



FACULTAD DE FARMACIA  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

**“ESTUDIO DE PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS  
Y CUANTIFICACIÓN DE SUS EFECTOS CLÍNICOS EN LA UNIDAD DE PACIENTE  
CRÍTICO DE UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD”**

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

**JOCELYN KARINA OTTO BECKER**

Director de Internado: Prof. QF. Patricia Acuña Johnson (MSc)

Co-director de Internado: QF. Francisco Álvarez Román

2018

## RESUMEN

Con el fin de determinar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en la Unidad de Paciente Crítico (UPC) del hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se realizó farmacovigilancia intensiva de los pacientes durante un período de cuatro meses. Los antecedentes de los pacientes con RAM se registraron en una ficha elaborada a partir de formularios de notificación elaborados por organismos nacionales e internacionales. La causalidad de las RAM se determinó mediante la aplicación de Algoritmo de Naranjo. Se incluyó a 330 pacientes, de los cuales 83 presentaron 149 RAM (prevalencia del 25,2% del total de pacientes). Las RAM se presentaron más en pacientes de género masculino (53%) y de edad mayor a 65 años (47%). De los pacientes con RAM, 51 (61,4%) tenían además hipertensión arterial y 30 (36,2%) diabetes mellitus tipo 2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hiperglicemia (16,1%), hipercloremia (15,4%) y delirium (11,4%). Los sistemas más afectados fueron el renal (24,8%), endocrino (24,2%) y nervioso (13,4%). Los grupos farmacológicos que más RAM causaron fueron los de sangre (25,6%), tracto alimentario y metabolismo (20,5%) y sistema nervioso (18%). El fármaco mayormente asociado a la producción de RAM fue el fentanilo (10,7%). Un 51,7% de las reacciones se clasificó como probable, un 72,5% de gravedad moderada, en 42,9% se administró tratamiento al paciente y en 71,1% hubo recuperación sin secuelas. Los resultados de este estudio muestran la importancia del trabajo conjunto de quienes forman parte del equipo de salud en la prevención, detección, notificación oportuna y tratamiento de las RAM.

## **STUDY OF PREVALENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS AND QUANTIFICATION OF ITS CLINICAL EFFECTS IN THE CRITICAL PATIENT UNIT OF A HIGH COMPLEXITY HOSPITAL**

In order to determine the prevalence of adverse drug reactions (ADR) in the Critical Patient Unit (CPU) of the Dr. Gustavo Fricke Hospital in Viña del Mar, an observational, descriptive, longitudinal and prospective study was conducted. Intensive pharmacovigilance of the patients was performed over a period of four months. The background of patients with ADR was recorded in a file prepared from notification forms prepared by national and international organizations. The causality of ADR was determined by the application of Naranjo Algorithm. A total of 330 patients were included, of which 83 presented 149 ADR (prevalence of 25,2% over the total number of patients). ADRs were more frequent in male patients (53%) and older than 65 years (47%). Of the patients with ADR, 51 (61,4%) also had arterial hypertension and 30 (36,2%) diabetes mellitus type 2. The most frequent clinical manifestations were hyperglycemia (16,1%), hyperchloremia (15,4%) and delirium (11,4%). The most affected systems were renal (24,8%), endocrine (24,2%) and nervous (13,4%). The pharmacological groups that caused more ADR were blood (25,6%), alimentary tract and metabolism (20,5%) and nervous system (18%). The drug mostly associated with the production of ADR was fentanyl (10,7%). A 51,7% of the reactions were classified as probable, 72,5% of moderate severity, in 42,9% a treatment was administered to the patient and in 71,1% there was recovery without sequelae. The results of this study show the importance of the joint work of those who are part of the health team in the prevention, detection, timely notification and treatment of ADRs.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
Relación de causalidad entre medicamentos y reacción adversa: algoritmos de decisión .....	7
Farmacovigilancia en Chile y en el mundo .....	10
Farmacovigilancia hospitalaria .....	11
Costo de las reacciones adversas a medicamentos .....	16
Importancia y proyección del estudio .....	17
OBJETIVOS .....	19
PACIENTES Y MÉTODOS .....	20
Metodología .....	20
Pacientes .....	20
Procedimiento .....	21
Etapa 1: recolección de datos .....	21
Etapa 2: tratamiento de datos y posterior análisis e interpretación de los resultados ..	23
Consideraciones especiales .....	25
Codificación de la información personal de los pacientes para su anonimización .....	25
Consideraciones en el llenado de la Ficha de Registro de sospechas de RAM .....	26
RESULTADOS .....	39
<i>Delirium tremens</i> en el paciente crítico .....	39
DISCUSIÓN .....	40

Reacciones adversas endocrinológicas .....	43
Reacciones adversas hematológicas .....	44
Reacciones adversas del sistema nervioso .....	46
Reacciones adversas renales .....	47
Reacciones adversas cardiovasculares .....	49
Reacciones adversas gastrointestinales .....	50
Reacciones adversas dermatológicas .....	51
Reacciones adversas hepáticas .....	51
Otras reacciones adversas no clasificables .....	52
Reacciones adversas de menor frecuencia de aparición .....	54
CONCLUSIONES .....	62
ANEXOS .....	63
Anexo 1. Acta 022/2017 de aprobación del proyecto por parte del CBI .....	63
Anexo 2. Formulario de Consentimiento Informado .....	65
Anexo 3. Convenio de confidencialidad .....	67
Anexo 4. Ficha de Registro de sospechas de RAM .....	68
Anexo 5. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM .....	69
BIBLIOGRAFÍA .....	70

## INTRODUCCIÓN

La Unidad de Paciente Crítico (UPC) es uno de los nodos centrales en los hospitales modernos. Es aquí donde convergen la estructura física, el equipamiento técnico y el personal de salud especializado para ofrecer asistencia multidisciplinaria, inmediata y continua<sup>1</sup> a los pacientes con cuadros críticos cuyas necesidades clínicas superan los recursos humanos que pueden ser proporcionados con seguridad en las salas generales<sup>2</sup>.

Una de las tareas más complejas del proceso asistencial que se lleva a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos es la prescripción de medicamentos, tanto por su potencial iatrogénico como por su impacto económico<sup>3</sup>. Debido a la presencia de manera frecuente de una disfunción múltiple de órganos en la mayoría de los pacientes ingresados en esta Unidad, las acciones farmacológicas de los medicamentos en los pacientes críticos son diferentes a las identificadas en la población normal. Esto se debe fundamentalmente a que los parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad (Bd), la unión a proteínas plasmáticas (UP), el volumen de distribución (Vd), el metabolismo, el tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2elim}$ ), la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) y el Clearance (Cl) se ven en general alterados en el escenario del paciente crítico<sup>4-5</sup>. Es por esto que, además de causar del 3 al 5% de todas las admisiones hospitalarias<sup>6-7-8</sup>, los efectos adversos han sido descritos con una incidencia global que puede ir desde 6,1% hasta 18,1% en pacientes hospitalizados<sup>9</sup>, prolongando además la estancia del 20% de éstos<sup>10</sup> y haciendo en muchos casos necesaria la utilización de politerapia con el consecuente riesgo de más interacciones medicamentosas, lo cual aumenta notoriamente el riesgo tanto de eventos adversos como de reacciones adversas a medicamentos<sup>11-12</sup>, pudiéndose dar estas últimas incluso a dosis habituales<sup>13</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema clínico frecuente en el ámbito hospitalario. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las define como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”<sup>14</sup>. Las RAM son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características fisicoquímicas, farmacocinéticas, asociación a otro fármaco, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), otras por las características del individuo (edad, género, estado inmunológico, predisposición genética y hábitos tóxicos) y en otras, ambas variables, tanto en el paciente como en los medicamentos, son importantes<sup>15-16</sup>.

Las RAM pueden ser variadas y de gran impacto en la salud pública. En los Estados Unidos de Norteamérica representan entre la cuarta a sexta mayor causa de muerte<sup>17-18</sup> aun cuando existe evidencia que el 62,3% de ellas son potencialmente prevenibles<sup>19</sup> si se implementan programas continuos de farmacovigilancia institucional<sup>20</sup>, los que bien planificados y establecidos aumentan la calidad asistencial entregada, reducen la estancia hospitalaria y disminuyen la tasa de mortalidad en los pacientes hospitalizados<sup>21-22</sup>. A su vez, dado el impacto negativo de las RAM en el bienestar de los pacientes, los recursos adicionales que se emplean en estancia adicional, medicamentos, personal, exámenes clínicos, procedimientos quirúrgicos, traslados a otras unidades u hospitales e insumos utilizados para el tratamiento de las RAM detectadas y sus consecuencias, generan pérdidas económicas significativas para cualquier recinto hospitalario<sup>23-24</sup>.

<sup>25</sup>. Un estudio del año 2013 estimó que el costo de las RAM en Estados Unidos de América llega a

los 30.100 millones de dólares anuales<sup>26</sup>, costo que se podría minimizar si se considera que parte importante de éstas se puede evitar<sup>27</sup>.

Un programa de farmacovigilancia permanente es una estrategia fundamental para detectar y prevenir las RAM de manera efectiva e influir positivamente en la calidad de la atención al paciente<sup>28</sup>. La contribución de profesionales químicos farmacéuticos en la notificación voluntaria de RAM promueve un mayor número de notificaciones de ellas, llegando en algunos casos a ser responsables del 40% de los reportes generados anualmente<sup>29-30</sup>, significando esta actividad un beneficio clínico para el paciente<sup>31-32</sup>, y a largo plazo, generando una reducción de los costos del tratamiento<sup>33-34</sup>. Es por ello que en el ámbito hospitalario, hoy en día aparece como fundamental contar con un químico farmacéutico clínico tanto en las Unidades de Pacientes Críticos como en otras unidades hospitalarias, tal como lo señalan las guías de consenso de múltiples sociedades internacionales. La presencia de estos profesionales permite establecer alertas permanentes en la dosis de medicamentos, interacciones y efectos adversos potenciales y observados en los pacientes<sup>35</sup>, además de ser el profesional más indicado y que más puede aportar al realizar estudios de detección y caracterización de las reacciones adversas que ocurren a diario en la práctica clínica<sup>36</sup>.

Los primeros estudios de monitorización hospitalaria de detección de RAM datan de los años '60, siendo Hurwitz<sup>37-38-39</sup> uno de sus pioneros, mostrando cifras de ingresos hospitalarios por esta causa de 2,9%, y en el caso de los individuos ingresados 9,3%.

En 1966 se inició el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*<sup>40</sup>, un programa piloto de seguimiento y detección de reacciones adversas en pacientes hospitalizados el cual se realizó primero en Estados Unidos de Norteamérica y posteriormente fue exportado a numerosos países,

y dentro del cual se llevó a cabo una monitorización intensiva de reacciones adversas en el ámbito hospitalario. De esta manera se incrementó el conocimiento de los efectos adversos de los fármacos y, como consecuencia, aparecieron numerosas publicaciones de gran interés<sup>41</sup>.

En la actualidad el seguimiento y detección de RAM, denominado Farmacovigilancia, es una práctica de gran relevancia en la atención terciaria de numerosos países, siendo de utilidad en la prevención de los riesgos de los medicamentos en los seres humanos y en la disminución de los costos económicos asociados a los efectos adversos no esperados. La OMS la define 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”<sup>42</sup>. Esta práctica se considera necesaria debido a la existencia de variables propias de cada país que determinan diferencias en las manifestaciones de las RAM. La genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos de fabricación local, el uso de medicamentos no ortodoxos, como plantas medicinales que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos, justifican también las actividades de farmacovigilancia<sup>43</sup>.

Son varios los sistemas y métodos empleados en farmacovigilancia. Todos ellos presentan ventajas e inconvenientes que determinarán su elección según el tipo de investigación o estudio a realizar<sup>44</sup>:

- **Sistema de notificaciones espontáneas:** también denominado de la tarjeta amarilla<sup>45-46</sup>, es reconocido por la OMS como el método primario de farmacovigilancia, siendo todavía la principal fuente de información en esta práctica<sup>47</sup>. Es un método pasivo basado en la identificación y detección de las sospechas de RAM por parte de los profesionales de la

salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Se caracteriza por ser sencillo, rápido y económico, dejando al libre arbitrio del profesional sanitario la comunicación de un acontecimiento clínico que en su opinión se podría deber a una RAM. La principal limitación de este método es la subnotificación, siendo su mayor consecuencia la disminución de la sensibilidad. Además, presenta difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada o de gravedad moderada y leve<sup>48</sup>, y la tasa de notificación no es constante, dependiendo en gran medida de la motivación de los médicos<sup>49</sup> y de los demás profesionales de la salud.

- **Sistema de Farmacovigilancia Intensiva:** es un sistema de farmacovigilancia activa fundamentado en la recolección de datos clínicos de forma metódica, sistemática y detallada, con lo cual se consigue información más completa y precisa que con los métodos de notificación voluntaria. Tiene la particularidad de fijar *a priori* objetivos consistentes en estudiar una determinada población, recogiendo todos los acontecimientos que suceden, aunque aparentemente no estén directamente relacionados con medicamentos<sup>50</sup>. Su finalidad es detectar las RAM de manera temprana y se clasifican en:
  - **Sistemas centrados en el paciente:** consisten en la monitorización intensiva de un grupo seleccionado de pacientes hospitalizados, incluyendo a quienes son ingresados en el medio hospitalario independientemente del motivo. Se controlan todos los fármacos que reciben durante un periodo determinado teniendo en cuenta también los fármacos consumidos previamente.

- **Sistemas centrados en el medicamento:** se realiza con medicamentos que presentan menos de 5 años de introducción en el mercado, o aquellos que motiven su vigilancia por una razón determinada<sup>51</sup>.
- **Estudios epidemiológicos:** se realizan post comercialización con el fin de establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento. Pueden ser estudios de cohorte o de casos–control<sup>52</sup>.

El sistema de notificación espontánea a pesar de presentar importantes limitaciones, ha contribuido de manera importante a la detección de RAM, siendo ejemplos de ello la relación entre halotano y hepatitis o entre piroxicam e insuficiencia cardíaca<sup>53</sup>. Sin embargo, los últimos avances en farmacovigilancia hospitalaria se orientan a la implementación de sistemas de farmacovigilancia activa<sup>54</sup> en los que el farmacéutico u otros profesionales capacitados utilizan estrategias sistemáticas diseñadas para anticipar la aparición de posibles riesgos para el paciente, lo cual debido a su mayor sensibilidad para identificar, confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos, ha demostrado aumentar la detección de RAM en alrededor de 20 veces con respecto al sistema de notificación espontánea, pudiendo llegar a evidenciar una subnotificación de hasta un 93,5%<sup>55</sup>.

En suma, el éxito o fracaso de cualquier actividad de FV depende de la notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

### *Relación de causalidad entre medicamentos y reacción adversa: algoritmos de decisión*

Establecer una relación causal entre el medicamento y el efecto adverso de forma consistente y reproducible requiere, incluso en los casos más sencillos, asimilar gran cantidad de información procedente de fuentes diversas y frecuentemente interrelacionadas. A menudo, es difícil discernir si una reacción determinada es consecuencia de la administración de un medicamento o del propio estado clínico del paciente, que estando en situación crítica puede recibir varios medicamentos simultáneamente o sufrir varias enfermedades concomitantes<sup>56</sup>. Esta tarea se puede simplificar utilizando un método sistemático de evaluación de la farmacoterapia, en el contexto de la situación clínica del paciente, para garantizar la eficiencia y calidad de dicha evaluación<sup>57</sup>.

Karch y Lasagna criticaron los estudios de RAM por su falta de uniformidad en la terminología utilizada, los criterios de evaluación, la confusión entre el episodio en cuestión y la enfermedad subyacente del paciente, las complicaciones de la polifarmacia, la subjetividad de los síntomas o la falta de controles adecuados, entre otros aspectos. Además, destacaron la dificultad de establecer una relación de causa–efecto clara y sólida entre el fármaco y la reacción adversa<sup>58</sup>. Es por este motivo que en 1977 propusieron un método sistemático y normalizado (algoritmo) para la adscripción de un efecto adverso a un fármaco concreto (imputabilidad)<sup>59</sup>. Este algoritmo establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en cinco categorías de causalidad (definitiva, probable, posible, condicionado e improbable), valorando 5 criterios:

- *Cronología* entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
- *Criterio bibliográfico* (efecto conocido o no).

