un farmacéutico durante las rondas médicas, tienen relación con interacciones farmacológicas [77-79]; valor mucho menor al 24,0% obtenido en este trabajo. Esta discrepancia, puede deberse a que las interacciones medicamentosas, son consideradas dentro de los principales factores de riesgo para la generación de RAMs, foco principal de este trabajo, lo cual predispone a su prevención. Cabe destacar además, que la mayor parte de las intervenciones, se llevaron a cabo tras la revisión de las prescripciones

médicas a cada paciente, tal como se plasmó en el trabajo realizado por Kopp y col. [80]; esto estaría relacionado con el resultado anterior, ya que es en ese momento donde se puede visualizar con mayor claridad las posibles interacciones farmacológicas y así informar al equipo de salud de las posibles consecuencias, y prevenir posibles RAMs.

El 68,1% de intervenciones farmacéuticas realizadas, fueron aceptadas, las cuales corresponden principalmente a ajustes de dosis y/o frecuencia de administración y medición de niveles plasmáticos; acciones que en la mayoría de los casos fueron solicitadas por el propio equipo de salud de la UPC. Considerando que en la literatura, la aceptación de las intervenciones de un farmacéutico rodea el 90,0% [32,72,74-76], el porcentaje obtenido en este estudio se considera bajo, debido principalmente a la poca presencia previa del farmacéutico clínico en la unidad y al propósito de establecer una nueva forma trabajo, en relación a farmacovigilancia en esta unidad.

Finalmente, se aprecia un aumento de las notificaciones de sospechas de RAMs efectuadas durante este estudio, en relación al mismo período del año anterior, asociado muy probablemente a la propuesta de esta acción como uno de los objetivos de este trabajo, así como también, al seguimiento farmacoterápeutico activo de los pacientes del estudio, puesto que diversos estudios proponen la farmacovigilancia activa como el método más eficiente para la detección de RAMs [10-11].

CONCLUSIONES

1. El presente estudio da a conocer la situación respecto a reacciones adversas a medicamentos en la UPC del Hospital San Martín de Quillota, y se puede considerar como base para futuras investigaciones en esta unidad. Sin embargo, estos datos no son extrapolables con otras unidades del nosocomio, ni en otros establecimientos de salud, puesto que la realidad de cada uno, varía de acuerdo a sus propias características y de los pacientes que atiende.

2. La caracterización demográfica y farmacológica de los pacientes, así como el análisis de su historial clínico, no sólo permite la contextualización del estudio, sino que también contribuye con información que puede ser considerada como línea base para la creación de un perfil de riesgo de los pacientes susceptibles para la generación de sospechas de RAMs en la UPC del HSMQ.

3. Las sospechas de RAMs detectadas con mayor frecuencia en la UPC del HSMQ corresponden a aquellas de causalidad posible y de gravedad leve, en donde se involucran principalmente a furosemida, ceftriaxona, metoclopramida, amiodarona y omeprazol como supuestos fármacos responsables.

4. El perfil de riesgo que conlleva a la generación de sospechas de RAMs corresponde a pacientes de género masculino con diagnóstico de ingreso que incluya patologías de carácter cardiovascular.

5. El caracterizar las sospechas de RAMs más frecuentes así como establecer un perfil de riesgo para la generación de éstas, permite el desarrollo de estrategias con el fin de implementar una gestión de riesgo en los pacientes críticos, lo cual contribuye no sólo a la prevención a futuro de la generación de RAMs en la UPC del HSMQ, sino que también a la optimización de la farmacoterapia que reciben los pacientes.

6. Finalmente se aprueba la hipótesis inicial al considerar que el seguimiento farmacoterapeútico es una herramienta útil en la monitorización y detección de sospechas de RAMs en la UPC del HSMQ, y que por lo tanto la incorporación de un Químico Farmacéutico al equipo de salud, permitiría mejorar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos prescritos a los pacientes de la UPC del HSMQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization*:* WHO*.* 2011. Glossary of terms used in Pharmacovigilance.1-6 pp. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf> (página visitada el 30 de Noviembre de 2013)

2. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2004. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf> (página visitada el 30 de Noviembre de 2013)

3. Comité de Consenso.2007. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm 2007; 48 (1): 5-17.

4. Salazar N, Rojas L, Jiron M, Romero C. 2012. Errores de medicación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Hosp Clin Univ Chile. 23: 114 – 22.

5. Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild J. 2010. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. Crit Care Med. 38: 83-89.

6. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone P; Craig L, Katz J, Czeisler C, Bates D. 2005. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med. 33:1694-700.

7. Van den Bemt P, Fijn R, Van der Voort P, Gossen A, Egberts T, Brouwers J. 2002. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. Crit Care Med. 30: 846-50.

8. Escobar L, Gai M, Regueira T, Andresen M. 2012. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. Rev Med Chile. 140: 780-788.

9. Edwards I, Aronson J. 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 356: 1255–59.

10. Yun I, Koo M, Park E, Kim S, Lee J, Park J, Hong C. 2012. A Comparison of Active Surveillance Programs Including a Spontaneous Reporting Model for Phamacovigilance of Adverse Drug Events in a Hospital. Korean J Intern Med. 27:443-450.

11. Pagnamenta A, Rabito G, Arosio A, Perren A, Malacrida R, Barazzoni F, Domenighetti G. 2012. Adverse event reporting in adult intensive care units and the impact of a multifaceted intervention on drug-related adverse events. Annals of Intensive Care. 2:47.

12. Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. 2010. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. Qual Saf Health Care. 19:1-9.

13. Organización Mundial de la Salud. 2003. Comités de farmacoterapia: guía práctica. 64-77 pp. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf> (página visitada el 1 de Diciembre de 2013)

14. Pinzón J, Maldonado C, Díaz J, Segura O. 2011. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. Biomédica. 31: 307-15.

15. Organización Panamericana de la Salud. 2010. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. 19 – 20 pp. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf> (página visitada el 1 de diciembre de 2013)

16. Striker BHCH. 1992. Drug-induced hepatic injury. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier.

17. 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. J Clin Epidemiol. 46(11):1323-1330.

18. Maria V, Victorino R. 1997. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology. 26:664-669.

19. Armijo JA, Adin J. 2003. Farmacología Clínica: Objetivos y Metodología. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. Farmacología Humana, 4ta edición. Masson. Barcelona. pp: 191-218.

20. Mata J. 2012. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 26(4):234-241.

21. Norman G, Streiner D. 1996. Bioestadística. En: Test de significación para frecuencias de datos con varias categorías. 1ra edición. Editorial Mosby/Doyma Libros. Madrid. pp. 151 – 162.

22. Calculadora de función renal de la Sociedad Española de Nefrología. En: Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Disponible en: < http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg> (página visitada el 28 de noviembre de 2013)

23. Salas D. 2007. Cuidado intensivo en un hospital regional. Características demográficas y mortalidad. Revista médica de Costa Rica y Centro América. 578: 15 – 20.

24. Plaza J, Álamo M, Torres P, Fuentes A, López F. 2010. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. Rev Med Chile. 138: 452-460.

25. Alfonso I, García O, Triolet A, Gómez C, Ruiz. 2008. Reacciones Adversas a Medicamentos en una unidad de terapia intensiva. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2:10-18

26. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J, Calvo M, Ugarte H, Godoy J, Gálvez S, Maurelia J, Delgado I, Esteban A. 2008. Características de los pacientes que reciben ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos: primer estudio multicéntrico chileno. Rev Méd Chile. 136: 959-967.

27. Salazar N, Jirón M, Escobar L, Tobar E, Romero C. 2011. Errores de medicación en pacientes críticos adultos de un hospital universitario. Estudio prospectivo y aleatorio. Rev Med Chile. 139: 1458-1464.

28. Lisha J, Padmini D, Shoba G. 2009. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 18: 639–645.

29. Park S, In Y, Suh G, Sohn K, Kim E. 2013. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. Eur J Clin Pharmacol. 69:119–131.

30. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Cordón C, Moreno A, Portolés A. 2003. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. Crit Care Med. 31: 694 – 698.