- Evolución tras la *retirada* del medicamento.
- Efecto de la *re-administración*
- Existencia de *causa alternativa* o explicación *no iatrogénica*

A partir del desarrollo del algoritmo de Karch y Lasagna se han desarrollado diversos algoritmos, como por ejemplo el de Kramer<sup>60-61</sup> de 1979, Naranjo<sup>62</sup> de 1981, Jones<sup>63</sup> de 1982 (método de FDA), Begaud<sup>64</sup> de 1984 (método francés), Aronson<sup>65</sup> de 2003 (DoTS) o el de Arimone<sup>66</sup> de 2006, entre otros, existiendo hasta la fecha más de 20 métodos diferentes para valorar y determinar la causa efecto de un medicamento o vacuna. De manera adicional, se han desarrollado otros algoritmos para situaciones específicas y en especial para reacciones adversas de hepatotoxicidad, como el método Striker<sup>67</sup> de 1992, el CIOMS/RUCAM<sup>68</sup> de 1993 o el de María y Victorino<sup>69</sup> de 1998.

Debido a problemas de reproducibilidad y validez, ningún método ha sido universalmente aceptado, ya que cada uno adopta diferentes categorías de causalidad que son evaluadas utilizando diferentes criterios. En la actualidad, uno de los más usados es el algoritmo de Naranjo y col<sup>70</sup> debido a su fácil aplicabilidad y su buena correlación con otros métodos más complejos<sup>71</sup>, siendo además aceptado a nivel internacional<sup>72</sup>. Este algoritmo utiliza diez preguntas basadas en los mismos criterios valorados por el algoritmo de Karch y Lasagna y la suma de los puntajes asignados a cada respuesta se corresponde con el grado de causalidad entre la administración del medicamento y la RAM detectada, clasificándose como segura, probable, posible o improbable de acuerdo con las siguientes definiciones<sup>73</sup>:

- **Reacción segura:** episodio clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento; no puede ser explicado por la presencia

de alguna enfermedad concurrente ni por otros fármacos. La retirada del fármaco debe mejorar la clínica u ocasionar la normalización/mejoría de las pruebas de laboratorio. El episodio debe ser definitivo al aparecer tras la reexposición al fármaco.

- **Reacción probable:** episodio clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que no puede ser atribuido a la presencia de una causa alternativa ni a otros fármacos; al retirar el medicamento responsable, se presenta una respuesta clínica razonable. No requiere tener información sobre re exposición.
- **Reacción posible:** episodio clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal en relación con la administración del fármaco, pero que puede ser explicado también por alguna enfermedad concurrente o por otros medicamentos. La información acerca de la retirada del fármaco puede faltar o no estar clara.
- **Reacción improbable:** episodio clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del fármaco; además, puede ser explicado por alguna enfermedad concurrente o por otros medicamentos.

La utilización de escalas validadas como la anteriormente mencionada, permite respaldar los datos obtenidos y entregar nuevas evidencias para manejar de mejor manera y con mayor seguridad la farmacoterapia de los pacientes en la práctica clínica.

### *Farmacovigilancia en Chile y en el mundo*

En los años 70 la OMS emitió los primeros documentos indicando que en los países se debían crear sistemas de recolección de información con respecto a las RAM<sup>74-75</sup>. Este fue el punto de partida para la aparición de los denominados sistemas nacionales de farmacovigilancia vinculados con el centro colaborativo para el Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS<sup>76-77</sup>. En la actualidad 127 países, incluido Chile, son miembros de este programa y 28 se encuentran en las primeras etapas del establecimiento de sistemas de farmacovigilancia, preparándose para ser miembros en pleno derecho<sup>78</sup>.

Si bien en América Latina y el Caribe las actividades de farmacovigilancia son relativamente recientes<sup>79</sup>, en Chile han existido desde el año 1972<sup>80</sup>, iniciando como sistema nacional en 1995 con un proyecto piloto que dio origen al *Programa Nacional de Farmacovigilancia*, en el cual participaron cinco hospitales de Santiago. Desde 1996 este programa forma parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, y desde entonces se ha trabajado de manera permanente en el monitoreo del perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas a través de la gestión de las notificaciones de sospechas de RAM y los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacuna e Inmunización (ESAVI), y en la publicación de notas informativas, boletines y capacitaciones en FV (charlas, talleres, seminarios y cursos), entre otras actividades<sup>81</sup>. En 1998 se inició la extensión del programa a provincias, y desde entonces ha habido un lento pero sostenido aumento en el número de reportes, lo que es concordante con la experiencia internacional que indica que una vez implementados los Programas Nacionales, transcurre un plazo de alrededor de 10 años para obtener un nivel de reportes significativo. Por ello, es necesario un trabajo incesante

de difusión y motivación de los profesionales de la salud para la incorporación de la notificación de reacciones adversas a medicamentos en la práctica diaria<sup>82</sup>.

### *Farmacovigilancia hospitalaria*

Corresponde al conjunto de procedimientos integrados en las funciones propias del hospital destinado a la detección, registro, notificación y evaluación de las reacciones adversas que se presentan en los pacientes asistidos en el hospital, con el objetivo último de prevenirlas y tener un mejor cuidado del paciente<sup>83</sup>.

El fin de establecer un Programa de FV Hospitalaria es el de procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos y, por lo tanto, sus objetivos fundamentales son<sup>84</sup>:

- Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAM y prioritariamente de aquellas que revistan mayor gravedad. En este sentido, es necesario prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos en la terapéutica, para ampliar la información disponible de su relación eficacia/seguridad.
- Describir las nuevas RAM que se pueden detectar y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- Confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento.
- Establecer la incidencia de las RAM, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAM, tales como edad y género del paciente, polifarmacia y comorbilidades. Actualmente existe un interés

creciente por el estudio de los factores genéticos que pueden influir en la aparición de RAM.

- Impulsar la formación e información en materia de RAM, dirigidas a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades se han de extender también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las reacciones adversas, porque el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en este aspecto la automedicación, puede influir en la aparición de reacciones adversas.
- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAM, que es el objetivo al que van encaminados todos los anteriores.

Debido a que actualmente el cumplimiento de estos objetivos depende en gran medida de los reportes elaborados por profesionales con diferente formación, se han descrito diversas escalas validadas y estandarizado términos y procedimientos con el fin de unificar criterios en torno a la información recolectada, para así asegurar la veracidad y consistencia de los datos recopilados. Quizás uno de los indicadores más difíciles de consensuar es la significancia clínica de la intervención realizada. Este es un concepto complejo que puede tener varias acepciones dependiendo del contexto dentro del cual sea utilizado y objetivos clínicos diferentes dependiendo de la perspectiva desde la cual se juzgue (condición del paciente, contexto clínico, investigador, industria farmacéutica, agencias reguladoras o autoridades)<sup>85</sup>. Sin embargo, en estudios de prevalencia de RAM alude a la importancia de los efectos de una intervención, tomando en cuenta si esta provoca una diferencia real, genuina, tangible, práctica y pertinente a la vida diaria de los sujetos sometidos a tratamiento o en la de sujetos que interactúan con aquellos<sup>86</sup>. La significancia clínica de un fenómeno va más allá de cálculos aritméticos y está

determinada por el juicio clínico<sup>87</sup>, el cual a pesar de tener un cierto componente subjetivo y de no existir consenso de los criterios a seguir para su establecimiento, resulta fundamental a la hora de diseñar un estudio e interpretar sus resultados<sup>88</sup>.

Es importante destacar la gran responsabilidad clínica del químico farmacéutico en el campo de la farmacovigilancia hospitalaria, tanto en la detección temprana de las reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relativos al uso de fármacos como en el control de la eficacia de los mismos. Este profesional, al ser el especialista en medicamentos, desempeña un papel central como fuente de información y evaluador crítico en lo relativo a éstos, siendo sus conocimientos de vital importancia para la aplicación del perfil de seguridad de un medicamento a las necesidades particulares de un paciente<sup>89</sup>. Si bien existe una vasta literatura científica que describe las mejoras de salud debidas a las intervenciones farmacéuticas, hasta hace algún tiempo la mayoría de los autores utilizaba clasificaciones propias para establecer el impacto de estas intervenciones en salud. Abordando la falta de un método estandarizado, en 1999 Overhage y col.<sup>90</sup> construyeron y validaron dos escalas para evaluar tanto el impacto clínico como la relevancia clínica de las intervenciones realizadas por el químico farmacéutico y aceptadas por el equipo de salud, abarcando dos dimensiones: la gravedad del error de prescripción, según la clasificación de Folli y col.<sup>91</sup> y el valor del servicio del farmacéutico, basado en la clasificación de Hatoum y col.<sup>92</sup>. Ambas escalas se detallan a continuación.

**Determinación del Impacto Clínico:** el impacto de las intervenciones que sean realizadas por el Químico Farmacéutico en la UPC y aceptadas por los profesionales a cargo del paciente se pueden medir mediante la escala de Overhage, la cual las clasifica en<sup>93</sup>:

- **Extremadamente significativa:** la recomendación resuelve una situación que potencialmente generaría consecuencias extremadamente serias, o una situación que amenaza la vida del paciente.
- **Muy significativa:** la recomendación evita un daño real o potencial en un órgano vital. La recomendación evita evento adverso serio derivado de una interacción farmacológica o contraindicación de uso.
- **Significativa:** la recomendación lleva a un mejor cuidado del paciente, incluyendo mejor calidad de vida y cumplimiento de prácticas estándar, entendiendo como estas prácticas o guías institucionales avaladas por la literatura científica.
- **Algo significativa:** el beneficio del paciente es neutral, dependiendo del criterio médico, a diferencia de las significativas en la que la práctica estandarizada, está reconocida científicamente. Intervenciones en las que se precisa más información o clarificación del médico, enfermera u otro profesional de la salud para poder validar una orden médica.
- **No significativa:** sólo informativas o recomendaciones generales, no individualizadas por paciente.
- **Perjudicial:** la recomendación del fármaco puede perjudicar la salud del paciente.

**Determinación de la Relevancia Clínica:** se puede evaluar mediante la clasificación de Overhage modificada, que evalúa la relevancia clínica según el tipo de error evitado<sup>94</sup>:

- **Potencialmente letal:** el error tiene un elevado potencial para producir efectos adversos que amenazan la vida del paciente; dosis demasiado baja en un medicamento que potencialmente salva la vida para la enfermedad que se está tratando; dosis 10 veces superiores a la normal en medicamentos de estrecho margen terapéutico.

- **Serio:** la vía de administración puede llevar a una toxicidad severa; dosis demasiado baja de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seria en una situación de estrés agudo; dosis de 4 a 10 veces superiores a la normal en fármacos de estrecho margen terapéutico; dosis que puede conducir a concentraciones potencialmente tóxicas; medicamento que puede exacerbar la situación del paciente, en relación con efectos adversos o contraindicaciones; errores en el deletreo del medicamento o confusión en el medicamento que precisa el paciente y que pueden llevar a un error de dispensación. Alergias documentadas a un fármaco; dosis 10 veces superiores en medicamentos de rango terapéutico normal; omisión de un pre-test en medicamentos que potencialmente produzcan hipersensibilidad.
- **Significativo:** dosis de 1,5 a 10 veces superiores a la normal en medicamentos de margen terapéutico normal; dosis de 1,5 a 4 veces superiores a la normal en medicamentos de estrecho margen terapéutico; dosis demasiado baja para la condición del paciente; intervalo posológico inapropiado; omisión de un medicamento en la orden médica, medicación sin indicación; reacciones adversas relacionadas con precauciones o contraindicaciones.
- **Menor:** información incompleta en la orden médica; forma farmacéutica inapropiada o no disponible; medicamentos no incluidos en guía; no cumplimiento con política del hospital; ilegible, ambigua o abreviación no estandarizada; terapia secuencial.
- **Ausencia de error:** clarificación de la orden médica; ahorros económicos.

Los estudios de farmacovigilancia hospitalaria ofrecen importantes ventajas, como obtener una información completa y con menor probabilidad de errores y omisiones sobre los medicamentos administrados al paciente. Se puede hacer un seguimiento casi continuo, por ejemplo, con visitas

diarias a los pacientes ingresados, con el fin de anotar todos los acontecimientos clínicos que ocurren. Se ha demostrado que la monitorización de RAM disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria, lo que a su vez mejora el cuidado individual del paciente.

En Chile, es necesario realizar diversas acciones a nivel nacional para que la farmacovigilancia hospitalaria alcance sus objetivos<sup>95</sup>, ya que si bien la notificación espontánea sigue siendo la piedra angular de dicha práctica en el entorno reglamentario y es indispensable para la detección de señales, la necesidad de una vigilancia más activa, permanente y participativa se ve cada vez más clara<sup>96-97</sup>. Actualmente, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) dispone de un sistema de notificación en línea de sospechas de RAM (conocido como Red-RAM) en el que participan diversos centros asistenciales de todo el país, destinado a facilitar el proceso de notificación a los profesionales de la salud que se desempeñan en instituciones y a la vez, constituir un sistema de registro local de las reacciones adversas notificadas, con lo que se busca favorecer la gestión local de las notificaciones y la comunicación con el Centro Nacional de Farmacovigilancia<sup>98</sup>. Durante el año 2014 se inició la fase de implementación de este sistema de notificación en línea en toda la red de centros asistenciales, alcanzando en abril de 2015 un total de 170 centros tanto públicos como privados con acceso al sistema, número que posteriormente se ha seguido incrementando<sup>99</sup>.

#### *Costo de las reacciones adversas a medicamentos*

Si bien en este trabajo no se determinaron los costos asociados a las RAM detectadas en el hospital, no se puede desconocer que las sospechas de RAM en los recintos asistenciales constituyen en la actualidad una patología emergente de elevada repercusión asistencial y económica<sup>100</sup>. Al día de hoy, siguen existiendo pocos estudios evaluando su impacto en los costes

sanitarios, además de ser muy heterogéneos y presentar limitaciones metodológicas. Vallano Ferraz et al., en el año 2012, realizaron una revisión sistemática en la que se incluyen 16 estudios de costes de las RAM<sup>101</sup>, cuyos resultados revelan una mediana de costes adicionales atribuibles a una RAM de 3.332 dólares, con un intervalo de 2.262 a 5.456 dólares, evidenciando además una mediana de 3,5 días adicionales de estancia hospitalaria para los pacientes que presentan una RAM.

#### *Importancia y proyección del estudio*

El principal propósito de un sistema de notificación de reacciones adversas es aprender de la experiencia, ya que es la respuesta a las notificaciones la que conduce a los cambios y no la notificación por sí misma. El motivo por el cual los estudios de farmacovigilancia hospitalaria cobran hoy gran importancia se debe a que la generación de respuestas concretas y visibles beneficia de manera clara y directa al paciente y, a la vez, permite obtener resultados terapéuticos favorables al motivar la notificación de las RAM por parte de los equipos de salud y las instituciones. Dichas notificaciones conducen de distintas formas a aprender y en consecuencia mejorar la seguridad, generando alertas, diseminando la experiencia, analizando las tendencias de riesgos y finalmente mejorando el funcionamiento de los sistemas<sup>102</sup>.

Es por esto que en el panorama actual de la farmacovigilancia hospitalaria resulta fundamental que las instituciones estructuren e implementen programas en los cuales se incorpore al químico farmacéutico clínico de manera permanente e integrada al equipo médico, con el fin de promover una farmacoterapia racional, segura y eficiente<sup>103</sup>, lo cual redundaría en una atención de mayor calidad, la disminución del riesgo para el paciente<sup>104</sup> y en la optimización de los recursos.

Actualmente en Chile, pese a los avances obtenidos en relación a este tema, la revisión de la literatura nacional no registra publicaciones enmarcadas en el ámbito de la farmacovigilancia hospitalaria que evalúen la prevalencia de las RAM y sus efectos clínicos en las Unidades de Pacientes Críticos, lo que constituye un problema de salud desconocido y no de menor importancia debido a las altas probabilidades que tienen estos pacientes de presentar RAM. De acuerdo a lo señalado, el presente estudio pretende ser un punto de partida para futuras investigaciones que busquen documentar tanto la prevalencia de RAM como la importancia que pueden llegar a tener las intervenciones realizadas por el químico farmacéutico clínico con respecto al uso seguro y eficiente de los medicamentos en las unidades de pacientes críticos y de cuidados intensivos. Es de gran relevancia que en Chile se evidencien los avances en este campo de estudio, ya que la mayoría de las publicaciones se han realizado en los Estados Unidos o en países europeos<sup>105-106-107-108</sup>. Últimamente han aparecido algunas en países latinoamericanos con heterogeneidad y variabilidad en la metodología, lo que no permite extrapolar sus resultados a todas las poblaciones<sup>109</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke y cuantificar sus efectos.

### **Objetivos específicos**

1. Registrar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos detectadas y notificadas por el equipo de salud de la Unidad de Paciente Crítico del hospital.
2. Cuantificar y caracterizar los efectos clínicos de las reacciones adversas registradas mediante el cálculo de indicadores según la información recopilada en la Unidad de Paciente Crítico del hospital.
3. Determinar el impacto clínico y la relevancia clínica de las intervenciones realizadas por el químico farmacéutico clínico en la farmacoterapia de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **METODOLOGÍA**

La metodología se enmarca en un diseño de tipo observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo utilizando un sistema de farmacovigilancia intensiva. El estudio tuvo una duración de 4 meses (noviembre 2017 – marzo 2018) y se llevó a cabo en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke. Dicha unidad consta de 23 camas distribuidas en 3 salas (UCI-A y UCI-B, en las cuales se encuentran los pacientes más graves, y UPC intermedio, en la cual están los pacientes de gravedad intermedia).

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso (*Anexo 1*).

### **PACIENTES**

Fueron incluidos todos los pacientes hospitalizados en las 3 salas de la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke de Viña del mar durante el período de duración del estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión que se detallan a continuación:

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes admitidos en la Unidad de Paciente Crítico.
  - Pacientes con Formulario de Consentimiento Informado firmado (*Anexo 2*), a los cuales posteriormente se les entregó un Convenio de Confidencialidad (*Anexo 3*).

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes o representantes de la familia que no hayan firmado el Formulario de Consentimiento informado.

Dado que en este estudio se utilizó datos personales e información confidencial de los pacientes, estos se anonimizaron con el fin de protegerlos para que sólo fueran entendibles por el investigador. La información personal de los pacientes, sus antecedentes médicos y quirúrgicos, su farmacoterapia y los datos relacionados con las RAM en estudio fueron obtenidos a partir de su ficha clínica, de los datos disponibles en el Sistema Informático del Hospital (SIH) y de la hoja de enfermería utilizada, la cual fue revisada diariamente durante los meses de toma de datos. En algunos casos se complementó la información respecto a la condición del paciente con datos otorgados por los médicos tratantes. El seguimiento se realizó hasta el fallecimiento, traslado o alta de cada paciente desde la UPC.

## **PROCEDIMIENTO**

Este estudio constó de 2 etapas, las cuales se detallan a continuación.

### **ETAPA 1: recolección de datos**

Para la obtención y el registro de la información, y siempre con la supervisión del Químico Farmacéutico clínico co-director de este estudio, se comenzó con una revisión detallada de la historia clínica de cada paciente y posteriormente se realizó seguimiento de su farmacoterapia y evolución mediante la revisión diaria de su curva de enfermería. Cada sospecha de RAM notificada por el equipo médico (compuesto por médicos, enfermeras y químico farmacéutico) o que

constara en la curva de enfermería durante el período de recolección de datos fue registrada en la Ficha de Registro de sospechas de RAM (*Anexo 4*), la cual se elaboró en base a Formularios de Notificación de RAM elaborados por diversos organismos nacionales<sup>110-111</sup> e internacionales<sup>112</sup>.

Los exámenes clínicos de cada paciente también fueron revisados de manera continua por si se detectaba alguna alteración que sugiriera una RAM no notificada por el equipo de salud, lo cual era consultado al químico farmacéutico co-director a fin de corroborar que efectivamente podía corresponder a una RAM. De ser así esta era registrada, y de ser necesario era este profesional quien notificaba la reacción adversa al resto del equipo de salud a cargo del paciente.

Finalmente, se categorizó cada sospecha de RAM como segura, probable, posible o improbable de acuerdo con la Evaluación de Causalidad de la OMS<sup>113</sup> (*Anexo 5*). Una vez categorizadas, se excluyó del tratamiento y análisis de datos las RAM clasificadas como improbables, ya que se trata de reacciones en las que, además del fármaco sospechoso, existen otras causas que podrían explicar la reacción con mayor probabilidad que éste<sup>114</sup>.

Por lo tanto, para la recolección de datos se utilizaron los siguientes materiales:

- Ficha de Registro de sospechas de RAM.
- Fichas Clínicas de los pacientes (en las cuales constan los datos personales de los pacientes, su historia clínica, antecedentes quirúrgicos y médicos, consentimientos informados para la realización de procedimientos, protocolos utilizados en la UPC, resultados de exámenes y cultivos, informes kinesiológicos e intervenciones realizadas en el hospital entre otros documentos).
- Curva de enfermería de los pacientes.

Los datos recolectados en cada ficha se registraron y almacenaron en una base de datos creada en el programa Microsoft Excel.

## **ETAPA 2: tratamiento de los datos y posterior análisis e interpretación de los resultados**

Una vez obtenidos los datos, se procedió a evaluar cada sospecha de RAM mediante Algoritmo de Naranjo para clasificarla como segura, probable, posible o improbable, descartando estas últimas debido a su improbabilidad de haber sido causadas por el fármaco sospechoso.

Con las sospechas clasificadas como seguras, probables y posibles se completó la base de datos construida en Microsoft Excel, y posteriormente con ayuda de este mismo programa se efectuó un análisis exploratorio de los datos por medio de estadística descriptiva.

La información obtenida con los datos recolectados se detalla a continuación.

- Incidencia total de RAM en la UPC.
- Distribución de las RAM notificadas según sexo.
- Distribución de las RAM según grupo etario.
- Distribución de las RAM según causalidad.
- Distribución de las RAM según gravedad.
- Promedio de días de administración del fármaco sospechoso de causar la RAM.
- Distribución según comienzo de la RAM post administración del fármaco sospechoso.
- Distribución según duración de las RAM.
- Distribución de RAM según grupo terapéutico.
- Fármacos más frecuentemente involucrados en la aparición de RAM.

- Frecuencia de órganos/sistemas afectados según RAM.
- Distribución según intervención realizada para manejo de la RAM y su significancia clínica.
- Resultado de las RAM notificadas.
- Promedio de días de estancia hospitalaria de pacientes con y sin RAM detectadas.
- Días de estancia hospitalaria promedio en pacientes ingresados por RAM.
- Distribución según motivo de egreso de pacientes con RAM.
- Distribución según impacto clínico y según relevancia clínica de las intervenciones realizadas por el QF clínico y aceptadas por el equipo de salud.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

### Codificación de la información personal de los pacientes para su anonimización

Los datos personales de los pacientes obtenidos a partir de la Ficha de Registro de sospechas de RAM fueron codificados con el fin de mantener en secreto su identidad, tal como lo establece el acuerdo de Helsinki<sup>115</sup>. La confidencialidad de la información se resguardó reemplazando dichos datos personales por un código alfanumérico que fue utilizado para que el paciente pudiera ser identificado sólo por el investigador.

El sistema de codificación se basó en la siguiente información personal y de hospitalización, ordenada como se muestra a continuación:

- **Salas:** Cada una de las salas, UCI-A, UCI-B y UPC intermedio, se designaron con las letras “UA”, “UB” o “UP” respectivamente.
- **Cama:** Se anotaré el número real de cama, utilizando 1 dígito.

- **Edad:** Se anotó el número correspondiente a la edad real del paciente, seguido de una y.
- **Género:** Las claves serán “M” si es hombre, “F” si es mujer.
- **Peso del paciente:** Será anotado el peso estimado del paciente seguido de una letra p.

A modo de ejemplo, para tomar los datos de la paciente Jocelyn Otto Becker de 28 años de edad y sexo femenino, que se encontraba en la cama 8 de la sala UCI-B y su peso estimado era 60 kg, su codificación en la Ficha de Registro de Sospechas de Reacciones Adversas fue “**UB828yF60p**”, siendo este patrón seguro para el tratamiento, traslado y manipulación de los datos de la paciente, asegurando máxima confidencialidad.

#### **Consideraciones en el llenado de la Ficha de Registro de sospechas de RAM**

A continuación se describen los criterios no mencionados en alguna de las secciones de este trabajo, con los cuales se respondió a las preguntas formuladas en la Ficha de Registro de sospechas de RAM.

- **Clasificación de la RAM según gravedad:** según la gravedad presentada por el paciente hospitalizado, cada RAM se clasifica de la siguiente forma<sup>116</sup>:
  - **Graves:** son aquellas que prologan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contraarrestar la reacción adversa. Pueden producir también incapacidad o inhabilidad para realizar las actividades usuales.

- **Moderadas:** son aquellas que requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.
- **Leves:** son reacciones menores, no requieren cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.
- **Letales:** son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La clasificación anterior fue útil para las RAM definidas en la tabla 1, las cuales no presentan una clasificación concensuada en la literatura según su gravedad.

Tabla 1. Valores referenciales para notificación de reacciones adversas

Hiperglicemia <sup>117</sup>	Glucosa > 180 mg/dL
Hiperkalemia <sup>118</sup>	Potasio sérico > 5,0 mmol/L
Hipocalcemia <sup>119</sup>	Calcio sérico < 8,5 mmol/L
Hipoglucemia <sup>120</sup>	Glucosa < 70 mg/dL
Hiponatremia <sup>121</sup>	Sodio sérico < 135 mmol/L
Gastroparesia <sup>122</sup>	Débito gástrico > 500 mL

En el caso de algunas reacciones adversas la gravedad se estableció considerando lo descrito en la literatura para los pacientes internados en unidades críticas, tal como se detalla en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de reacciones adversas según gravedad

	Leve (mmol/L)	Moderada (mmol/L)	Grave (mmol/L)
Hipercloremia <sup>123</sup>	105 – 115	115 – 125	> 125
Hipernatremia <sup>124</sup>	146 – 150	151 – 159	> 160
Hipokalemia <sup>125</sup>	3 – 3,5	2,5 – 3	< 2,5

- **Significancia clínica de la intervención:** se estableció la significancia clínica de cada intervención clasificándola bajo los siguientes criterios como:
  - **Apropiada:** si la intervención, a juicio del investigador, supuso un beneficio clínicamente significativo y relevante para el paciente dentro del contexto en el cual se encontraba, considerando además otras variables como por ejemplo la disminución de los síntomas atribuidos a la RAM<sup>126</sup> o el mantenimiento de la mejora de salud del paciente<sup>127</sup>.
  - **Indiferente:** si la intervención, a juicio del investigador, supuso variaciones en el estado clínico del paciente pero que sin embargo, estas no se consideraron clínicamente significativas dentro del contexto en el cual se encontraba.
  - **Inapropiada:** cuando la intervención llevada a cabo posterior a la sospecha de la RAM empeoró la situación clínica del paciente o cuando esta no causó variaciones en el estado clínico de éste. Cuando desapareció la RAM por la cual se realizó la intervención pero apareció una RAM nueva igual o más grave que la inicial.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron hospitalizados 330 pacientes, siendo 150 de género femenino (45,5%) y 180 masculino (54,5%). La edad promedio de los pacientes sin RAM fue de  $54 \pm 19,2$  años, con una mediana de 57 y un rango de 18 – 89 años, mientras que la de aquellos con RAM fue de  $60,4 \pm 13,7$  años con una mediana de 64 y un rango de 21 – 87 años. En cuanto a días de hospitalización, el promedio fue  $4,8 \pm 4,6$  días para los pacientes sin notificaciones de RAM y  $20,9 \pm 27,9$  días para los pacientes con RAM, con medianas de 3 y 12,5 días respectivamente.

En cuanto a las RAM, se detectaron 149 en 83 pacientes (promedio de 1,8 RAM por paciente), lo cual establece una incidencia del 25,2% por sobre el total de pacientes hospitalizados. La detección de las RAM se realizó principalmente mediante vigilancia activa de los exámenes clínicos de los pacientes y de las mediciones y escalas de valoración aplicadas por otros profesionales y sólo en algunos casos se evidenciaron hallazgos clínicos en las fichas y curvas de enfermería, debido a que el estado crítico de los pacientes dificulta la manifestación de sintomatología, quedando limitado a la detección de signos por parte de los médicos tratantes<sup>128</sup>.

Con respecto a las características de los pacientes con RAM, la tabla 3 muestra la distribución según géneros femenino (47%) y masculino (53%), mientras que en la tabla 4 se evidencia que el grupo etario mayor de 65 años fue el que presentó mayor proporción de sospechas de RAM (47%), seguido del grupo de 40 a 64 años (39,8%) y el de 18 a 39 años (13,2%).

Tabla 3. Distribución de sospechas de reacciones adversas a medicamentos según género

Género	Frecuencia	%
Femenino	39	47
Masculino	44	53
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Tabla 4. Distribución de sospechas de reacciones adversas según grupos etarios

Grupo etario (años)	Frecuencia	%
18 – 39	11	13,2
40 – 64	33	39,8
> 65	39	47
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

En cuanto a las comorbilidades de los pacientes que presentaron RAM, se registró a 51 con hipertensión arterial (61,4%, siendo su prevalencia superior en mayores de 65 años), 13 diabetes mellitus insulino–requerente (15,7%) y 17 con diabetes mellitus no insulino–requerente (20,5%). Además 22 tenían antecedentes de tabaquismo (27%), 11 de consumo de alcohol ocasional (13,3%), 6 de consumo crónico (7,2%) y 8 utilizaban algún tipo de droga de abuso (9,6%, entre ellas cocaína, pasta base y marihuana).

Las RAM notificadas comprendieron 38 manifestaciones clínicas diferentes, siendo las más recurrentes hiperglicemia (16,1%), hipercloremia (15,4%), delirium (11,4%), hipoglicemia (7,4%), sequedad ocular (4,7%) y taquicardia (4%). Un resumen de esto se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas a medicamentos notificadas según tipo y frecuencia de aparición

RAM	Frecuencia	%
Hiperglicemia	24	16,1
Hipercloremia	23	15,4
Delirium	17	11,4
Hipoglicemia	11	7,4
Sequedad ocular	7	4,7
Taquicardia	6	4,0
Constipación	4	2,7
Gastroparesia	4	2,7
Hipernatremia	4	2,7
Hipotensión	4	2,7
Neutropenia febril	4	2,7
Alopecia	3	2

Aumento de enzimas hepáticas	3	2
INR supra terapéutico	3	2
Prerenalización de la IRA	3	2
Acidosis láctica	2	1,3
Hipokalemia	2	1,3
Hiponatremia	2	1,3
Hipoperfusión distal	2	1,3
No coagulación	2	1,3
Rash cutáneo	2	1,3
Bradycardia	1	0,7
Infección por Clostridium difficile	1	0,7
Compromiso de conciencia	1	0,7
Diarrea	1	0,7
Disnea	1	0,7
Distrés respiratorio	1	0,7
Empeoramiento de la diarrea	1	0,7
Eosinofilia	1	0,7
Falla renal	1	0,7
Falla respiratoria	1	0,7
Hiperamonemia	1	0,7
Hiperkalemia	1	0,7
Hipertiroidismo	1	0,7
Hipocalcemia	1	0,7
Prolongación del intervalo QT	1	0,7
Sangramiento de línea arterial	1	0,7
Somnolencia	1	0,7
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>100</b>

Los sistemas u órganos más frecuentemente afectados fueron el renal con 37 RAM (24,8%), endocrino con 36 (24,2%) y sistema nervioso con 20 (13,4%) seguidos del cardiovascular con 14 RAM (9,4%), tracto gastrointestinal y trastornos hematológicos con 11 RAM cada grupo (7,4% cada uno), sistema hepático y biliar y sistema respiratorio con 3 RAM cada grupo (2% cada uno) y por último los trastornos dermatológicos con 2 RAM (1,3%). Además hay 12 RAM (8,1%) que no se clasifican en ninguno de los grupos anteriores (ej: sequedad ocular). El resumen de las RAM según órgano/sistema afectado se observa en la figura 1.