31. Seferian E, Afessa B. 2006. Adult intensive care unit use at the end of life: a population-based study. Mayo Clin Proc. 81 (7): 896-901.

32. Gómez V, Ortega C. 2010. Seguimiento Farmacoterapéutico como herramienta para la detección y evaluación de interacciones farmacológicas de medicamentos prescritos a pacientes críticos. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso.

33. Vargas M. 2009. Monitoreo de problemas relacionados con antimicrobianos de uso restringido en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Naval Almirante Nef. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso.

34. Ministerio de Salud (MINSAL). Chile. Encuesta Nacional de Salud (ENS). 2009 – 2010.

35. Cerón U. 2001. Bases de datos en las unidades de terapia intensiva. En: Esponda J, Sierra A, Cerón U. Síndromes cardiopulmonares en el paciente grave. 1ra edición. McGraw-Hill Interamericana. México. pp 259-278.

36. Gaudoneix-Taieb M, Beauverie P, Poisson N. 2001. Tabaco y medicamentos: ¿amistades peligrosas?. Adicciones. 13 (2): 229 – 234.

37. Fraser A. 1997. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. Clin Pharmacokinet 33 (2): 79 - 90.

38. Dennis R, Pérez A, Rowan K, Londoño D, Metcalfe A, Gómez C, McPherson K. 2002. Factores asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos en cuidados intensivos en Colombia. Arch Bronconeumol. 38:117-22.

39. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernández G, Andresen M, Bugedo G, Castillo L. 2007. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. Rev Méd Chile. 135: 620-630.

40. De Cárdenas J.2012. El paciente geriátrico en la UCI. Estudio de 4 años. Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012

41. Fontenele RE y De Bortoli SH. 2009. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes de una unidad de terapia intensiva de un hospital universitario. Rev Lat AM Enfermagem. 17: 222 – 227.

42. Madani T, Ghabrah T, Albarrak A, Alhazmi M, Alazraqi T, Althaqafi A e Ishaq A. 2007. Causes of admission to intensive care units in the Hajj period of the Islamic year 1424 (2004). Ann Saudi Med. 27: 101 – 105.

43. Diez primeras causas de muerte. Chile 2000 a 2010. Departamento de estadísticas e información de salud. Ministerio de Salud. Disponible en: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/> (página visitada el 5 de Diciembre de 2013).

44. Arabi Y, Venkatesh S, Haddad S, Al Shimemeri A, Malik S. 2002. A prospective study of prolonged stay in the intensive care unit: predictors and impact on resource utilization. International Journal for Quality in Health Care. 14 (5): 403 – 410.

45. Gaudino M, Girola F, Piscitelli M. 2007. Long-term survival and quality of life of patients with prolonged postoperative intensive care unit stay: unmasking an apparent success. J Thorac Cardiovasc Surg. 134: 465 – 469.

46. Moreno A, Insuasty M, Londoño D, D' Achiardi R, García P. 2011. Características clínicas de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario de San Ignacio con insuficiencia renal aguda y factores asociados con mortalidad. Acta Med Colomb. 36: 168-172.

47. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Intensive Care Medicine 1999; 25(7): 686-696.

48. Ministerio de Salud (MINSAL). Chile. Indicadores básicos de salud 2011.

49. Riedemann J, Illesca M, Droghetti J. 2001. Automedicación en individuos de la Región de la Araucanía con problemas musculoesqueléticos. Rev Méd Chile. 129: 647-652.

50. Moya S. 2012. Estudio - Prevalencia de Automedicación en Consultantes a un Centro de Atención ambulatorio adosado a un hospital de una Comuna de Santiago. Memoria para optar al título de Química Farmacéutica. Universidad de Chile.

51. Ferreira L, Damázio C, Carvalho G, Aparecida F, Varanda L. Prevalencia y caracterización de la práctica de automedicación para alivio del dolor entre estudiantes universitarios de enfermería. Rev Lat AM Enfermagem. 19 (2): 1 – 7.

52. Pérez P, Cabrera L, Castro W, Tavárez C. 2008. Correlación de los niveles de albúmina sérica con el grado de severidad y mortalidad en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Centro Médico de la Universidad Central del Este. Rev Med Dom. 69 (3): 73 – 77.

53. Pacheco S, Wegner A, Guevara R, Céspedes P, Darras E, Mallea L, Yañez L. 2007. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica?. Rev Chil Pediatr. 78 (4): 403-413.

54. Delgado M, Medina M, Gómez A, Martínez G, Mariscal M, Martínez M, Sillero M. 2002. Cholesterol and serum albumin levels as predictors of cross infection, death and length of hospital stay. Arch Surg. 137: 805-812.

55. Smythe M, Melendy S, Jahns B, Dmuchowski C. 1993. An exploratory analysis of medication utilization in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 21(9):1319-1323.

56. Caribé R, Chaves G, Pocognoni G, Souza I. 2013. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. Farm Hosp. 37(5): 383 – 387.

57. Moreira A, De Bortoli S. 2011. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. Clinics. 66 (1): 9 – 15.

58. Hernández G, Dalmazzo R, De la Cerda G, Saavedra C, Calvo M. 2001. Prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Rev Chil Infectol. 18 (2): 66-76.

59. Conrad S, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, Bagin R, Rock J, Hepburn B, Laine L. 2005. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med. 33 (4): 760-765.

60. Cook D, Fuller H, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Hall R, Winton T, Rutledge F, Todd T, Roy P, Lacroix J, Griffith L, Willan A. 1994. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 330 (6): 377- 381.

61. Steinberg K. 2002. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. Crit Care Med. 30 (6): 362- 364.

62. Salazar L, Hernández J, Díaz J, Lacher C, Calixto D. 2005. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cub Med Int Emerg. 4: 2-3.

63. Lucas Huguet M. 2011. Reacciones adversas a los medicamentos en el adulto mayor. Biomediciana. 6: 6 – 16.

64. Laredo L, Vargas E, Moreno A. 2004. Utilización de Fármacos en Geriatría. En: Lorenzo P. Moreno A,Leza J, Lizasoain I, Moro M. Farmacología Básica y Clínica. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. pp: 1115-1123.

65. Zopf Y, Rabe C, Neubert A. 2009. Gender- based Differences in Durg Prescription: Relation to Adverse Drug Reactions. Pharmacology. 84:333-339.

66. Riedi M, Casillas A. 2003. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. Am Fam Physician. 68 (9):1781-1791.

67. Women an Adverse Drug Reactions Reporting in the Canadian Context. A discussion paper prepared by Colleen Fuller for Women and Health Protection. 2002. Final Draft.

68. Dunbar- Jacob J. 2002. Predictor of Adherence in Chronic Disease. Are there Gender Differences in Medication Adherence?. The Advancing Nursing Practice Excellence: State of the Science Congress.

69. Larrondo H, León D, Pérez H, Herrera L, Duarte M, Rivero E, Gónzalez M. 2003. Nutrición enteral vs. Nutrición parenteral en el paciente crítico. Acta Médica. 11(1):26-37.

70. Reference in Medscape Pharmacists (Database). Disponible en: <http://reference.medscape.com/pharmacists> (página visitada el 20 de Noviembre de 2013).

71. Rima S, Bharat G, Sagun D. 2012. A Profile of Adverse Drug Reactions with Risk Factors among Geriatric Patients in a Tertiary Care Teaching Rural. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2 (2): 113 – 122.

72. Salazar N, Griñen H, Jirón M, Rojas L, Escobar L, Berasaín M, Romero C. 2012. Impacto del cuidado multidisciplinario en los desenlaces clínicos de los pacientes críticos. Rev Chil Med Inten. 27 (1): 15 - 22.

73. Sánchez I, Correa G, Plaza J, Amador R. Evaluación del impacto clínico de las labores de un farmacéutico en farmacovigilancia intensiva en relación al reporte y subnotificación de RAM. Congreso de Farmacia Asistencial. 2013.

74. Rodríguez G, García B, González B, Iranzu M, Berrocal M, Gómez M. 2011. Impacto clínico y económico de las intervenciones farmacéuticas. Revista Cubana de Farmacia. 45(1):50-59.