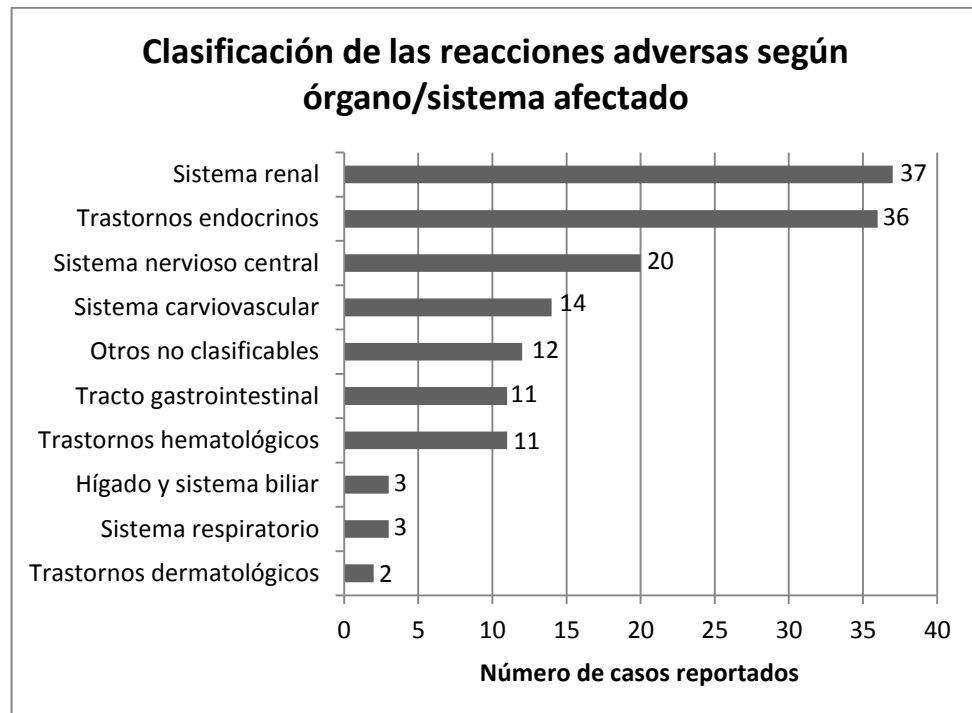


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas según órgano/sistema afectado

En cuanto a los grupos farmacológicos sospechosos de producir las RAM, según la clasificación ATC (Anatomic Therapeutic Chemical) del Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS<sup>129</sup>, se encuentran en primer lugar los fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos con 40 fármacos (25,6%) seguidos de los del tracto alimentario y metabolismo con 32 (20,5%), sistema nervioso con 28 fármacos (18%), fármacos del sistema cardiovascular y hormonas sistémicas (sin incluir las hormonas sexuales ni insulinas) con 19 cada uno (12,2% cada grupo), y finalmente antineoplásicos e inmunomoduladores con 9 fármacos (5,8%), antiinfecciosos de uso sistémico con 8 (5,1%) y un fármaco no clasificable, el sulfonato de poliestireno sódico (0,6%). El resumen de los fármacos sospechosos de generar RAM según su clasificación ATC se observa en la tabla 6. Si bien las RAM notificadas fueron 149, en 7 de ellas los fármacos sospechosos fueron 2, siendo así 156 los fármacos responsables de todas las RAM.

Tabla 6. Fármacos sospechosos de producir reacciones adversas según grupo farmacológico

Grupo farmacológico según Clasificación ATC	Frecuencia	%	Fármacos sospechosos de generar reacciones adversas
Tracto alimentario y metabolismo	32	20,5	Lactulosa (3), Insulina cristalina (3), Insulina glargina (1), Insulina NPH (9), Metformina (2), Metoclopramida (1), Ranitidina (12), Domperidona (1)
Sangre y órganos hematopoyéticos	40	25,6	Acenocumarol (3), Bicarbonato 2/3 M (1), Heparina no fraccionada (3), Noradrenalina (2), Nutrición parenteral (4), Suero fisiológico (14), Suero glucosado (13)
Sistema cardiovascular	19	12,2	Amiodarona (1), Dobutamina (1), Dopamina (7), Furosemida (8), Labetalol (1), Hidroclorotiazida (1)
Hormonas sistémicas (excluye hormonas sexuales e insulina)	19	12,2	Betametasona (2), Dexametasona (4), Hidrocortisona (6), Metilprednisolona (1), Prednisona (6)
Antiinfecciosos de uso sistémico	8	5,1	Caspofungina (1), Vancomicina (2), Ertapenem (1), Fluconazol (1), Imipenem (1), Linezolid (1), Colistin (1)
Antineoplásicos e inmunomoduladores	9	5,8	Filgrastim (1), Timoglobulina (1), Quimioterapias* (7)
Sistema nervioso	28	18	Ácido valproico (1), Clorpromazina (2), Dipirona (1), Fentanilo (16), Levetiracetam (1), Midazolam (3), Morfina (1), Paracetamol (1), Tramadol (2)
Varios	1	0,6	Sulfonato de poliestireno sódico (1)
<b>Total</b>	<b>156</b>	<b>100</b>	

Entre paréntesis se muestra la cantidad de veces que cada fármaco provocó una reacción adversa.

(\*) En el caso de las quimioterapias, debido a la gravedad de los pacientes y a la heterogeneidad de las terapias, se consideró cada esquema de tratamiento como un fármaco (en este caso hubo 7 pacientes, cada uno con un esquema particular de quimioterapia). Los fármacos utilizados por los pacientes en distintas dosis y combinaciones dependiendo de su patología fueron citarabina, daunorrubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina.

Los diez medicamentos que con más frecuencia se asociaron a la producción de RAM fueron el fentanilo (16), suero fisiológico (14), suero glucosado (13), ranitidina (12), insulina NPH (9), furosemida (8), dopamina (7), quimioterapias (7), hidrocortisona (6) y prednisona (6), tal como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Diez primeros medicamentos causantes de reacciones adversas a medicamentos

Medicamento	Frecuencia	%
Fentanilo	16	10,3
Suero fisiológico	14	9,0
Suero glucosado	13	8,3
Ranitidina	12	7,7
Insulina NPH	9	5,8
Furosemida	8	5,1
Dopamina	7	4,5
Quimioterapias*	7	4,5
Hidrocortisona	6	3,8
Prednisona	6	3,8
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>62,8</b>

(\*)En el caso de las quimioterapias, debido a la gravedad de los pacientes y a la heterogeneidad de las terapias, se consideró cada esquema de tratamiento como un fármaco (en este caso hubo 7 pacientes, cada uno con un esquema particular de quimioterapia). Los fármacos utilizados por los pacientes en distintas dosis y combinaciones dependiendo de su patología fueron citarabina, daunorrubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina.

En cuanto al promedio de días de administración de los fármacos sospechosos de causar RAM, este fue de  $8,9 \pm 11,7$  días con una mediana de 5 días y un rango de rango de 1 – 81 días. En relación al tiempo de aparición de la RAM posterior a la administración de los fármacos sospechosos, 15 RAM aparecieron antes de 1 hora (10,1%), 51 luego de 1 hora (34,2%) y 83 tardaron más de 1 día en aparecer (55,7%). En cuanto a la duración de la RAM, 46 duraron menos de 1 día (30,9%), 42 menos de una semana (28,2%), 58 más de una semana (38,9%) y en 3 de ellas (2%) el tiempo de duración no pudo ser determinado debido al traslado de los pacientes a otras unidades en las cuales no se realizaban exámenes tan frecuentemente como en la UPC.

Durante el desarrollo del estudio se generaron 154 alertas de RAM, 5 de las cuales se clasificaron como improbables o se descartaron por diversos motivos, excluyéndose del presente estudio. De

las 149 restantes, al evaluar causalidad mediante Algoritmo de Naranjo, 57 fueron clasificadas como posibles (38,3%), 77 como probables (51,7%) y solo 15 como seguras (10,1%) (figura 2).

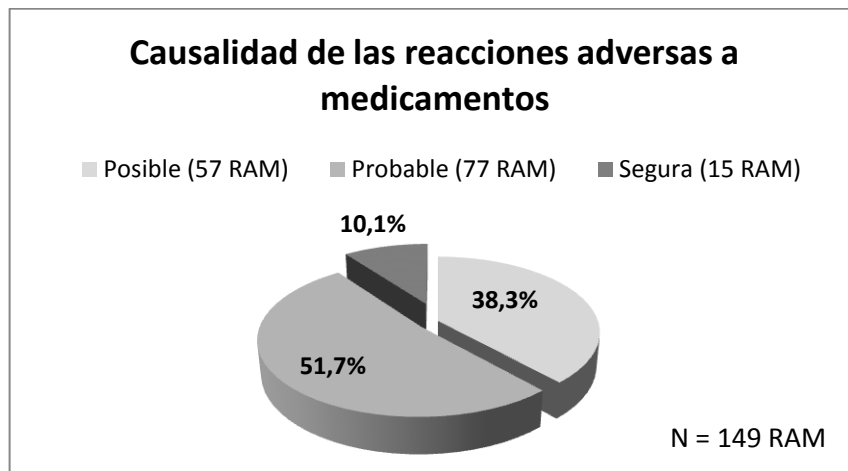


Figura 2. Distribución de las reacciones adversas por causalidad según Algoritmo de Naranjo. Entre paréntesis se muestra la cantidad de reacciones adversas por causalidad.

En cuanto a la gravedad de las RAM, 21 fueron clasificadas como leves (14,1%), 108 como moderadas (72,5%), 15 como graves (10,1%) y 5 se clasificaron como letales (3,4%). En las figuras 3 y 4 se observa la clasificación de gravedad según frecuencia y porcentaje respectivamente.

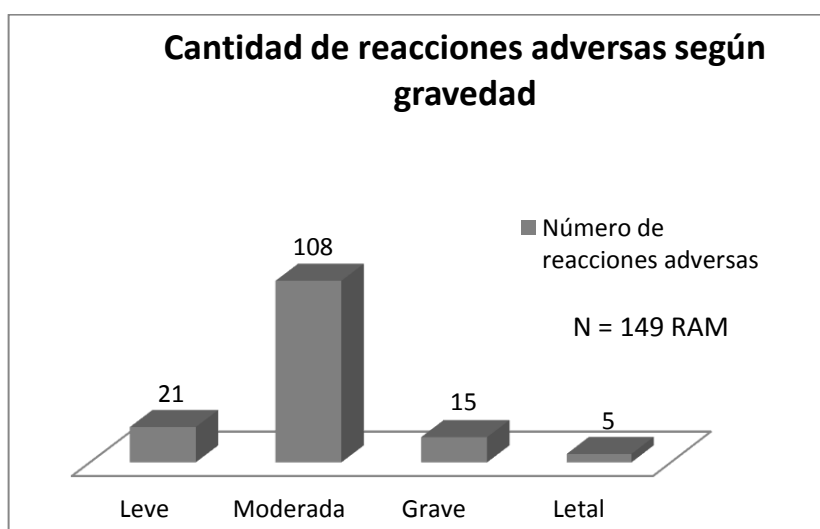


Figura 3. Clasificación de las reacciones adversas por gravedad según frecuencia de aparición

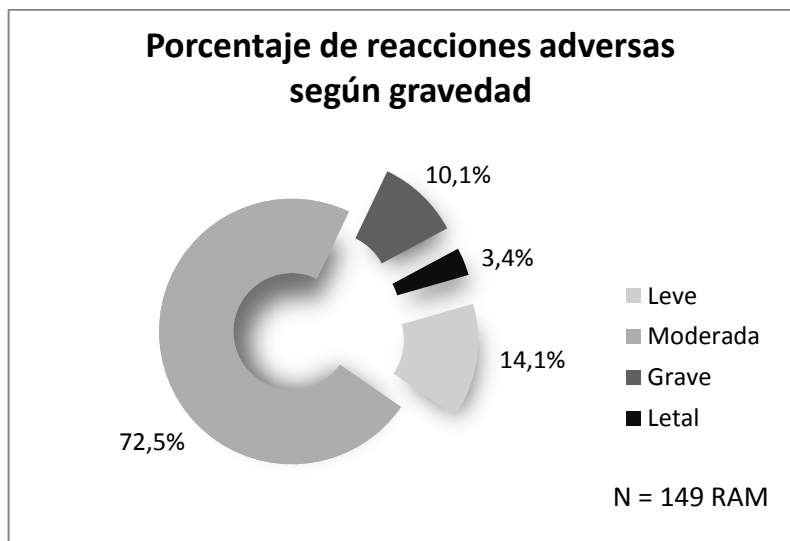


Figura 4. Clasificación de las reacciones adversas por gravedad según porcentaje

Referente a las intervenciones que se realizaron para cada paciente con RAM, estas fueron 154 en total y se muestran en la figura 5. En sólo 7 casos (4,5%) se cambió el fármaco sospechoso de producir la RAM, en 26 casos (16,9%) se suspendió, en 66 (42,9%) se administró tratamiento y en 55 casos (35,7%) se realizó otra intervención, como por ejemplo ajustar la dosis del medicamento, o simplemente no se realizó ninguna.

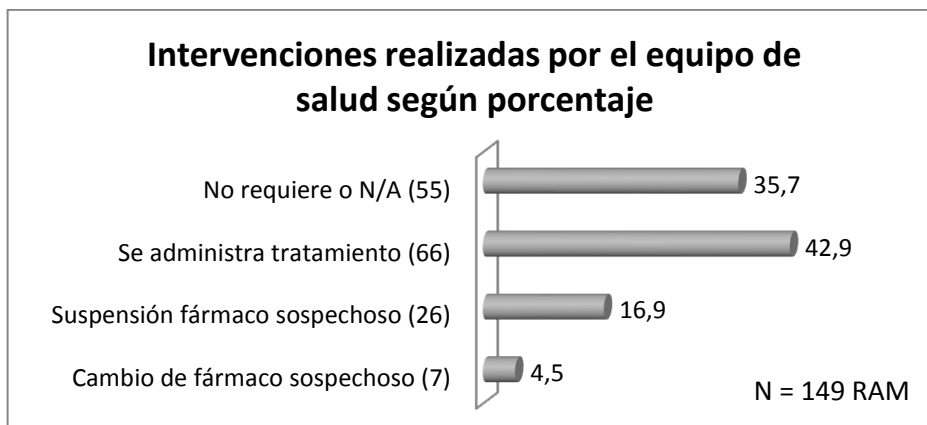


Figura 5. Distribución de las intervenciones realizadas por el equipo de salud según porcentaje. Entre paréntesis se muestra el número total de intervenciones realizadas en cada caso.

En cuanto a la significancia clínica de las intervenciones llevadas a cabo por el equipo de salud para el manejo de cada una de las 150 sospechas de RAM, 120 se consideraron apropiadas (80,5%), 28 indiferentes (18,8%) y sólo 1 se consideró inapropiada (0,7%) (figura 6).