75. Kane S, Weber R, Dasta J. 2003. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. Intensive Care Med. 29: 691-98.

76. Kane S, Rea R, Verrico M, Weber R. 2006. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. Am J Health-Syst Pharm. 63: 1876-81.

77. Leape L, Cullen D, Clapp M, Burdick E, Demonaco H, Erickson J, Bates D. 1999. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drugs events in the intensive care unit. JAMA. 282: 267 – 270.

78. Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. 2009. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. J Pharm Pract. 7: 81 – 87.

79. Hunfeld N, Melief P, Van Hest R, Bosma B. 2010. Pharmacist clinical interventions in the ICU. Crit Care. 14: 447.

80. Kopp B, Mrsan M, Erstad B, Duby J. 2007. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. Am J Health Syst Pharm. 64: 2483 – 2487.

ANEXO N°1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Expreso mi consentimiento para participar de este estudio dado que he recibido toda la información necesaria de lo que incluirá el mismo y que tuve la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias para mi entendimiento, las cuales fueron respondidas con claridad y profundidad, donde además se me explicó que el estudio a realizar no implica ningún tipo de riesgo.

Dejo constancia que mi participación es voluntaria y que puedo dejar de participar en el momento que yo lo decida.

Casos especiales (firma tutor legal):

☐ Paciente menor de edad

☐ Paciente analfabeto y/o sordo, y/o mudo

☐ Paciente con incapacidad de firmar

NOMBRE COMPLETO DEL PARTICIPANTE:……..

FIRMA DEL PARTICIPANTE:……

NOMBRE COMPLETO DEL TUTOR LEGAL: ……..

FIRMA DEL TUTOR LEGAL:……..

NOMBRE COMPLETO DE QUIEN TOMA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

……

FIRMA: ……..

FECHA: ……./……./…….

ANEXO N°2: LISTADO DE MEDICAMENTOS DE RIESGO SELECCIONADOS PARA REALIZAR SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

FÁRMACO	CRITERIO UTILIZADO
Albúmina humana	Importancia clínica
Amiodarona	Estrecho margen terapéutico
Ceftriaxona	Importancia clínica
Enoxaparina	Importancia clínica
Ertapenem	Incorporado últimos 3 años
Espironolactona	Importancia clínica
Fenitoína	Estrecho margen terapéutico
Fentanilo	Importancia clínica
Furosemida	Importancia clínica
Imipenem	Incorporado últimos 3 años
Meropenem	Incorporado últimos 3 años
Metoclopramida	Importancia clínica
Midazolam	Importancia clínica
Morfina	Importancia clínica
Norepinefrina	Importancia clínica
Omeprazol	Importancia clínica
Vancomicina	Estrecho margen terapéutico

ANEXO N°3: FICHA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

ANTECEDENTES DEMOGRÁFICOS:

INICIALES PACIENTE:		**N° Ficha:**	**RUT:**	**SALA:**	**CAMA:**
EDAD:	**GÉNERO:**	**PESO:**	**TALLA:**	**IMC:**	
FECHA INGRESO UPC:			**FECHA INICIO SEGUIMIENTO:**		

ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS Y DE LA ENFERMEDAD:

ANAMNESIS REMOTA (Enfermedades concomitantes y cirugías previas)	**HÁBITOS**	**ANAMNESIS PRÓXIMA (Problema que le aqueja al paciente en la actualidad)**	**DIAGNÓSTICO DE INGRESO**
	Consumo de tabaco:		
	Consumo de alcohol:		
	Actividad física:		
Alergias:		**Puntaje SOFA:**	

MEDICAMENTOS PREVIOS A LA HOSPITALIZACIÓN

NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS/FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN (V.A)	INDICACIÓN

MEDICAMENTOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	DOSIS/FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN	V.A	FECHAS							OBSERVACIONES

PARÁMETROS DE SEGUIMIENTO CLÍNICO

PARÁMETRO/FECHA							
Temperatura (°C)							
Presión arterial (mmHg)							
F. Cardíaca (Latidos/min)							
F. Respiratoria (Respiraciones/min)							
Saturación O_2 (%)							
Diuresis							
Balance hídrico							
Deposiciones							
H.G.T							
OTROS (OBSERVACIONES)							

PARÁMETROS DE LABORATORIO

PARÁMETRO/FECHA										

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

RAM detectada	Fecha de aparición	Duración de los signos y/o síntomas (horas, días)	Medicamento (s) implicado(s)	Puntaje según Algoritmo de Naranjo	Causalidad	Gravedad

ANEXO N° 4: CRITERIO SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración [a] PaO_2/FIO_2 (mm Hg) SaO_2/FIO_2	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas $10^3/mm^3$	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular [b] Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina ≤ 5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 o <500	>5,0 o <200

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO_2, Saturación arterial de oxígeno periférico.

[a] PaO_2/FIO_2 relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO_2/FIO_2 es usada;

[b] medicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora (dopamina, dobutamina y norepinefrina ug/kg/min).

ANEXOS N°5: TABLA DE MONITORIZACIÓN DE RAM

ALBÚMINA HUMANA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Hipervolemia	Hipertensión	Presión arterial mayor a 140/90 mmHg
	Edema en extremidades	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Hipernatremia	Nivel de sodio mayor a 148 mmol/L
Arritmias cardiacas	Electrocardiograma	Resultados anormales que indiquen arritmias
	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min o mayor a 100 lat/min
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
	Anafilaxis	Presencia
	Broncoespasmos	Presencia
Dolor de cabeza	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1

AMIODARONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Aumento de creatinina sérica	Niveles de creatinina sérica	Mayor a 1,1 mg/dL
Trastornos hepáticos	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Niveles de Fosfatasa alcalina	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos
Neuropatía periférica	Dolor y entumecimiento de extremidades	Presencia, E.V.A mayor a 1

AMIODARONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Toxicidad pulmonar: fibrosis pulmonar	Cansancio	Presencia
	Tos seca	Presencia
	Disnea	Presencia
	PO_2 en sangre	Menor a 80 mmHg
	Saturación de O_2	Menor al 90%
	Radiografía de tórax	Evidencia de toxicidad pulmonar
	Hemorragias pulmonares	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Disfunción tiroidea	TSH	Menor a 0,27 uUI/mL o mayor a 4,20 uUI/mL
	T3	Menor a 0,846 ng/mL o mayor a 2,02 ng/mL
	T4	Menor a 5,13 ug/dL o mayor 14,06 ug/dL
Hipotensión y trastornos cardiovasculares (arritmias)	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min o mayor a 100 lat/min
	Electrocardiograma	Resultados anormales que indiquen arritmias

AMIODARONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Constipación	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Anorexia	Presencia
Reacciones dermatológicas	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Pigmentación grisácea	Presencia
	Fotosensibilidad	Presencia
Dolor de cabeza	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
Alteración del sueño	Insomnio	Presencia
Reacciones en el lugar de inyección	Flebitis	Presencia
	Induración en el sitio de punción	Presencia

CEFTRIAXONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteración de valores de pruebas hepáticas	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Niveles de Fosfatasa alcalina	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos y/o menor a 12 segundos
Efectos gastrointestinales	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Estomatitis	Presencia
	Glositis	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
Dolor y/o induración en el sitio de inyección	Dolor en sitio de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Endurecimiento de tejidos en la zona de punción	Presencia
Flebitis	Dolor, sensibilidad, enrojecimiento (eritema), y abultamiento de la zona de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1

CEFTRIAXONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Eosinofilia	Eosinófilos	Mayor a 4 %
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Leucocitosis	Leucocitos	Mayor a 8.000 leucocitos/uL
Trombocitosis	Plaquetas	Mayor a 400.000 plaquetas/ uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/ uL
Neutropenia	Neutrófilos	Menor a 1.500 neutrófilos/ uL
Anemia hemolítica	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/ uL
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/ uL
Dolor de cabeza	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
Convulsiones	Movimientos anormales bruscos	Presencia

CEFTRIAXONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones renales	Cálculos renales	Presencia
	Hematuria	Presencia
	Disminución de la diuresis	Menor a 1 mL/k/h
	Aumento de la creatinina sérica	Creatinina sérica mayor a 1,1 mg/dL
Síndrome de Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Reacciones de hipersensibilidad	Prurito	Presencia
	Rash cutáneo	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
	Anafilaxia	Presencia
	Broncoespasmos	Presencia

CEFTRIAXONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Colitis pseudomembranosa	Cólicos abdominales	Presencia
	Heces sanguinolentas	Presencia
	Diarrea acuosa persistente	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Leucocitos en heces	Positivos
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L

ENOXAPARINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Hemorragia	Sangrados	Presencia
Incremento de aminotransferasas	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Trombocitosis	Plaquetas	Mayor a 400.000 plaquetas/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Anemia	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL
Equimosis	Lesiones subcutáneas que noten depósitos de sangre	Presencia
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia

ENOXAPARINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Edema pulmonar	Expectoración sanguínea o espuma con sangre	Presencia
	Ortopnea	Presencia
	Disnea	Presencia
	Sibilancias	Presencia
	Tos	Presencia
	Edema en extremidades	Presencia
	Palidez cutánea	Presencia

ERTAPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Elevación de los valores de pruebas hepáticas	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Fosfatasas alcalinas	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos
Fiebre	Temperatura corporal	Mayor a 37 °C
Edema	Hinchazón por acumulación de líquidos en los tejidos	Presencia
Flebitis	Dolor, sensibilidad, enrojecimiento (eritema), y abultamiento de la zona de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1

ERTAPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Presencia
	Somnolencia	Presencia
	Insomnio	Presencia
	Convulsiones	Presencia
	Confusión	Presencia
	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Ansiedad	Presencia
	Discinesia	Presencia
	Fatiga	Presencia
	Agresividad	Presencia
	Delirio	Presencia
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Constipación	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Dispepsia	Presencia

ERTAPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Trombocitosis	Plaquetas	Mayor a 400.000 plaquetas/uL
Eosinofilia	Eosinófilos	Mayor a 4%
Taquicardia	Frecuencia cardiaca	Mayor a 100 lat/min
Hipotensión-Hipertensión	Presión arterial	Mayor a 140/90 mmHg y/o menor a 90/60 mmHg
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
Colitis pseudomembranosa	Cólicos abdominales	Presencia
	Heces sanguinolentas	Presencia
	Diarrea acuosa persistente	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Leucocitos en heces	Positivos
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L

ESPIRONOLACTONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Hiperkalemia	Niveles de potasio	Mayor a 5,3 mmol/L
Hipercloremia	Niveles de cloro	Mayor a 105 mmol/L
Síndrome Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Acidosis metabólica	Gasometría arterial:	
	pH	Menor a 7,35
	HCO_3^-	Menor a 22 mEq/L
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Constipación	Presencia
	Dispepsia	Presencia

ESPIRONOLACTONA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Cefalea	Dolor de cabeza	Presencia, E.V.A mayor a 1
Mareos	Sensación de inestabilidad	Presencia
Disfunción renal	Niveles de Creatinina sérica	Mayor a 1,1 mg/dL
	Clearance de Creatinina	Hombres: Menor a 90 mL/min; Mujeres: menor a 85 mL/min
	Proteinuria	Presencia
	Glucosuria	Presencia
	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h y/o mayor a 2 mL/k/h
	Niveles plasmáticos de urea	Mayor 50 mg/dL
	Niveles de nitrógeno ureico	Mayor a 23 mg/dL

FENITOÍNA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos cardiovasculares:		
Alteración de la conducción auriculo-ventricular, Fibrilación auricular	Electrocardiograma	Resultados anormales que indiquen arritmias
	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min o mayor a 100 lat/min
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Constipación	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Anorexia	Presencia
Hiperplasia gingival	Aumento del tamaño de las encías	Presencia
Linfoadenopatías	Inflamación de ganglios linfáticos	Presencia
Hiperglicemia	Glicemia	Mayor a 110 mg/dL

FENITOÍNA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos del sistema nervioso	Nistagmo	Presencia
	Ataxia	Presencia
	Disartria	Presencia
	Pérdida de coordinación	Presencia
	Confusión mental	Presencia
	Vértigo	Presencia
	Mareos	Presencia
	Nerviosismo	Presencia
	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Discinesia	Presencia
	Parestesia	Presencia
	Irritabilidad	Presencia
	Fatiga	Presencia
Reacciones dermatológicas	Hipertricosis	Presencia
	Hiperpigmentación	Presencia
	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
	Síntomas similares al lupus eritematoso	Presencia

FENITOÍNA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Anemia	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/uL
Pancitopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL
Macrocitosis	VCM	Mayor a 96 fL

FENITOÍNA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos renales	Niveles de Creatinina sérica	Mayor a 1,1 mg/dL
	Clearance de Creatinina	Hombres: Menor a 90 mL/min; Mujeres: menor a 85 mL/min
	Proteinuria	Presencia
	Glucosuria	Presencia
	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h y/o mayor a 2 mL/k/h
	Niveles plasmáticos de urea	Mayor 50 mg/dL
	Niveles de nitrógeno ureico	Mayor a 23 mg/dL
Síndrome Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L

FENITOÍNA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos hepáticos	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Niveles de Fosfatasa alcalina	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos

FENTANILO		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteración de la presión arterial	Presión arterial	Mayor a 140/90 mmHg y/o menor a 90/60 mmHg
Depresión respiratoria	Compromiso variable de conciencia	Presencia
	Frecuencia respiratoria	Menor a 12 resp/min
	Volumen corriente	Menor a 500 mL
	Taquicardia	Frecuencia cardiaca mayor a 100 lat/min
	Cianosis	Presencia
Espasticidad	Rigidez muscular	Presencia
Prolongación del intervalo QT	Electrocardiograma	Intervalo QTc mayor a 460 ms
Efectos gastrointestinales	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Estreñimiento	Presencia

FENTANILO		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Retención urinaria	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h
	Edema	Presencia
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
Sedación prolongada y/o excesiva	Exceso del tiempo de sedación y objetivo terapéutico esperado	Tiempo de sedación sobre el valor esperado, valor de escala S.A.S que no corresponde al objetivo inicial

FUROSEMIDA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alcalosis metabólica	Gasometría arterial:	
	pH	Mayor a 7,45
	HCO_3^-	Mayor a 26 mEq/L
Desequilibrio electrolítico:	Niveles electrolitos plasmáticos:	
Hipokalemia	Niveles de potasio	Menor a 3,5 mmol/L
Hipomagnesemia	Niveles de magnesio	Menor a 1,7 mg/dL
Hipocalcemia	Niveles de calcio iónico	Menor a 4,49 mg/dL
Hiperuricemia	Niveles de plasmáticos de urea	Mayor a 50 mg/dL
Incremento de la glicemia	Glicemia	Mayor a 110 mg/dL
Glucosuria	Glucosa en orina	Presencia
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Anorexia	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Constipación	Presencia

FUROSEMIDA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Anemia	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Neutropenia	Neutrófilos	Menor a 1.500 neutrófilos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Cefalea	Dolor de cabeza	Presencia, E.V.A mayor a 1
Tinnitus	Oír sonidos o zumbidos en ausencia de fuentes sonoras externas.	Presencia
Alteración de la capacidad auditiva	Hipoacusia	Presencia
Vértigo	Sensación ilusoria de movimiento de los objetos lo rodean o en torno a sí mismo	Presencia
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
Reacciones dermatológicas	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia

IMIPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Flebitis	Dolor, sensibilidad, enrojecimiento (eritema), y abultamiento de la zona de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Eosinofilia	Eosinófilos	Mayor a 4%
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Neutropenia	Neutrófilos	Menor a 1.500 neutrófilos/uL
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Trombocitosis	Plaquetas	Mayor a 400.000 plaquetas/uL
Disminución de hemoglobina	Hemoglobina	Menor a
Convulsiones	Movimientos anormales bruscos	Presencia
Parestesias	Sensación de ardor, entumecimiento, hormigueo, picazón o pinchazos en la piel, principalmente en las extremidades	Presencia

IMIPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
Síndrome de Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Colitis pseudomembranosa	Heces sanguinolentas	Presencia
	Diarrea acuosa persistente	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Leucocitos en heces	Positivos
Efectos gastrointestinales	Naúseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Constipación	Presencia
	Dispepsia	Presencia

IMIPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos renales	Niveles de Creatinina sérica	Mayor a 1,1 mg/dL
	Clearance de Creatinina	Hombres: Menor a 90 mL/min; Mujeres: menor a 85 mL/min
	Proteinuria	Presencia
	Glucosuria	Presencia
	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h y/o mayor a 2 mL/k/h
	Niveles plasmáticos de urea	Mayor 50 mg/dL
	Niveles de nitrógeno ureico	Mayor a 23 mg/dL
Trastornos hepáticos	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Niveles de Fosfatasa alcalina	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos

MEROPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Efectos gastrointestinales	Diarrea	Presencia
	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Constipación	Presencia
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
Aumento de enzimas hepáticas	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de Fosfatasa Alcalina	Mayor a 129 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
Flebitis	Dolor, sensibilidad, enrojecimiento (eritema), y abultamiento de la zona de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1

MEROPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Anemia	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL
Eosinofilia	Eosinofilos	Mayor a 4%
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Trombocitosis	Plaquetas	Mayor a 400.000 plaquetas/uL
Hemorragias	Sangramientos	Presencia
Alteración de tiempo de protrombina	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos y/o menor a 12 segundos
Cefalea	Dolor de cabeza	Presencia, E.V.A mayor a 1
Elevación de los niveles de urea y nitrógeno ureico	Niveles de urea	Mayor 50 mg/dL
	Niveles de nitrógeno ureico	Mayor a 23 mg/dL

MEROPENEM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Colitis pseudomembranosa	Cólicos abdominales	Presencia
	Heces sanguinolentas	Presencia
	Diarrea acuosa persistente	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
	Leucocitos en heces	Positivos
Síndrome Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L

METOCLOPRAMIDA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Síntomas extrapiramidales	Discinesia	Presencia
	Acatisia	Presencia
	Acinesia	Presencia
	Temblores	Presencia
Otros efectos sobre el SNC	Somnolencia	Presencia
	Agitación	Presencia
	Sedación	Presencia
	Fatiga	Presencia
	Mareos	Presencia
Efectos gastrointestinales	Diarrea	Presencia
	Náuseas	Presencia
Alteraciones hematológicas:		
Metahemoglobinemia	Coloración azulada de la piel y mucosas	Presencia
	Dolor de cabeza	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Fatiga	Presencia
	Dificultad respiratoria	Presencia
	PO_2 en sangre	Menor a 80 mmHg
	Saturación de O_2	Menor a 90%

METOCLOPRAMIDA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Síndrome neuroléptico maligno	Rigidez muscular	Presencia
	Fiebre	Temperatura mayor a 37 °C
	Disfagia	Presencia
	Ansiedad	Presencia
	Alteración del nivel de conciencia	Presencia
	Hipertensión	Presión arterial mayor a 140/90 mmHg
	Taquicardia	Frecuencia cardiaca mayor a 100 lat/min
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
Bradicardia	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min

MIDAZOLAM		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Depresión respiratoria	Compromiso variable de conciencia	Presencia
	Frecuencia respiratoria	Menor a 12 resp/min
	Volumen corriente	Menor a 500 mL
	Taquicardia	Frecuencia cardiaca mayor a 100 lat/min
	Cianosis	Presencia
Apnea	Cese intermitente de la respiración	Presencia
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
Tos	Tos	Presencia
Nistagmo	Movimiento involuntario e incontrolable de los ojos	Presencia
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
Reacciones paradójicas	Irritabilidad	Presencia
	Agresividad	Presencia
	Conductas suicidas	Presencia
Sedación prolongada y/o excesiva	Exceso del tiempo de sedación y objetivo terapéutico esperado	Tiempo de sedación sobre el valor esperado, valor de escala S.A.S que no corresponde al objetivo inicial

MORFINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Retención urinaria	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h
	Edema	Presencia
Dolor de cabeza	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
Somnolencia	Estado de sopor	Presencia
Efectos gastrointestinales	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Estreñimiento	Presencia
	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
Alteración de la presión arterial	Presión arterial	Mayor a 140/90 mmHg y/o menor a 90/60 mmHg
Arritmias cardiacas	Electrocardiograma	Resultados anormales que indiquen arritmias
	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min o mayor a 100 lat/min
Pérdida de la agudeza visual	Visión borrosa	Presencia
Reacciones de hipersensibilidad	Rash cutáneo	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
	Broncoespasmos	Presencia

NOREPINEFRINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Arritmias cardiacas	Electrocardiograma	Resultados anormales que indiquen arritmias
	Frecuencia cardiaca	Menor a 60 lat/min o mayor a 100 lat/min
Hipertensión arterial	Presión arterial	Mayor a 140/90 mmHg
Hemorragia cerebral	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Vómitos	Presencia
	Estado de confusión	Presencia
	Inconsciencia	Presencia
	Disartria	Presencia
	Pérdida de coordinación	Presencia
Disnea	Dificultad para respirar	Presencia
Retención urinaria	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h
	Edema	Presencia
Dolor de cabeza	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
Tremor	Temblores	Presencia

OMEPRAZOL		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Reacciones de hipersensibilidad	Prurito	Presencia
	Rash cutáneo	Presencia
	Urticaria	Presencia
	Eritema	Presencia
	Fotosensibilidad	Presencia
	Alopecia	Presencia
	Broncoespasmos	Presencia
	Angioedema	Presencia
	Anafilaxia	Presencia
Síndrome Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Trastornos musculoesqueléticos	Artralgia	Presencia
	Mialgia	Presencia
	Debilidad muscular	Presencia

OMEPRAZOL		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Mareos	Presencia
	Parestesia	Presencia
	Somnolencia	Presencia
	Insomnio	Presencia
	Vértigo	Presencia
	Confusión mental	Presencia
	Agitación	Presencia
	Alucinaciones	Presencia
Efectos gastrointestinales	Diarrea	Presencia
	Estreñimiento	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Flatulencia	Presencia
	Sequedad bucal	Presencia
	Estomatitis	Presencia
	Regurgitación ácida	Presencia
	Alteración del gusto	Presencia

OMEPRAZOL		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Trastornos hepáticos	Niveles de GOT	Mayor a 38 U/L
	Niveles de GPT	Mayor a 41 U/L
	Niveles de GGT	Mayor a 61 U/L
	Niveles de Albúmina sérica	Menor a 3,3 g/dL
	Niveles de proteínas totales	Menor a 6,6 g/dL
	Niveles de Bilirrubina total	Mayor a 1 mg/dL
	Niveles de Bilirrubina directa	Mayor a 0,25 mg/dL
	Niveles de Fosfatasa alcalina	Mayor a 129 U/L
	Tiempo de protrombina	Mayor a 15 segundos
Alteraciones hematológicas :	Hemograma:	
Leucopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/uL
Pancitopenia	Leucocitos	Menor a 4.000 leucocitos/uL
	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
	Eritrocitos	Menor a 4.600.000 eritrocitos/uL

OMEPRAZOL		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Osteoporosis	Dolor en los huesos y articulaciones	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Fracturas por golpes o esfuerzos relativamente débiles	Presencia
Tos	Tos	Presencia
Infecciones respiratorias altas	Secreción nasal	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Dolor, irritación y/o inflamación de garganta	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Dolor torácico	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Sibilancias	Presencia
	Dificultad para respirar	Presencia
	Dolor muscular	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Cultivos microbiológicos para muestras del tracto respiratorio alto	Positivos o con presencia de microorganismos
	Tos	Presencia

OMEPRAZOL		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Nefritis Intersticial	Hematuria	Presencia
	Fiebre	Temperatura corporal mayor a 37 °C
	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h y/o mayor a 2 mL/k/h
	Edema	Presencia
	Proteinuria	Presencia
	Leucocitos en orina	Mayor a 5 por campo
	Alteración del estado mental	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
	Olor y color anormal de la orina	Presencia

VANCOMICINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Ototoxicidad : coclear o vestibular	Hipoacusia	Presencia y/o audiometría que lo avale
	Tinnitus (zumbido)	Presencia
	Cefalea	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Mareos	Presencia
	Vértigo	Presencia
	Náuseas y/o vómitos	Presencia
	Nistagmo	Presencia
	Ataxia	Presencia
Efectos gastrointestinales	Náuseas	Presencia
	Vómitos	Presencia
	Diarrea	Presencia
	Dolor abdominal	Presencia, E.V.A mayor a 1
	Anorexia	Presencia

VANCOMICINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Flebitis	Dolor, sensibilidad, enrojecimiento (eritema), y abultamiento de la zona de punción	Presencia, E.V.A mayor a 1
Fiebre	Temperatura corporal	Mayor a 37 °C
Alteraciones hematológicas:	Hemograma:	
Agranulocitosis	Neutrófilos	Menor a 100 neutrófilos/uL
Eosinofilia	Eosinófilos	Mayor a 4%
Neutropenia	Neutrófilos	Menor a 1.500 neutrófilos/uL
Trombocitopenia	Plaquetas	Menor a 150.000 plaquetas/uL
Hipotensión	Presión arterial	Menor a 90/60 mmHg
“Sindrome de hombre rojo” (Rash eritematoso)	Rash cutáneo eritematoso	Presencia
	Prurito	Presencia
	Urticaria generalizada	Presencia

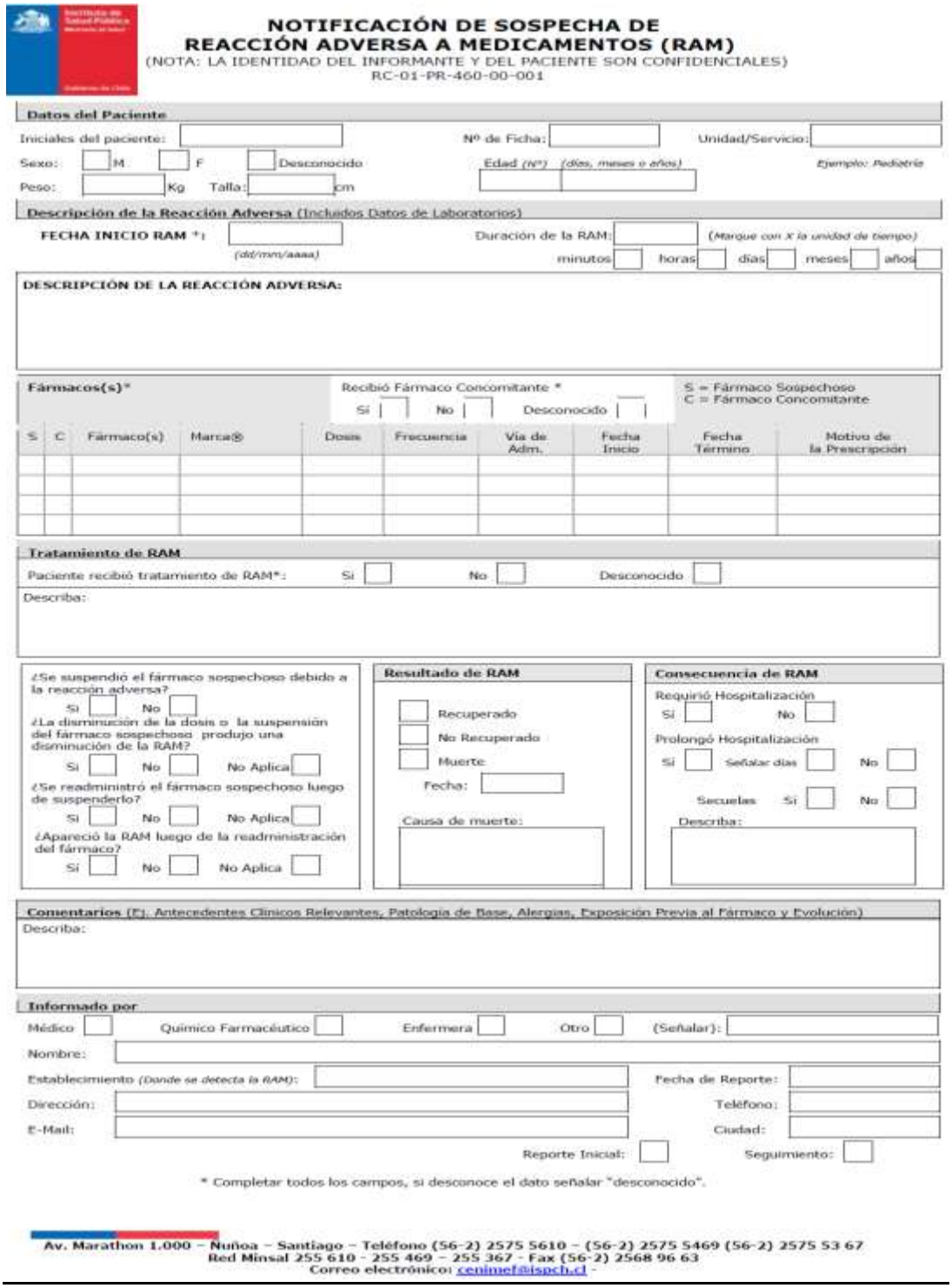
VANCOMICINA		
RAM	**PARÁMETROS, SIGNOS Y SÍNTOMAS**	**VALORES DE REFERENCIA**
Síndrome Steven-Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica.	Sarpullido rojizo o purpureo que se extiende	Presencia
	Ampollas en la piel y membranas mucosas	Presencia
	Secreción de mucosidad genital, ocular, oral, etc.	Presencia
	Proteína C reactiva	Mayor a 5 mg/L
Nefrotoxicidad	Niveles de Creatinina sérica	Mayor a 1,1 mg/dL
	Clearance de Creatinina	Hombres: Menor a 90 mL/min; Mujeres: menor a 85 mL/min
	Proteinuria	Presencia
	Glucosuria	Presencia
	Diuresis	Menor a 1 mL/k/h y/o mayor a 2 mL/k/h
	Niveles plasmáticos de urea	Mayor 50 mg/dL
	Niveles de nitrógeno ureico	Mayor a 23 mg/dL

ANEXO N°6: ALGORITMO DE NARANJO

	Sí	No	No se sabe	Puntaje
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa 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 reacción 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	
PUNTUACIÓN TOTAL				

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

ANEXO N° 7: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM) DISPUESTO POR EL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE (ISP)



NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

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

RC-01-PR-460-00-001

Datos del Paciente

Iniciales del paciente: | Nº de Ficha: | Unidad/Servicio:

Sexo: M F Desconocido | Edad (Nº) (días, meses o años) | Ejemplo: Pediatría

Peso: Kg Talla: cm

Descripción de la Reacción Adversa (Incluidos Datos de Laboratorios)

FECHA INICIO RAM *: (dd/mm/aaaa) | Duración de la RAM: (Marque con X la unidad de tiempo)

minutos horas días meses años

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:

Fármacos(s)* | Recibió Fármaco Concomitante * Si No Desconocido | S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante

S	C	Fármaco(s)	Marca®	Dosis	Frecuencia	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción

Tratamiento de RAM

Paciente recibió tratamiento de RAM*: Si No Desconocido

Describa:

¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa? Si No

¿La disminución de la dosis o la suspensión del fármaco sospechoso produjo una disminución de la RAM? Si No No Aplica

¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? Si No No Aplica

¿Apareció la RAM luego de la readministración del fármaco? Si No No Aplica

Resultado de RAM

Recuperado

No Recuperado

Muerte

Fecha:

Causa de muerte:

Consecuencia de RAM

Requirió Hospitalización Si No

Prolongó Hospitalización Si Señalar días No

Secuelas Si No

Describa:

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 se detecta la RAM): Fecha de Reporte:

Dirección: Teléfono:

E-Mail: Ciudad:

Reporte Inicial: Seguimiento:

* Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido".

Av. Marathon 1.000 – Ñuñoa – Santiago – Teléfono (56-2) 2575 5610 – (56-2) 2575 5469 (56-2) 2575 53 67
Red Minsal 255 610 - 255 469 – 255 367 - Fax (56-2) 2568 96 63
Correo electrónico: cenimef@ispch.cl -

ANEXO N° 8: FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS SOSPECHAS DE RAMs IDENTIFICADAS SEGÚN SISTEMAS Y PROCESOS DEL CUERPO HUMANO INVOLUGRADOS (n=373)

FÁRMACO / SOSPECHA DE RAM	ALBUMINA HUMANA	AMIODARONA	CEFTRIAXONA	ENOXAPARINA	ERTAPENEM	ESPIRONOLACTONA	FENITOÍNA	FENTANILO	FUROSEMIDA	IMIPENEM	MEROPENEM	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NOREPINEFRINA	OMEPRAZOL	VANCOMICINA	TOTAL
Sistema digestivo y órganos relacionados																		**94**
Diarrea	0	0	3	0	2	0	0	0	1	6	0	14	0	0	0	0	2	28
Dolor abdominal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	3
Vómitos	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0	5
Estreñimiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Alteración de la función hepática	0	6	9	3	7	0	2	0	0	6	0	0	0	0	0	13	1	47
Colitis pseudomembranosa	0	0	8	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	10
Sistema cardiovascular y órganos hematopoyéticos																		**163**
Alteración de la presión arterial	5	6	0	0	1	0	1	8	5	2	0	9	7	0	5	0	1	50
Bradicardia	0	7	0	0	0	0	1	3	0	0	0	2	2	0	1	0	0	16
Taquicardia	1	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	13
Flebitis	0	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Equimosis	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Aumento de INR (interacción con acenocumarol)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Sangramientos (interacción con acenocumarol)	0	3	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
Anemia	0	0	6	2	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0	14
Macrocitosis	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Leucocitosis	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Leucopenia	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	6
Trombocitosis	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Trombocitopenia	0	0	8	4	0	0	1	0	6	1	0	1	0	0	0	9	0	30

SOSPECHA DE RAM \ FÁRMACO	ALBUMINA HUMANA	AMIODARONA	CEFTRIAXONA	ENOXAPARINA	ERTAPENEM	ESPIRONOLACTONA	FENITOÍNA	FENTANILO	FUROSEMIDA	IMIPENEM	MEROPENEM	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NOREPINEFRINA	OMEPRAZOL	VANCOMICINA	TOTAL
Sistema respiratorio																		**4**
Broncoespasmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Compromiso respiratorio	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Sistema inmunológico																		**9**
Fiebre	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5
Rash cutáneo	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4
Aparato genitourinario																		**40**
Alteración de la función renal	0	1	7	0	0	2	2	0	16	3	0	0	0	0	2	1	6	40
Sistema Nervioso																		**28**
Agitación	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	4
Convulsiones	0	0	0	0	2	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	7
Desorientación-agresividad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Fatiga	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Nistagmo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4
Prolongación de la sedación	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Reacciones paradójicas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Somnolencia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Sopor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Temblores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

FÁRMACO / SOSPECHA DE RAM	ALBUMINA HUMANA	AMIODARONA	CEFTRIAXONA	ENOXAPARINA	ERTAPENEM	ESPIRONOLACTONA	FENITOÍNA	FENTANILO	FUROSEMIDA	IMIPENEM	MEROPENEM	METOCLOPRAMIDA	MIDAZOLAM	MORFINA	NOREPINEFRINA	OMEPRAZOL	VANCOMICINA	TOTAL
Alteración del balance electrolítico																		**30**
Hiperkalemia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hipokalemia	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	17
Hipocalcemia	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Hipercloremia	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Metabolismo																		**5**
Alcalosis metabólica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hiperglicemia	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
N° TOTAL DE SOSPECHAS DE RAMs	**6**	**32**	**49**	**26**	**22**	**11**	**10**	**18**	**59**	**27**	**0**	**37**	**16**	**0**	**15**	**30**	**15**	**373**

ANEXO N° 9: "RECOMENDACIONES ADMINISTRACIÓN DE FENITOÍNA Y MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA EN STATUS EPILÉPTICO Y CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS"

1. Tratamiento farmacológico con fenitoína:

1.a. Dosis de carga endovenosa: 15 – 20 mg/kg a una velocidad nunca superior a 50 mg/min.[1]

1.b. Dosis de carga oral: Se recomienda 1 g dividido en tres dosis (400, 300 y 300 mg), administradas a intervalos de dos horas. [2]

1.c. Dosis de mantenimiento (E.V. ó V.O.) : 5-7 mg/kg/día ó 100 – 125 mg cada 6 - 8 horas. Posteriormente en caso de necesidad de aumentar la dosis, realizarla en incrementos de 50 – 100 mg/día cada 5 – 7 días hasta lograr niveles eficaces. [1]

1.d. Dosis máxima diaria: 1.5 g [3]

1.e. Pasar a vía oral 12-24 horas tras la dosis de carga endovenosa, o en su defecto tan pronto como sea posible. [3]

1.f. Realizar cambios de dosis a intervalos no menores de 7 – 10 días con una misma posología [2].

2. Medición de niveles plasmáticos de fenitoína:

2.a. Luego de una carga de fenitoína E.V.: Se recomienda tomar la muestra al menos 2 horas después del fin de la infusión, para así evitar la fase de distribución del fármaco.[4]

2.b. Durante la terapia de mantenimiento: Aunque se trate de terapia de administración oral o endovenosa, el mejor momento para la toma de muestra es en el "valle", es decir, extrayendo la muestra justo antes de la administración de la siguiente dosis.[5]

2.c. Lo ideal es realizar la monitorización de niveles plasmáticos una vez que se cumple el estado estacionario del fármaco, en este caso corresponde a 7 – 10 días, para poder alcanzar una concentración estable. Sin embargo se justifica la medición de niveles plasmáticos antes de alcanzar el estado estacionario cuando se sospecha de niveles subterapéuticos o por el contrario de niveles tóxicos, en cuyos casos se sugiere monitorizar los niveles de fenitoína a los 3-4 días de iniciado el tratamiento. Si se realizara alguna modificación a la posología, se recomienda efectuar una nueva determinación a los 3-4 días desde la última medición, o bien cuando se alcance el estado estacionario.[6]

2.d. Al momento de tomar la muestra es de relevancia anotar claramente la hora de de extracción y de la administración de tratamiento, para posteriormente realizar una correcta interpretación de los resultados.[6]

3. Interpretación de los resultados de laboratorio:

3.a. Correlación síntomas de toxicidad y niveles plasmáticos de fármaco: Es importante considerar que aunque el rango de referencia es entre 10 y 20 mg / ml, aproximadamente la mitad de las convulsiones de los pacientes son controlados a valores más bajos y más altos que el rango terapéutico. Por otro lado existe una relación entre ciertos síntomas de toxicidad y las concentraciones séricas de fenitoína [7], las cuales se presentan en la tabla 1:

TABLA 1. Correlación entre síntomas de toxicidad y niveles plasmáticos de fenitoína.[7]

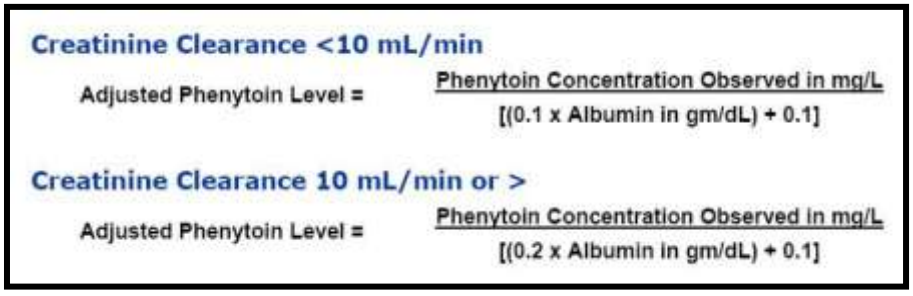
NIVEL PLASMÁTICO DE FENITOÍNA (ug/ml)	SÍNTOMAS
10 - 20	Rango terapéutico normal
20 - 30	Visión borrosa y nistagmo
30 - 40	Ataxia e inestabilidad de la marcha
> 40	Letargia