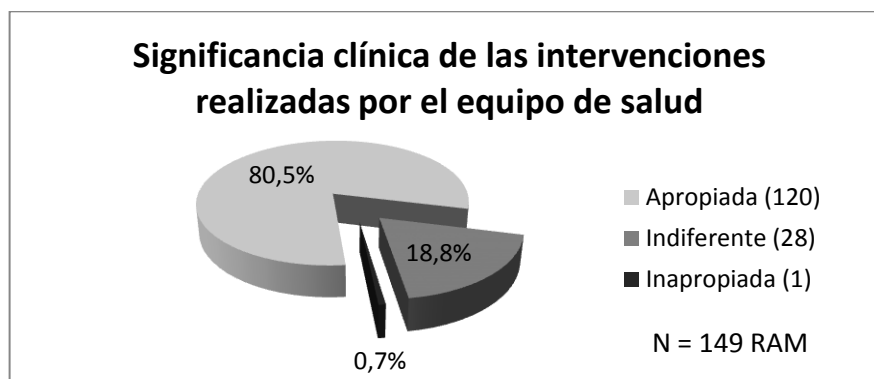


Figura 6. Significancia clínica de las intervenciones realizadas por el equipo de salud. Entre paréntesis se muestra el número total de intervenciones realizado en cada caso.

En cuanto al resultado de cada RAM notificada, y como se muestra en la figura 7, en 106 casos (71,1%) hubo recuperación sin secuelas, en 14 (9,4%) no hubo recuperación, en 11 (7,4%) no se conoce el desenlace de la RAM, en 9 casos (6%) el paciente falleció producto de la RAM, 7 casos (4,7%) aún eran tratados por la RAM al término de este estudio y en solo 2 casos (1,3%) hubo recuperación pero con alguna secuela producto de la RAM.

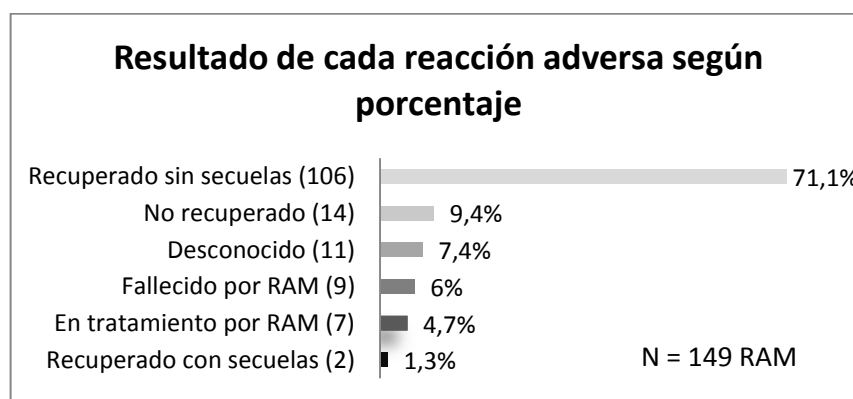


Figura 7. Resultado de las reacciones adversas notificadas por el equipo de salud. Entre paréntesis se muestra el número total de reacciones adversas en cada caso.

Con respecto al motivo de egreso de los 83 pacientes con RAM, 5 (6%) fueron dados de alta desde la UPC, mientras que 25 fallecieron (30,1%) y 53 se trasladaron a otra unidad, hospital o clínica (63,9%) (tabla 8).

Tabla 8. Motivo de egreso de los pacientes con reacciones adversas

Motivo de egreso	Número de pacientes	%
Alta médica	5	6
Fallecimientos	25	30,1
Traslados	53	63,9
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

Los pacientes ingresado a la UPC producto de una RAM fueron 4, lo cual representa el 4,8% de los ingresos y el 2,7% del total de las RAM notificadas, y presentaron una estancia promedio de  $15 \pm 3,7$  días con una mortalidad del 50%. En la tabla 9 se resumen los ingresos por RAM, fármaco sospechoso de producirla, causalidad según Algoritmo de Naranjo, días de estancia de cada paciente y motivo de egreso desde la UPC.

Tabla 9. Ingresos por reacciones adversas a medicamentos, causalidad, días de hospitalización y motivo de egreso de pacientes

Motivo de ingreso	Fármaco sospechoso	Causalidad	Días de estancia hospitalaria	Motivo de egreso
Hiponatremia severa	Hidroclorotiazida	Probable	11	Fallecimiento
Acidosis láctica	Metformina	Segura	13	Traslado
Falla respiratoria	Midazolam*	Posible	17	Traslado
Acidosis láctica	Metformina	Posible	19	Fallecimiento

(\*) Paciente ingresa desde unidad de urgencia del hospital.

Finalmente, se evaluó el impacto de las intervenciones clínicas realizadas por el químico farmacéutico y su relevancia clínica según el tipo de error evitado. De las 149 alertas de RAM, 121

fueron notificadas por el químico farmacéutico clínico (81,2%) y este profesional realizó intervenciones directas en 27 de ellas, las cuales fueron aceptadas en su totalidad por el equipo médico. Como se muestra en la tabla 10, en cuanto al impacto clínico de dichas intervenciones 3 fueron extremadamente significativas (11,1%), 6 muy significativas (22,2%) y 18 significativas (66,7%); mientras que en relación a la relevancia clínica, 1 intervención evitó un error potencialmente letal (3,7%), 14 un error serio (51,9%) y 12 un error significativo (44,4%) para el estado del paciente.

Tabla 10. Impacto clínico y relevancia clínica de las intervenciones realizadas por el químico farmacéutico clínico

	N° de intervenciones	%
<i>Impacto clínico de la intervención</i>		
Extremadamente significativa	3	11,1
Muy significativa	6	22,2
Significativa	18	66,7
Algo significativa	0	0
No significativa	0	0
Perjudicial	0	0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>
<i>Relevancia clínica de la intervención</i>		
Potencialmente letal	1	3,7
Seria	14	51,9
Significativa	12	44,4
Menor	0	0
Ausencia de error	0	0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>

### *Delirium tremens en el paciente crítico*

El *delirium tremens* se define como un estado psicótico agudo que se produce durante la fase de abstinencia en las personas dependientes del alcohol, y que se caracteriza por desorientación, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre, agitación y sudoración, pudiendo incluso en algunos casos causar crisis convulsivas generalizadas<sup>130</sup>. Se presenta en un pequeño porcentaje de alcohólicos, aproximadamente en el 5% de los que tienen dependencia y suprimen el consumo sin tratamiento sustitutivo<sup>131</sup>, y su mortalidad referida es muy variable y depende de diversos factores tales como la edad, comorbilidades, presentación clínica y tratamiento<sup>132</sup>. Si bien el *delirium tremens* es un síndrome de abstinencia a una sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia<sup>133</sup> y no una RAM, parece importante mencionarlo ya que en muchos de los pacientes que presentaron delirium la causa principal fue el consumo de alcohol, debiendo realizarse por tanto una revisión exhaustiva de los antecedentes para diferenciar ambas formas clínicas.

De los 330 pacientes hospitalizados durante el período de estudio, 9 de ellos (2,7%) presentaron *delirium tremens*. La edad promedio de los pacientes con este síndrome fue de  $44,6 \pm 14,6$ , con una mediana de 45 y un rango de 22 – 68 años. En cuanto a las edades, 4 pacientes (44,4%) tenían entre 18 y 39 años, 4 entre 40 y 64 y 1 (11,1%) sobre 65 años. Según su género, 8 eran hombres (88,9%) y 1 mujer (11,1%). Según sus antecedentes, 6 eran fumadores (66,7%) y 7 de ellos (77,8%) figuraban como consumidores de otras drogas de abuso (entre ellas cocaína, pasta base y marihuana). Sólo 2 padecen hipertensión arterial (22,2%) y 2 diabetes mellitus tipo 2 (22,2%).

Relativo al egreso, 1 paciente (11,1%) se fue de alta desde la UPC y los 8 restantes (88,9%) fueron trasladados a otro servicio. El promedio de días de hospitalización fue de  $20,9 \pm 17,4$  días, con una mediana de 17 y un rango de 5 – 62 días.

## DISCUSIÓN

La presente investigación constituye uno de los primeros estudios de farmacovigilancia activa de este tipo llevados a cabo en Chile en una Unidad de Paciente Crítico Adulto hospitalaria. En la bibliografía consultada se evidenció que en nuestro país la mayoría de estos estudios se han efectuado en unidades pediátricas, o bien detectando reacciones adversas a grupos farmacológicos o medicamentos específicos<sup>134</sup>. Es necesario tener en cuenta lo anterior al momento de efectuar las respectivas comparaciones entre los resultados de este estudio.

A pesar de las limitaciones relacionadas con la duración acotada del estudio, las RAM representaron un problema frecuente entre los pacientes hospitalizados en la UPC del hospital Gustavo Fricke. Aproximadamente la cuarta parte de ellos (25,2%) presentó alguna RAM a su farmacoterapia, lo que concuerda con otros estudios de farmacovigilancia intensiva<sup>135-136-137</sup>, se encuentra por sobre estudios de reporte espontáneo<sup>138-139</sup> y su mayor debilidad es la subnotificación. Otros aspectos importantes a considerar en las variaciones encontradas entre las diversas publicaciones son la población y los servicios estudiados, los criterios de inclusión y exclusión, la definición de las RAM, la metodología utilizada para su detección y las comorbilidades de los pacientes, entre muchas otras<sup>140</sup>.

En relación a las características generales del grupo de pacientes hospitalizado en la UPC, se observa que con respecto a la edad de pacientes con y sin RAM ( $60,4 \pm 13,7$  años versus  $54 \pm 19,2$  años), la primera es levemente mayor. Si bien esta diferencia etaria no es mayormente significativa debido a la alta dispersión de los datos en ambos grupos, se podría atribuir a la polimedicación, las comorbilidades y los compromisos funcionales propios de las personas de

mayor edad. Con respecto a la estancia hospitalaria, tanto el promedio de días como la mediana fueron notoriamente mayores en los pacientes con RAM ( $20,9 \pm 27,9$  días promedio y una mediana de 12,5 días versus  $4,8 \pm 4,6$  días promedio y una mediana de 3 días en los pacientes sin RAM), lo cual da cuenta de la correlación entre la gravedad de un paciente y la probabilidad de presentar efectos adversos ya sea por su estado crítico como por la polifarmacia a la que están expuestos.

En cuanto a los pacientes con RAM, hubo un predominio mayor en hombres que en mujeres (53 versus 47%), lo cual difiere con la mayoría de los estudios en los cuales se ha descrito que las mujeres hospitalizadas presentan más RAM que los hombres<sup>141-142</sup>, aunque sin un motivo claro aún (se cree que esto podría tener relación con los cambios en la actividad hormonal la cual afectaría el metabolismo y la respuesta a medicamentos en mujeres<sup>143</sup>). Esto se puede deber a que del total de ingresos la cantidad de hombres fue 9% mayor que el de mujeres, siguiendo el hallazgo de RAM esta misma tendencia. En relación a los grupos etarios, en los mayores de 65 años hubo una mayor frecuencia de aparición de RAM (47%). Esto, como ya se mencionó, se puede deber al hecho de que el cuerpo de los adultos mayores presenta cambios en sus funciones fisiológicas que pueden conducir a una farmacocinética diferenciada y a una mayor sensibilidad tanto a los efectos terapéuticos como a los adversos de las drogas<sup>144</sup>, pudiendo ser este también el motivo por el cual la menor frecuencia de reacciones adversas se dio en el grupo más joven (13,2%), seguido del de edades intermedias (39,8%).

En cuanto a las comorbilidades no es extraño encontrar que un alto porcentaje de pacientes padece varias patologías de forma concomitante, ya que esto, junto con la utilización de múltiples drogas, es un factor de riesgo asociado al desarrollo de reacciones adversas a medicamentos<sup>145</sup>.

Las patologías más recurrentes de quienes presentaron alguna RAM fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II, presentándose en el 61,4% y el 36,2% de los pacientes respectivamente. Que sean patologías frecuentes en la UPC no es coincidencia ya que a nivel nacional también presentan una alta prevalencia, llegando la hipertensión a un 27,6% y la diabetes mellitus a un 12,3% de la población según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016 – 2017 elaborada por el Ministerio de Salud de Chile<sup>146</sup>. Una prevalencia mayor en la UPC que a nivel nacional podría sugerir que ambas patologías son un factor de riesgo importante tanto en la hospitalización en una unidad de paciente crítico como en el desarrollo de diversas complicaciones farmacológicas (reacciones adversas medicamentosas, interacciones, etc).

En relación a los antecedentes de los pacientes con RAM, el valor a nivel nacional para tabaquismo según la ENS (33,3%) bordea las cifras de este estudio (27%), mientras que en el caso del consumo de alcohol, el Observatorio Chileno de Drogas<sup>147</sup> establece que la cifra nacional es mucho mayor, llegando al 63,9% a nivel nacional, en cuanto el presente estudio determinó que un 13,3% de los pacientes consume alcohol de forma ocasional y un 7,2% de manera crónica. Esta diferencia probablemente responde a que las fuentes de información de dicho organismo son estudios nacionales, en poblaciones específicas y estadísticas recopiladas por otras instituciones especializadas<sup>148</sup>, mientras que en el hospital sólo se cuenta con los antecedentes entregados por los pacientes, la familia o la información en línea proveniente de atenciones anteriores. Por otro lado este estudio determinó que un 9,6% de los pacientes era usuario de drogas de abuso, y si bien las cifras a nivel nacional indican que el consumo de cocaína, pasta base y marihuana en el año 2016 llegaron al 1,1%, 0,4% y 14,5% respectivamente<sup>149</sup>, es difícil hacer una comparativa debido a que muchas veces en las fichas clínicas de los pacientes no se hacía la diferenciación entre las drogas de abuso utilizadas por éstos.

A continuación, a fin de facilitar su análisis, se ordenaron las RAM más frecuentes según órgano/sistema afectado, y finalmente se realiza una revisión de las que aparecieron con menor frecuencia.

#### *Reacciones adversas endocrinológicas*

La hiperglicemia fue un hallazgo común que se presentó en 24 de los 149 pacientes (16,1% del total de pacientes con RAM), 12 de los cuales no presentaban el diagnóstico previo de diabetes mellitus. La causa más frecuente fue el uso de corticoides sistémicos, llegando al 70,8% de todos los pacientes con hiperglicemia, lo que corresponde a 17 pacientes. Las hiperglicemias pueden dar lugar a complicaciones como incremento en la incidencia de infecciones, activación de vías inflamatorias, daño endotelial o complicaciones cardíacas y hemodinámicas<sup>150</sup>. Las mencionadas son razones suficientes para respaldar la especial importancia que cobra el seguimiento farmacoterapéutico cuando se utilizan fármacos hiperglicemiantes a fin de prevenir su ocurrencia por causas farmacológicas. Existe evidencia de que el desarrollo de hiperglicemias durante una enfermedad médica o quirúrgica incrementa la morbimortalidad, los días de estancia en la UPC y en el hospital y los días de ventilación mecánica<sup>151</sup>, siendo incluso mayor el riesgo de discapacidad después del egreso en pacientes que no han sido previamente diagnosticados con diabetes<sup>152-153</sup>. Si bien la UPC del hospital cuenta con un protocolo de administración de insulina para el tratamiento de hiperglicemias, se podría optimizar el manejo de estos trastornos mediante la administración del tratamiento correspondiente a todos los pacientes que las presenten, ya que de las 24 notificaciones generadas de hiperglicemia en este estudio, sólo 18 (75%) recibieron tratamiento. Esto cobra especial importancia si consideramos que existe estudios que evidencian que es la mantención de la normoglicemia y no los requerimientos de insulina los factores

determinantes para disminuir la mortalidad de los pacientes<sup>154</sup>, y más aún cuando éstos son no diabéticos<sup>155</sup>.

Las hipoglicemias son también un hallazgo frecuente en la UPC. En este estudio se registraron 11 pacientes con hipoglicemia (7,4% del total), todos ellos por el uso de algún tipo de insulina pero sólo 3 con diagnóstico previo de diabetes insulino-requiere. Si bien el impacto clínico de las hipoglicemias continúa en discusión, se han vinculado a un aumento de la mortalidad en el paciente crítico<sup>156</sup>, siendo la mayoría de éstas secundaria a fallas en el ajuste de las dosis de insulina<sup>157</sup> o al uso de hipoglicemiantes orales cuando la ingesta alimentaria disminuye<sup>158-159</sup>, lo cual ha llevado a que ambos se consideren dentro de los fármacos más peligrosos<sup>160</sup> y asociando el uso intensivo de insulina a un riesgo relativo 5 veces mayor de hipoglicemia severa (menor a 40 mg/dL)<sup>161</sup>.

Los pilares fundamentales en su enfrentamiento son la prevención<sup>162</sup> y la terapia, teniendo como puntos críticos las fluctuaciones de la glicemia debidas a una administración indebida de glucosa y el adoptar conductas que eviten la recurrencia de las hipoglicemias mediante un adecuado seguimiento y pesquisa de los factores causales<sup>163</sup>.

#### *Reacciones adversas hematológicas*

La quimioterapia citotóxica usada comúnmente en el tratamiento de tumores malignos causa mielosupresión, además de neutropenia y neutropenia febril, alteraciones frecuentes, tempranas y potencialmente serias<sup>164</sup>. En este estudio, 4 pacientes presentaron neutropenia febril, siendo la RAM con mayor frecuencia de aparición entre los pacientes con quimioterapia (66,7% de los pacientes con quimioterapia la presentaron). El mecanismo de producción no está del todo dilucidado, pero el efecto citotóxico e inmunosupresor de estos fármacos sobre la médula ósea es

el más prevalente para describirla<sup>165</sup>, aunque se puede explicar también por destrucción autoinmune de los neutrófilos debido a sustancias o células tumorales que pasan a la médula ósea, desplazando a las células sanas<sup>166</sup>. La alta frecuencia de esta reacción hematológica se condice con otros estudios, en que se indica como la reacción más frecuente junto con náuseas y vómitos<sup>167</sup>, anemia<sup>168</sup> e infecciones<sup>169</sup>, incluso llegando a notificarse como la RAM de mayor frecuencia entre los pacientes que utilizan quimioterapias mielosupresoras<sup>170</sup>. Los pacientes con neutropenia febril fueron tratados con filgrastim (fármaco que induce la proliferación, maduración y liberación de granulocitos neutrofilicos en la médula ósea y estimula su capacidad funcional periférica, disminuyendo además la incidencia de neutropenia febril en pacientes con quimioterapia<sup>171</sup>) y terapia antimicrobiana, presentando mejoría sólo 2 de ellos. Es importante tener en cuenta que, debido a la gravedad de los pacientes, en muchos casos pudo haber más de una causa clínica afectando los sistemas u órganos a los que se atribuían las reacciones adversas, dificultando la definición de si esta era o no una reacción debida al medicamento<sup>172</sup> y, en muchos casos, disminuyendo el puntaje en la evaluación de causalidad por el Algoritmo de Naranjo. Por otro lado, desde el punto de vista clínico resulta imprescindible limitar o prevenir la aparición tanto de neutropenias febriles como de neutropenias prolongadas y manejarlas adecuada y oportunamente en caso de aparición<sup>173</sup>, ya que éstas pueden llevar a un retraso o disminución en la administración de las dosis de quimioterapia y/o interrupciones de la misma, que interfieren con la entrega de un tratamiento óptimo<sup>174-175</sup>.

Por otra parte, 3 pacientes en este estudio (2%) presentaron valores de INR supra terapéuticos, 2 de ellos debido a acenocumarol y 1 por heparina no fraccionada. Así mismo, es necesario destacar que 2 de estos pacientes presentaron pruebas de coagulación negativas (no coagulación) debido a los mismos fármacos antes mencionados. Si bien la evidencia demuestra en forma clara que la

profilaxis farmacológica disminuye la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados<sup>176-177</sup>, es importante mantener un INR medible y en rango terapéutico (INR = 2.0–3.0<sup>178</sup>) a fin de evitar que el riesgo de complicaciones hemorrágicas sea mayor<sup>179-180-181</sup>, y es justamente por esta necesidad de monitorización que todos los casos se clasificaron de gravedad moderada aunque es un hecho que en la práctica clínica habitual y en algunos pacientes se hace difícil mantener un nivel de anticoagulación estable<sup>182</sup>.

#### *Reacciones adversas del sistema nervioso*

La reacción adversa que más afectó al sistema nervioso (y la tercera más frecuentemente encontrada, con una prevalencia del 11,4%) fue el delirium. Este es un trastorno frecuente en las unidades de pacientes críticos y de origen multifactorial, que además de provocar un aumento en la estancia hospitalaria y la mortalidad se asocia con un deterioro cognitivo a largo plazo<sup>183-184</sup> e incluso se ha demostrado que es un factor de riesgo de desarrollar demencia<sup>185</sup> y aumentar la progresión del deterioro en aquellos que ya lo presentan<sup>186</sup>. Los fármacos sospechosos de producirlo fueron furosemida, metoclopramida y midazolam cada uno con 1 paciente, tramadol con 2 pacientes y ranitidina con 12 pacientes. Todos estos fármacos se describen en la literatura como potenciales productores de delirium<sup>187</sup> ya sea por atravesar la barrera hematoencefálica en menor (tramadol) o mayor porcentaje (midazolam, que además se considera un factor de riesgo independiente en personas con ventilación mecánica<sup>188-189</sup>) o por tener cierta actividad anticolinérgica (furosemida, metoclopramida y ranitidina<sup>190</sup>),<sup>191</sup> presentando además mayor riesgo en personas de edad avanzada<sup>192</sup>, lo cual concuerda con nuestro estudio, en el que 11 de los pacientes (64,7% de los pacientes con delirium) son mayores de 65 años. En cuanto a la causalidad el 100% se catalogó como posible debido a la gran cantidad de factores que lo pueden

predisponer y precipitar, siendo además la UCI en sí misma un factor de riesgo importante<sup>193</sup>. El manejo del delirium representa un desafío para los diversos servicios asistenciales, y el químico farmacéutico clínico tiene mucho que aportar a brindar un tratamiento eficaz de esta condición.

#### *Reacciones adversas renales*

Entre las alteraciones electrolíticas encontradas en la UPC la más frecuente fue la hipercloremia, siendo este un trastorno recurrente en los pacientes críticos<sup>194</sup>. Aunque sus causas pueden ser múltiples y de naturaleza muy heterogénea, en este caso fueron atribuidas a cargas de grandes volúmenes de suero fisiológico isotónico en 14 pacientes (9,4% del total de RAM) y suero glucosado hipertónico en 9 pacientes (6% del total de RAM), llegando ambas causas a representar el 15,4% de las 149 RAM encontradas. Cabe mencionar que en 13 de los 23 casos la hipercloremia tuvo una duración mayor a 1 semana, lo cual se ve influido con que posterior a una administración de cargas excesivas de estos sueros el paciente puede tardar hasta dos días en volver al estado de pretratamiento del balance del cloruro<sup>195</sup>. Cabe mencionar que en 17 de los casos no se realizó ninguna intervención sobre el paciente y que si bien 14 de los pacientes se recuperaron de la hipercloremia sin secuelas, esta es una alteración que no se debe pasar por alto ya que numerosos estudios ha sugerido que niveles elevados de cloro plasmático estarían asociados a mayor gravedad y mortalidad de pacientes adultos en la UCI<sup>196-197-198</sup>.

Otra alteración electrolítica aunque bastante menos frecuente fue la hipernatremia, con una frecuencia de aparición del 2,7%, siendo la administración de lactulosa la responsable en 3 de los 4 casos. Este fármaco produce diarrea osmótica, en la cual las deposiciones tienen una concentración de sodio y potasio menor que la del plasma, razón por la cual se pierde agua, se mantiene el exceso de sodio y potasio y aumenta la concentración plasmática de sodio,

generándose la hipernatremia<sup>199</sup>. En el cuarto caso la hipernatremia fue causada por bicarbonato sódico, el cual al ser extremadamente hipertónico causa una sobrecarga de sodio, más aún si no se utiliza diluido<sup>200</sup>. Las consecuencias de la hipernatremia son variadas, siendo los efectos sobre la función neurológica los más conocidos<sup>201</sup>, pudiendo llegar a provocar contracción de las células cerebrales, lo que puede conducir a ruptura de vasos encefálicos, sangrado cerebral, hemorragia subaracnoidea y daño neurológico permanente o deceso del paciente<sup>202</sup>. Además se ha descrito esta alteración como un factor de riesgo independiente de muerte, incrementándola hasta 1,03 veces en el caso de la hipernatremia leve y hasta 1,67 en la moderada a grave<sup>203-204-205</sup>.

Hubo también 2 pacientes (1,3% de las RAM totales) con hiponatremia por consumo de hidroclorotiazida (mujer, 63 años) y furosemida (hombre, 64 años) cada uno, ambos fallecidos. Según algunas revisiones el 73% de las hiponatremias se deben a tiazidas solas y el 8% a furosemida, estando la primera favorecida en pacientes de mayor edad<sup>206</sup> debido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento que impiden una adecuada regulación del sodio corporal<sup>207-208</sup>, lo cual se condice con la RAM reportada en este estudio. Los pacientes con hiponatremia podría llegar a desarrollar secuelas neurológicas como encefalopatía hiponatrémica o lesiones desmielinizantes, aunque no todos tienen el mismo riesgo de padecerlas, dependiendo esto mayormente de las comorbilidades en cada caso en particular<sup>209</sup>.

Por último, hubo 2 pacientes (1,3% de las RAM totales) con hipokalemia, uno de ellos por el consumo crónico de furosemida y el otro por el uso de sulfonato de poliestireno sódico. En el primer caso, se sabe que la furosemida es un potente diurético de asa que consumido de manera crónica tiene efectos kaliuréticos debido a su disminución de la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle, con lo cual inhibe la reabsorción de sodio y cloruro, además de aumentar la

eliminación de potasio<sup>210</sup>. Por otro lado, el sulfonato de poliestireno sódico es una resina de intercambio iónico que actúa como quelante del potasio, aumentando su eliminación y por tanto teniendo como efecto lateral la hipokalemia, que respondería a un ajuste en la dosis del fármaco<sup>211</sup>. La hipokalemia puede tener diversos efectos, presentándose a nivel neuromuscular (debilidad, astenia), cardíaco (alteraciones en el electrocardiograma, arritmias), renal (alteración de la función tubular, poliuria y polidipsia), metabólico (alcalosis metabólica) e incluso a nivel de sistema nervioso central (letargia, irritabilidad, síntomas psicóticos y favorece la entrada a encefalopatía hepática), por lo cual es importante su oportuno tratamiento.

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

En 6 pacientes se presentó taquicardia (4,0% del total de pacientes con RAM), siendo consecuencia del uso de dopamina en 5 de ellos y dobutamina en 1. La totalidad de los pacientes afectados se clasifica en el rango etario de mayores de 65 años, y aunque todos se recuperaron sin secuelas de la RAM, 4 de ellos fallecieron. Si bien la dopamina tiene un mayor potencial de generar taquiarritmias que la dobutamina<sup>212</sup>, ambos fármacos administrados en infusión intravenosa pueden generarlas como efecto lateral y más aún en las dosis altas utilizadas en el paciente crítico, por lo cual resulta imprescindible la monitorización constante de los pacientes mediante electrocardiograma y medición de la frecuencia cardíaca y presión arterial<sup>213</sup>.

La hipotensión se notificó en 4 pacientes (2,7%), siendo en 2 de ellos causada por furosemda, diurético de asa cuyo efecto hipotensor está principalmente mediado por una disminución en el volumen del líquido extracelular que sigue a la diuresis intensa<sup>214</sup>. Un segundo paciente presentó la reacción adversa por el uso de clorpromazina. Si bien esta reacción adversa cuenta con poca información en la literatura, se han notificado casos de reducción moderada de la presión arterial

producto de la administración de este fármaco<sup>215</sup>. Un último paciente fue notificado con la RAM cuando se le administró una infusión de dipirona, fármaco cuyo efecto hipotensor se debería a un efecto relajante sobre las células del músculo liso, lo cual induce vasodilatación periférica<sup>216</sup>.

Por último, 2 pacientes (1,3%) presentaron hipoperfusión distal producto del uso de noradrenalina en altas dosis, quedando uno de ellos con sus extremidades inferiores distales necrosadas. La necrosis isquémica de la piel es una complicación grave producida por la vasoconstricción de los vasos sanguíneos distales pudiendo provocar isquemia, necrosis y hasta gangrena, causando que hasta en la mitad de los pacientes se pueda requerir posteriormente la amputación de las extremidades afectadas<sup>217</sup>.

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

Se reportaron 4 casos de constipación y 4 de gastroparesia, representando cada una de ellas un 2,7% del total de RAM notificadas. En los 8 casos el medicamento sospechoso fue el fentanilo, fármaco que actúa mediante la unión a receptores opioides situados mayoritariamente en el sistema nervioso central<sup>218</sup> pero también a nivel periférico en el tracto gastrointestinal, cuya activación se traduce en la disminución de la motilidad y la secreción digestivas, causando una complicación habitual conocida como disfunción intestinal provocada por opioides (DIO)<sup>219-220</sup>. La DIO se caracteriza por presentar reducción del vaciamiento gástrico, retortijones, hinchazón, dificultad en el tránsito intestinal y endurecimiento excesivo de las heces, siendo el estreñimiento el síntoma más frecuente<sup>221-222-223</sup>. Con respecto a la causalidad de las RAM en cada caso 3 se clasificaron como posibles y 1 como probable, debido a que los pacientes críticos frecuentemente conviven con otras comorbilidades que pueden igualmente estar asociadas a la aparición de estreñimiento, como alteraciones metabólicas (hipercalcemia, uremia, diabetes), neuropatías de la

médula espinal, depresión y disminución en la movilidad, siendo difícil diferenciar la DIO del estreñimiento ocasionado por otros factores<sup>224–225</sup>.

#### *Reacciones adversas dermatológicas*

La reacción más frecuente a nivel dermatológico fue rash cutáneo presentándose en 2 pacientes y representando 1,3% del total, lo cual no concuerda con la mayoría de los estudios, que establece una frecuencia alta de reacciones adversas de este tipo<sup>226</sup>, variando de 2<sup>227</sup> a 36,5%<sup>228</sup> en las diferentes series dependiendo del lugar de asistencia de los pacientes. En este estudio uno de los casos fue reportado por el uso de vancomicina, fármaco que generalmente es causante del “síndrome del hombre rojo” según diversos estudios<sup>229–230</sup> pero que puede causar también otras reacciones en la piel tales como rash, síndrome de Stevens–Johnson, dermatosis billar, eritrodermia exfoliativa, vasculitis y necrólisis epidérmica tóxica<sup>231–232</sup>.

#### *Reacciones adversas hepáticas*

En 3 de los pacientes hospitalizados (2%) se detectó y notificó un aumento de las enzimas hepáticas como RAM asociada al uso de paracetamol, fluconazol y caspofungina. En el caso del paracetamol, esto ocurre por acumulación de su intermediado tóxico y reactivo (N–acetil–p–benzoquinoneimina) formado por medio del citocromo P450 y con ayuda de la enzima CYP2E1<sup>233</sup>, el cual no puede ser fijado cuando se han depletado las reservas de glutatión hepáticas en un 70–80% (que en condiciones normales lo conjuga y vuelve excretable por vía renal), reaccionando ávidamente con aminoácidos de proteínas hepáticas<sup>234</sup> y produciendo lesión celular<sup>235</sup>. En el caso de fluconazol y caspofungina los mecanismos implicados en la generación del daño hepático y la consecuente elevación de las enzimas hepáticas no están del todo dilucidados<sup>236</sup>, aunque parecieran estar implicadas reacciones de tipo idiosincráticas<sup>237–238–239</sup>.

### *Otras reacciones adversas no clasificables*

Una gran cantidad de pacientes presentó sequedad ocular secundaria al uso de fentanilo en dosis elevadas, siendo esto concordante con estudios realizados en otros países<sup>240</sup>, los cuales califican esta reacción adversa como un hallazgo común entre los pacientes críticos. En el presente estudio, 7 pacientes (4,7%) presentaron esta complicación, siendo en la mayor parte de éstos posible (6 pacientes, 85,7%) o probable (1 paciente, 14,3%) según su causalidad. Los pacientes internados en la UPC cuentan con numerosos factores de riesgo tanto farmacológicos como no farmacológicos para presentar esta complicación: sedación, factores ambientales (aire acondicionado y humedad baja), relacionados a la farmacoterapia (sedoanalgesia, agentes de bloqueo neuromuscular), ventilación mecánica, lesiones neurológicas con pérdida sensorial o motora refleja y daños en la superficie ocular<sup>241</sup>, y probablemente sea esta multifactorialidad el motivo por el cual la cantidad de pacientes afectados por causa mayoritariamente farmacológica no fue mayor. Por ello, el abordaje preventivo con cuidados oculares y la adopción de estrategias para la identificación precoz del riesgo de ojo seco son de suma importancia en estos pacientes<sup>242</sup>, siendo este último un aspecto relevante sobre el cual el profesional químico farmacéutico puede ser un aporte.