3.b. Albúmina y fenitoína:

La fenitoína tiene un elevado porcentaje de unión con la albúmina sérica (90%). Esta unión se puede ver alterada en situaciones de uremia elevada, falla renal, hipercolesterolemia e hiperlipidemias mixtas, y otras donde se modifiquen los sitios de unión de la fenitoína a la albúmina o se produzca un desplazamiento en relación a la unión a la albúmina, como ocurre por la presencia de otros fármacos tales como salicilatos, ácido valproico, fenilbutazona y sulfonilureas.[8]

En adición, en situaciones de hipoalbuminemia, como la cirrosis hepática, el embarazo o el paciente crítico, se sugiere corregir la concentración total de fenitoína o bien determinar los niveles plasmáticos de fenitoína libre (siendo estos últimos más precisos)[10], pues estos casos se corresponden con una mayor proporción de la fenitoína farmacológicamente activa.[8]

Para la normalización de la concentración total, se utiliza la fórmula de Sheiner-Tozer [9]:



Otras consideraciones:

4.a. Al realizar una carga de fenitoína **registrar claramente** en la curva de enfermería, la **hora** en que esta se efectuó, así como también la **dosis** y **velocidad de infusión**.

4.b. **Registrar** con exactitud la **hora, dosis** y **vía administración** de la terapia de mantención.

4.c . En lo posible, **solicitar niveles de albúmina** el mismo día que se tome la muestra para la medición de niveles plasmáticos de fenitoína.

REFERENCIAS

1. Phenytoin. En: Medscape (en línea). Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug/dilantin-phenytek-phenytoin-343019>. (Referido el 30 de Abril, 2012)

2. Epamin (Fenitoína). En: Medicamentos plm (en línea). Disponible en: <http://www.medicamentosplm.com/productos/epamin_capsulas.htm>. (Referido el 02 de Mayo, 2012)

3. Fenitoína sódica. En: COHAN (en línea). Disponible: <http://www.cohan.org.co/content/43/proveedores/3/KARDEX209/productos/10428/fichatec1319771569354.pdf>. (Referido 15 de Mayo, 2013)

4. Von Winckelmann S, Spriet I, Willems L.2008.Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. Pharmacotherapy. Nov;28(11):1391-400.

5. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Área del medicamenteo. Servicio de Farmacia. BIM 2° Trimestre. 2007. Disponible en: <http://www.chospab.es/area_medica/farmacia_hospitalaria/boletines/boletin2trimestre2007.pdf>. (Referido el 11 de Mayo, 2013)

6. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo M, Farre M, García B, Marqués R, Mas P, Porta B, Outeda, Soy D. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Farm Hosp. 2011;35(6):326-339.

7. Monitorización de las concentraciones séricas de fenitoína libre en pacientes críticos previo tratamiento de las muestras en la fase preanalítica. Disponible en: <http://www.enferaclinic.org/premios/PrVACUETTE/PPeniscola/MONITORIZACION%20DE%20LAS%20CONCENTRACIONES%20SERICAS%20DE%20FENITOINA.pdf> (Referido el 9 de Mayo, 2013)

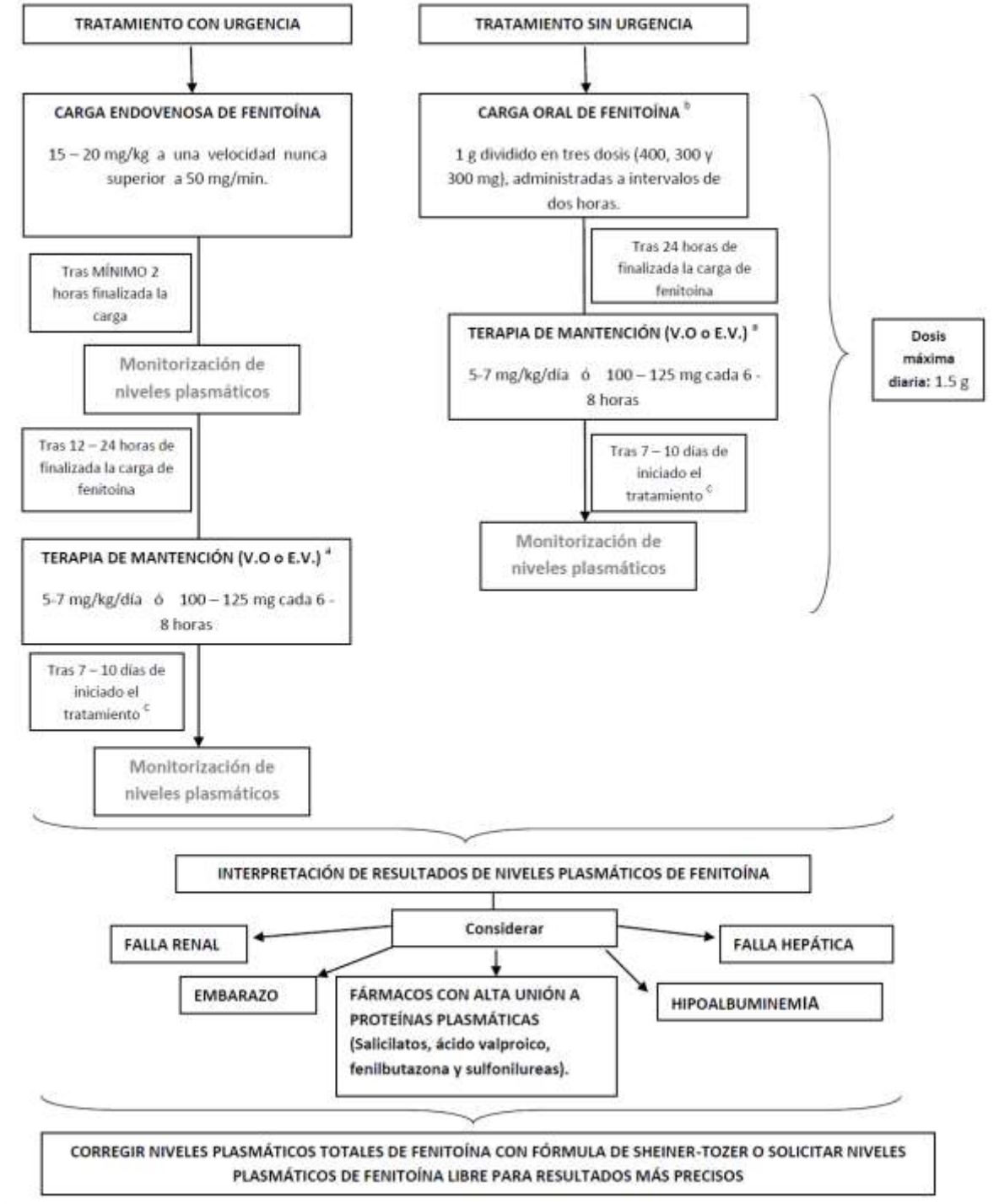
8. Hermida J, Montero C, Tutor JC. 2003. Clinical significance of correcting the serum level of phenytoin according to the albuminaemia in hospitalized patients and outpatients. Rev Neurol. ;37 (10):909-12 .

9. Dager W, Inciardi J, Howe T. 1995. Estimating phenytoin concentrations by the Sheiner-Tozer method in adults with pronounced hypoalbuminemia. Ann Pharmacother. Jul-Aug;29(7-8):667-70.

10. Burt M, Anderson DC, Kloss J, Apple FS. 2000. Evidence-based implementation of free phenytoin therapeutic drug monitoring. Clin Chem. Aug;46(8 Pt 1):1132-5.

ANEXOS

1. GUÍA DE MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS Y ADMINISTRACIÓN DE FENITOÍNA



[a] Se recomienda pasar a vía oral 12-24 horas tras la dosis de carga, o en su defecto tan pronto como sea posible.
[b] Contraindicado en pacientes con falla hepática o renal.
[c] Si se sospecha de niveles subterapéuticos o tóxicos: monitorizar niveles tras 3 – 4 días de iniciado el tratamiento.