Otra reacción adversa, frecuente entre los pacientes con tratamiento de quimioterapia, es la alopecia, que se presentó en 3 pacientes (2% del total estudiado). La caída del cabello es uno de los efectos adversos más frecuentes de la terapia citotóxica y quizás uno de los más estresantes psicológicamente. Los efectos y el tipo de alopecia depende del esquema de quimioterapia utilizado, pudiendo ser esta definitiva o transitoria<sup>243</sup>, con o sin cambios en el color y la forma del pelo cuando vuelve a crecer<sup>244</sup> o afectándose distintas fases del crecimiento del cabello<sup>245</sup>.

También se notificó acidosis láctica por metformina, presentándose en 2 pacientes (1,3%) y correspondiendo ambos casos a hospitalización producto de una RAM. Esta es una condición metabólica poco frecuente pero de importancia debido a su alta mortalidad<sup>246</sup>, pudiendo llegar incluso a un 50 – 80%<sup>247</sup>, lo cual concuerda con este estudio en el cual uno de los pacientes presentó alta gravedad aunque de favorable evolución, y el otro falleció. Cabe destacar que se debe tener un alto índice de sospecha clínica de esta reacción adversa a fin de reconocer su etiología y otorgar tratamiento apropiado y oportuno<sup>248</sup>.

#### *Reacciones adversas de menor frecuencia de aparición*

Debido a la heterogeneidad de los fármacos utilizados y las variadas características clínicas de los pacientes hospitalizados en una unidad de paciente crítico, es de esperar que muchas RAM tengan una baja frecuencia de aparición. A continuación se mencionan reacciones adversas que fueron notificadas solamente en un paciente, teniendo cada una de ellas una prevalencia del 0,7% sobre el total de pacientes hospitalizados.

Se reportó hipertiroidismo producto de la administración de amiodarona, potente antiarrítmico que puede llegar a causar alteraciones de las hormonas tiroideas en hasta el 15% de los pacientes que la utilizan<sup>249</sup> debido a la presencia de yodo en su estructura<sup>250</sup>, pudiendo llegar incluso al 50% en consumidores crónico<sup>251</sup>, razón por la cual se recomienda monitorización del pacientes durante al menos 2 – 3 años posterior al inicio del tratamiento con este fármaco<sup>252</sup>.

A nivel de sistema cardiovascular se presentó bradicardia por fentanilo. El motivo exacto de este efecto aún no está claro, pero se considera que todos los fármacos que estimulan el receptor  $\mu$  (excepto meperidina) pueden producirla, y estaría relacionada a estimulación del núcleo vagal central y disminución de la actividad simpática<sup>253</sup>. Se debe considerar también una infusión a

menor velocidad para evitar el efecto bradicárdico en pacientes susceptibles<sup>254</sup>. Otro efecto reportado a nivel de este sistema fue prolongación del intervalo QT por clorpromazina, en el cual se suspendió el fármaco de inmediato (razón por la cual se consideró una reacción grave) y el paciente se recuperó sin secuelas. Este antipsicótico produce esta RAM por prolongación de la repolarización ventricular al alterar los canales iónicos de potasio y/o sodio, favoreciendo así que ocurran arritmias ventriculares y, potencialmente, muerte súbita<sup>255</sup>.

También se registró un caso de hiperamonemia por ácido valproico, la cual se produce por inhibición de la enzima carbamoil fosfato sintetasa I, que cataliza la primera reacción en el ciclo de la urea, lo cual impide la excreción del amoníaco y eleva sus niveles séricos<sup>256</sup>. La hiperamonemia se caracteriza por vómitos, alteración progresiva de la conciencia, signos neurológicos focales y aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas, siendo necesario el monitoreo de los pacientes que utilizan ácido valproico<sup>257</sup>. En este caso no fue posible ya que el paciente fue trasladado y en el servicio de destino no se le realizó exámenes de control.

A nivel gastrointestinal, se presentó infección por *Clostridium difficile* por el uso de ertapenem. Cuando se asocian algunas situaciones como enfermedades que favorecen la inmunosupresión, junto al uso de terapia antibiótica, se puede producir una alteración de la flora del colon, creando condiciones propicias para la adquisición y/o proliferación del *Clostridium difficile*<sup>258</sup>. Esta RAM presenta una incidencia que varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados<sup>259</sup> (lo cual concuerda con lo encontrado en este estudio), con una mortalidad del 1 a 5%<sup>260</sup>. La paciente que presentó esta reacción adversa recibió tratamiento y se recuperó adecuadamente. Otra reacción gastrointestinal fue la aparición de diarrea por el uso de imipenem y linezolid, en el cual la gravedad de la paciente aumentó y finalmente falleció. Se reporta que entre 5 y 20% de los

pacientes tienen un cuadro diarreico luego de haber tomado antibióticos, el cual puede ser causado por dos mecanismos: el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una alteración de la flora intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los azúcares o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea<sup>261</sup>. Por último, hubo un caso de empeoramiento de la diarrea por la administración de domperidona, reacción adversa poco descrita en la literatura y que se debe a una acción procinética moderada e inconstante, aunque demostrable de dicho fármaco<sup>262</sup>.

A nivel de sistema nervioso central una paciente presentó compromiso de conciencia por midazolam. Este efecto, si bien es muy poco descrito, se puede presentar sobre todo en pacientes ancianos a los que se les administra un opioide de manera concomitante (como es el caso de la paciente que presentó esta RAM), para lo cual se sugiere disminuir la dosis de midazolam al 50%<sup>263</sup> (en nuestra paciente se suspendió). Un segundo paciente presentó somnolencia producto de levetiracetam, reacción adversa muy poco descrita pero reportada<sup>264</sup>. En este caso el efecto lateral del fármaco se sumó a la gravedad del paciente, aunque una vez disminuida la dosis del medicamento el estado soporoso del paciente mejoró notoriamente.

En relación al sistema respiratorio, una paciente refirió disnea por morfina, la que cedió una vez retirado el fármaco. Si bien la morfina causa depresión respiratoria dosis dependiente, este efecto podría haberse debido a una susceptibilidad particular de la paciente a dosis menores. Además, lo que la paciente refirió como disnea podría bien haberse debido a cierta broncoconstricción causada por el fármaco, efecto que también se le atribuye en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina<sup>265</sup>. Otro efecto reportado fue distrés respiratorio por la administración de

filgrastim. Esta reacción adversa prácticamente no se ha estudiado y su mecanismo exacto parece ser desconocido, pero en ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización se han notificado efectos adversos pulmonares como enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>266</sup>. Esta RAM se clasificó como grave, y lamentablemente la paciente falleció.

A nivel hematológico, se presentó un caso de eosinofilia por el uso de vancomicina. Se ha descrito en la literatura que este antibiótico y otros medicamentos pueden provocar un síndrome denominado “reacción por drogas con eosinofilia” (DRESS por sus siglas en inglés), el cual es raro, grave y conlleva una alta tasa de mortalidad (10 – 20%)<sup>267</sup>, aunque también se han comunicado casos más simples de eosinofilia y alteración de la función hepática<sup>268</sup> (lo cual podría concordar además con cierto daño hepático presente en el paciente). Otra reacción descrita en un solo paciente fue sangramiento de línea arterial por el uso de heparina no fraccionada, habiéndose descrito ya la importancia de mantener el INR en rangos terapéuticos.

Por último, en cuanto al sistema renal, se notificó una RAM de falla renal por el uso de colistín. Se ha descrito que la nefrotoxicidad mediada por colistin es mayor al 10%, llegando incluso en algunos estudios a ser cercana al 50%<sup>269</sup>. Se ha asociado el uso de esta polimixina a episodios de hematuria, proteinuria, oliguria y falla renal aguda debidos a negrosis tubular aguda, que generalmente revierten al adaptar la posología<sup>270</sup>. En al menos 90% de los casos la función renal mejora tras la suspensión del fármaco<sup>271</sup>. En la paciente de este estudio efectivamente mejoró la función renal tras el ajuste de dosis de colistín, falleciendo finalmente debido a su estado de máxima gravedad y a una injuria renal que contribuyó a una posterior falla multiorgánica. También

se presentó hipocalcemia por el uso crónico de prednisona. Los glucocorticoides pueden alterar el metabolismo del calcio, y dependiendo de la dosis pueden ocasionar disminución de la absorción intestinal de calcio o, también, aumento de su excreción renal, por la movilización del calcio proveniente del hueso y también por acción directa a nivel renal<sup>272</sup>. En estos casos, se requerirá, como en el caso de la paciente que presentó dicha RAM, un aporte adecuado de suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes que precisan corticosteroides de forma prolongada<sup>273</sup>.

En este estudio, el sistema renal fue el más afectado (24,8%) seguido de los sistemas endocrino (24,2%) y nervioso (13,4%). Los sistemas/órganos más frecuentemente afectados varían entre diversos estudios en función del país, servicio estudiado y el arsenal utilizado en cada uno de ellos. Aunque hay numerosos estudios que apuntan a los trastornos dermatológicos<sup>274-275</sup> y gastrointestinales<sup>276-277</sup> como los más recurrentes, un estudio del año 2009 realizado en la unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario de la India establece los trastornos renales/electrolíticos como los de mayor frecuencia llegando a representar el 24% del total<sup>278</sup>, porcentaje que concuerda con lo encontrado en este estudio. En cuanto a los trastornos endocrinos (mayormente relacionados con el metabolismo de la glucosa e insulina), otro estudio encontró una prevalencia del 26%<sup>279</sup>, lo que también se acerca a lo reportado en este estudio.

En cuanto a los grupos farmacológicos sospechosos de producir las RAM, los que mayor frecuencia de aparición tuvieron fueron los de sangre y órganos hematopoyéticos, tracto alimentario y metabolismo y sistema nervioso, lo cual difiere de la mayoría de los estudios que establecen los antimicrobianos<sup>280-281-282</sup> como grupo farmacológico mayormente sospechoso de producir RAM (grupo farmacológico con menor porcentaje de sospechas en este estudio, llegando a un 5,1%).

Sólo un estudio evidencia un alto porcentaje de fármacos de la sangre (37,6%) como causantes de RAM<sup>283</sup>, porcentaje más alto que el encontrado en este estudio.

El promedio de días de administración de los fármacos sospechosos de causar RAM fue de  $8,9 \pm 11,7$  días lo cual evidencia una alta variabilidad en los días de administración, concordando esto con el amplio rango de días de administración, que fue de 1 a 81 días considerando que los pacientes críticos pueden pasar largos períodos con un medicamento cuando se encuentran muy graves. Por otro lado, un 38,9% de los pacientes presentó el cuadro durante un tiempo superior a una semana, lo cual es esperable considerando que la gravedad de los pacientes críticos muchas veces no permite suspender un fármaco debido a que es realmente necesaria su utilización.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos notificadas en la UPC se clasificaron como probables (51,7%) según causalidad y como moderadas (72,5%) según gravedad, siendo ambos hallazgos compatibles con lo reportado en la literatura<sup>284-285-286-287-288-289</sup>. Además hubo 5 RAM clasificadas como letales (3,4%), cifra que si bien es mayor a la de otros estudios (que bordean el 1% de mortalidad)<sup>290</sup> se incluye dentro del rango referido por la literatura<sup>291-292</sup>.

Referente a las intervenciones realizadas en cada paciente con RAM, la mayoría correspondió a la administración de tratamiento (42,9%), seguido de 55 casos (35,7%) en los cuales no fue necesario realizar alguna intervención, se realizó un ajuste en la dosis de fármaco o bien se sugirió realizar una intervención a otro profesional de la salud (como por ejemplo ajustes nutricionales en pacientes con débito gástrico muy elevado). La administración de tratamiento en un porcentaje tan alto de los pacientes con RAM tiene relación a la alta notificación de reacciones por parte del químico farmacéutico (81,2%), ya que cuando este profesional no forma parte de los equipos de

salud suele existir una subnotificación, la cual tiene como consecuencia una menor administración de tratamiento a las reacciones adversas medicamentosas por no haber sido notificadas.

Muchas de las intervenciones a las RAM notificadas mayormente por el químico farmacéutico fueron realizadas por los médicos a cargo del paciente, considerándose el 80,5% de estas apropiadas para el estado clínico del paciente. En el caso de las reacciones indiferentes (18,8%) e inapropiadas (0,7%) esto se pudo deber a una mayor gravedad de los pacientes que presentaron la RAM y a los cuales se les realizó una determinada intervención, ya que es difícil que un paciente de alta gravedad o con compromiso orgánico mejore en su estado clínico en esos casos.

En cuanto al resultado de cada RAM notificada, independiente de la gravedad de esta, en el 71,1% de los casos el paciente se recuperó sin secuelas. Un 6% de los pacientes falleció producto de la RAM (lo cual correspondió a acidosis láctica por metformina, compromiso de conciencia por midazolam, distrés respiratorio por filgrastim, falla renal por colistín, hiponatremia severa por hidroclorotiazida, neutropenia febril por terapia citotóxica y prerrenalización de la insuficiencia renal por furosemida). Cabe también destacar un 1,3% de pacientes que se recuperó quedando con secuelas, lo cual corresponde a 2 pacientes, uno de ellos correspondió a un paciente de la tercera edad con delirium por ranitidina y que quedó con compromiso de conciencia, mientras que el otro presentó hipoperfusión distal por noradrenalina, quedando con necrosis digital.

Aunque no se registra en la literatura información relacionada a los índices egreso por alta o traslados desde la UPC en los pacientes que han presentado reacciones adversas, si se puede encontrar información relativa a los fallecimientos por reacciones adversas a medicamentos, la cual varía ampliamente en los diversos estudios existentes entre un 10 a un 36%<sup>293-294-295-296</sup>, rango dentro del cual se encuentra lo reportado en este estudio (30,1% de mortalidad por RAM).

Por otro lado, la proporción de ingresos producto de una RAM no se condice con la mayoría de los estudios en que se establece cercana a un 11%<sup>297-298</sup>, aunque un estudio del año 2003 llevado a cabo en Alemania se establece que las RAM fueron causa de ingreso del 3,8% de las hospitalizaciones<sup>299</sup>.

Este estudio deja en evidencia la importancia del profesional químico farmacéutico en la práctica clínica diaria de una unidad de paciente crítico. De las RAM reportadas 121 fueron notificadas por el químico farmacéutico (81,2% del total) quien realizó intervenciones directas sobre 27 de ellas (18,1% del total de RAM), siendo en un 100% aceptadas por el equipo de salud a cargo de los pacientes. Esta no es una cantidad menor si consideramos que las notificaciones de RAM e intervenciones relacionadas a ellas son sólo una pequeña parte del aporte que realiza este profesional al área hospitalaria<sup>300</sup>.

Se determinó el impacto clínico de las intervenciones realizadas, siendo 18 de ellas (66,7%) significativas y aportando, por tanto, al mejoramiento del estado clínico de los pacientes y el cumplimiento de prácticas estándar bajo las cuales se debe mantener la calidad de la atención en un paciente crítico. Por otro lado, según la relevancia clínica del tipo de error evitado, 14 intervenciones (51,9%) evitaron un error serio y 12 (44,4%) un error significativo. La reducción tanto del desarrollo de las RAM como de su severidad puede llevar a reducir la morbi – mortalidad y los costos al prevenir la prolongación de la estancia hospitalaria y futuras hospitalizaciones<sup>301-302</sup>.

Finalmente, este estudio no estuvo exento de limitaciones. Por una parte, es posible que la población del hospital y del servicio médico estudiado presente diferencias incluso significativas con respecto a las poblaciones de otras instituciones o de otros países, de forma que la interpretación de los resultados y asimilación a otros hospitales puede ser discutible. Por otra

parte, no se puede descartar cierto sesgo en la aplicación del Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de las sospechas de RAM notificadas, ya que para una correcta evaluación se exige una re-exposición del paciente al fármaco sospechoso, así como la reaparición clínica del evento, para obtener el grado máximo de imputabilidad. Evidentemente en casi la mayoría de los casos no hubo readministración del fármaco sospechoso para no poner en riesgo el estado clínico de cada paciente. Aún así, independientemente de las dificultades en la catalogación de las RAM, es importante que toda sospecha sea notificada manteniendo así una estrecha vigilancia ante posibles asociaciones previamente no conocidas o potenciales condiciones de riesgo para el paciente<sup>303</sup>.

## CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema no menor para los pacientes hospitalizados y el equipo médico de la unidad de paciente crítico del Hospital Dr. Gustavo Fricke, representando el 4,8% de los ingresos hospitalarios y con una prevalencia del 25,2% sobre el total de pacientes, contribuyendo además a la gravedad de quienes se encuentran internados y al aumento de los días de estancia hospitalaria.

El modelo de atención en el que se incorpora al químico farmacéutico al equipo de salud hospitalario y la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa de tipo intensiva realizada por este profesional aumenta la detección de reacciones adversas a medicamentos, mejora la efectividad y la seguridad de los tratamiento y reporta numerosos beneficios tanto para el paciente como para el centro hospitalario.

La información obtenida a partir de la caracterización de las reacciones adversas notificadas y de la cuantificación de sus efectos clínicos puede ser considerada como base para futuros estudios como también para la creación de estrategias de prevención y planes de mejora con el fin de gestionar protocolos más seguros y eficientes para los pacientes susceptibles de presentar complicaciones derivadas del uso de medicamentos.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Acta 022/2017 de aprobación del proyecto por parte del CBI



CBI – Facultad de Farmacia

#### ACTA DE EVALUACIÓN 022/2017

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, constituido por Sergio Blaimont, Asesor Jurídico externo y los académicos de la Facultad de Farmacia, Prof. Rafael Jiménez (Presidente del CBI), Prof. Raúl Vinet (Secretario del CBI), Prof. Marcela Escobar (Miembro del CBI) y Prof. Claudia Vega (Miembro del CBI) declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto “ESTUDIO DE PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y CUANTIFICACIÓN DE SUS EFECTOS CLÍNICOS EN LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL GUSTAVO FRICKE”, presentado por Jocelyn Otto, alumna regular de la Facultad de Farmacia, y dirigido por la profesora Patricia Acuña.

Para su evaluación, el CBI revisó los antecedentes contenidos en la “SOLICITUD PARA LA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRE AL SER HUMANO COMO SUJETO DE INVESTIGACION, EL USO DE MUESTRAS HUMANAS O EL USO DE DATOS PERSONALES” (Versión 09.2016). La solicitud incluye como anexos: (1) Consentimiento Informado, (2) Convenio de Confidencialidad y (3) Ficha de registro de sospechas de reacciones adversas.

*Objetivo del Estudio.* La investigación propone estudiar la prevalencia y cuantificar las consecuencias de las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar.

*Metodología.* Se trata de un estudio de tipo observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo que se realizará en pacientes hospitalizados en las UPC del hospital Gustavo Fricke. El estudio consta de 3 etapas: (1) recolección de datos mediante una ficha de registro de sospechas de RAM, (2) tratamiento de datos y validación estadística, y (3) análisis e interpretación de resultados.

- I. El CBI considera que los objetivos del proyecto han sido bien definidos y que la metodología asociada a sus logros se ha establecido adecuadamente.
- II. En la valoración bioética del proyecto, el CBI no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.
- III. Por lo anterior, el CBI de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto.

Firman el Acta los miembros del Comité:



---

Rafael Jiménez



---

Marcela Escobar



---

Claudia Vega



---

Sergio Blaimont



---

Raúl Vinet

Valparaíso, 01 de agosto de 2017

**ANEXO 2. Formulario de Consentimiento Informado****CONSENTIMIENTO INFORMADO (De acuerdo a la Ley 20.584)**

La Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, en conjunto con la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, le invitan a participar de un estudio titulado *“Estudio de la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos y cuantificación de sus efectos clínicos en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke”*, a cargo de la Interna de Química y Farmacia, Srta. Jocelyn Otto Becker. Este estudio busca detectar y registrar las reacciones adversas a medicamentos ocurridas en dicha unidad con el fin de conocer su impacto sobre los pacientes y su tratamiento.

Para esto, el equipo de investigadores solicita acceso a su ficha clínica, para recolectar datos sobre el uso y/o administración de medicamentos y en general sobre los procedimientos que le sean practicados a Ud. o a su representado dentro del Hospital. Debe saber que este estudio sólo implica observación y en ningún caso intervención en el paciente o en su tratamiento, por lo que Ud. o su representado no corren ningún tipo de riesgo. Por otra parte, los datos recolectados serán tratados con carácter de información confidencial, lo que significa que su participación es totalmente anónima.

Su participación es VOLUNTARIA y puede elegir ser o no parte de este estudio, de modo que si se niega a participar seguirá recibiendo la misma atención que hasta ahora. De igual manera, si usted acepta participar, puede retirarse en el momento que estime conveniente, sin ningún tipo de problema o sanción. Cabe destacar, además, que su participación es gratuita y que ningún miembro del equipo médico que lo atiende a Ud. o a su representado recibirá compensación económica o de otro tipo por los datos obtenidos.

Yo, ....., C.I. N°..... con fecha ....., en representación de ....., C.I. N° ....., declaro que he leído la información proporcionada, he podido aclarar todas mis dudas y he recibido respuestas satisfactorias. Autorizo de manera voluntaria a los investigadores para que se utilice la información solicitada anteriormente.

.....

Firma Participante y/o Representante

.....

Fecha

**ANEXO 3. Convenio de confidencialidad****CONVENIO DE CONFIDENCIALIDAD**

La suscrita, Jocelyn Karina Otto Becker, Rut 17.140.179-8, alumna tesista para optar al Título de Químico Farmacéutico, que estudiará la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Fricke de Viña del Mar, cuantificará y caracterizará sus efectos sobre los pacientes y su tratamiento en el marco del Proyecto “Estudio de la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos y cuantificación de sus efectos clínicos en la Unidad de Paciente Crítico del Hospital Gustavo Fricke”, acepto en este acto las siguientes condiciones:

Confirmando que se me ha advertido explícitamente la prohibición de divulgar, utilizar o transferir información del proyecto mencionado. Dicha prohibición se mantendrá vigente durante el plazo de duración del proyecto e incluso después de que haya concluido. La mencionada confidencialidad se refiere a todo tipo de información individual recolectada durante mi desempeño. Los resultados del estudio sólo se darán a conocer en situaciones formales.

En tal virtud, acepto mantener en secreto dicha información bajo las condiciones expuestas.

.....  
Nombre y firma investigador responsable

.....  
Nombre y firma profesor guía de Internado

En Valparaíso, 14/junio/2017.

**ANEXO 4. Ficha de Registro de sospechas de RAM****FICHA DE REGISTRO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS****Información del paciente**

Paciente	Fecha ingreso	Fecha registro
Diagnósticos de ingreso ---- HTA ---- DM2 IR NIR		Antecedentes Qx
Tabaco Si No	Drogas Si No ¿Cuál?	Codificación
Alcohol Si No	Alergias Si No ¿Cuál?	

**Información sobre la RAM**

Fármaco sospechoso	Posología	Vía adm
Inicio tto	Fin tto	¿Otras exposiciones a la droga? --- Si --- No --- N/S

Días de adm .....	Comienzo post adm --- menos de 1 hora --- más de 1 hora --- más de 1 día
Duración de la RAM --- menos de 1 día --- menos de 1 semana --- más de 1 semana --- desconocido	
Manifestaciones clínicas y/o exámenes que sugieran RAM	

Gravedad de la RAM	¿Quién efectuó la notificación?	¿Se realizó alguna intervención?	Significancia clínica de la intervención
--- Leve	--- Médico	--- Cambio de fármaco	--- Apropiaada
--- Moderada	--- QF Clínico	--- Suspensión del fco	--- Indiferente
--- Grave	--- Enfermera	--- Se administra tto	--- Inapropiaada
--- Letal	--- N/A	--- No requiere o N/A	

Resultado de la RAM	--- No consignada	--- Recuperado sin secuelas	--- Recuperado con secuelas
	--- Fallecido por RAM	--- No recuperado	--- En tratamiento por RAM

Motivo de egreso del paciente --- Dado de alta --- Fallecido --- Traslado a otra Unidad (¿A cuál? .....	
Fecha de egreso desde UCP	Estancia total en UPC ..... días

**Tratamientos administrados en UPC**

MEDICAMENTO/TERAPIA	Posología	Vía adm	MEDICAMENTO/TERAPIA	Posología	Vía adm
1.			9.		
2.			10.		
3.			11.		
4.			12.		
5.			13.		
6.			14.		
7.			15.		
8.			<i>Pje según Naranjo ..... (Causalidad .....</i>		

**ANEXO 5. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM<sup>304</sup>**

<b>Pregunta</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No se sabe</b>
1. ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Hay otras causas (distintas a la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
7. ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
8. ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
9. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
<b>Puntuación total</b>			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

<b>Causalidad de la RAM</b>	<b>Puntaje</b>
Segura	> 9
Probable	5 – 8
Posible	1 – 4
Improbable	0

## BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> <http://redsalud.uc.cl/ucchristus/hospital/clinica-San-Carlos-de-Apoquindo/hospitalizacion/unidad-de-paciente-critico.act> (Consulta: 24 de marzo 2018).
- <sup>2</sup> Fang Gao S., Core Topics in Critical Care Medicine. Cambridge University Press, 2010. Pág. 4.
- <sup>3</sup> <http://www.sefh.es/fh/2003/n4/5.pdf> (Consulta: 24 de marzo 2018).
- <sup>4</sup> Zagli G., Tarantini F., Bonizzoli M, et al., Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22 (5): 493–501.
- <sup>5</sup> Power BM., Forber AM., Van Heerden PV., Ilett KF., Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34 (1): 25–56.
- <sup>6</sup> Zolezzi M., Parsotam N., Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1 (3): 181–8.
- <sup>7</sup> Akici A., Oktay S., Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf* 2007; 2 (1): 65 – 9.
- <sup>8</sup> Bataller Ramón (ed), Toxicología clínica. Edit. Universitat de València, España, 2004. Pág 25.
- <sup>9</sup> Lazarou J., Pomeranz B., Corey P., Incidence of Adverse Drug in Hospitalized Patients: A Meta – analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200–5.
- <sup>10</sup> Bataller R. (ed), op. cit. Pág. 25.
- <sup>11</sup> World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. Geneva, Switzerland: WHO 2008. Pág 75.
- <sup>12</sup> Bressler R., Bahl J., Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (12): 1564–77.
- <sup>13</sup> Jiménez F., López F., Gestión y promoción de la salud. Edit. ACCI ediciones, Madrid, España, 2016. Pág 35.
- <sup>14</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s> (Consulta: 24 de marzo 2018).
- <sup>15</sup> Laporte J., Capella D., Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos En: Laporte JR. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona, Ediciones Científicas y Técnicas, SA 1993; 95–6.
- <sup>16</sup> Laporte JR., Carné I., Estudio de las reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin* 1989; 92: 536–8.
- <sup>17</sup> Lazarou J., Pomeranz B., Corey P., op. cit.
- <sup>18</sup> Zolezzi M., Parsotam N., op. cit.
- <sup>19</sup> McDonnell P., Jacobs M., Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1331–6.

- 
- <sup>20</sup> Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Díaz J., Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* 2006; 26: 31–41.
- <sup>21</sup> Jiménez F., López F., op. cit. Pág 37.
- <sup>22</sup> Bataller R. (ed), op. cit. Pág 25.
- <sup>23</sup> Segura O., Maldonado C., Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401–7.
- <sup>24</sup> Zolezzi M., Parsotam N., op. cit.
- <sup>25</sup> Akici A., Oktay S., op. cit.
- <sup>26</sup> Sultana J., Cutroneo P., Trifiró G., Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (1): S73–S77.
- <sup>27</sup> McDonnell P., Jacobs M., op. cit.
- <sup>28</sup> Zolezzi M., Parsotam N., op. cit.
- <sup>29</sup> Van Grootheest AC., Van Puijenbroek EP., de Jong–van den Berg LT., Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11 (4): 205–10.
- <sup>30</sup> Van Groothest K., Olsson S., Couper M., de Jong–van den Berg LT., Pharmacists role in reporting adverse drug reations in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (7): 457–64.
- <sup>31</sup> Boyko WL Jr., Yurkowski PJ., Ivey MF., Armitstead JA., Roberts BL., Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care reaching hospital. *Am J Heath Syst Pharm* 1997; 54: 1591–5.
- <sup>32</sup> Morrison A., Wertheimer A., Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacist’s clinical seviles. *Am J Heath Syst Pharm* 2001; 58: 569–77.
- <sup>33</sup> Boyko WL Jr., Yurkowski PJ., Ivey MF., Armitstead JA., Roberts BL., op. cit.
- <sup>34</sup> Schumock GT., Meek PD., Ploetz PA., Vermeulen LC., Economic evaluations of clinical pharmacy services: 1998–1995. *Pharmacoterapy* 1996; 16: 1188–208.
- <sup>35</sup> Regueira T., Conseraciones farmacológicas generales y particulares en Cuidados Intensivos. *Rev Méd Clínica Las Condes* 2016; 27 (5): 636–645.
- <sup>36</sup> <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/07/images/parte02.pdf> (Consulta: 26 de marzo 2018).
- <sup>37</sup> Hurwitz N., Wade O., Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969; 1 (5643): 531–6.
- <sup>38</sup> Hurwitz N., Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969; 1 (5643): 536–9.
- <sup>39</sup> Hurwitz N., Admissions to hospital due to drug. *Br Med J.* 1969; 1 (5643): 539–40.
- <sup>40</sup> <http://www.bu.edu/bcdsp> (Consulta: 15 de marzo 2017).
- <sup>41</sup> Velázquez L., *Farmacología Básica y Clínica*, 18a ed. Edit. Médica Panamericana, 2008. Pág. 1190.

- 
- <sup>42</sup> Organización Mundial de la Salud, La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Ginebra, 2004. Pág. 1.
- <sup>43</sup> Hannaford P., Bond C., Sinclair H., Supporting the safe use of over-the counter medicines in the UK: a pilot pharmacovigilance study of OTC ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000; 9: 73.
- <sup>44</sup> Castells S., Hernández M., *Farmacología en Enfermería*, 2a ed. Edit. Elsevier, Madrid, España, 2007. Pág 31.
- <sup>45</sup> Concepción Castellana Perelló, *Oficina de Farmacia*. Edit. Paraninfo S.A., Madrid, España, 2015. Pág. 75.
- <sup>46</sup> Rozman C., Cardellach F., *Medicina Interna*, 18a ed. Edit. Elsevier España, España, 2016.
- <sup>47</sup> World Health Organization. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos*. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala, Sweden, 2001.
- <sup>48</sup> Roldán J., *Farmacovigilancia: Datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile*. *Rev Med Clin Condes* 2016; 27 (5): 585–593.
- <sup>49</sup> Velázquez L., op. cit. Pág. 1191.
- <sup>50</sup> Castells S., Hernández M., op. cit. Pág. 34.
- <sup>51</sup> García A., Galindo K., Morales M., León P., *Farmacovigilancia hospitalaria*. *Rev Cubana Oftalmol* 2016; 29 (4): 688–695.
- <sup>52</sup> Ibid.
- <sup>53</sup> Velázquez L., op. cit. Pág. 1191.
- <sup>54</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf> (Consulta: 28 de marzo 2018).
- <sup>55</sup> Sánchez I., Amador C., Plaza J., Correa G., Amador R., Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* 2014; 142: 998–1005.
- <sup>56</sup> Bataller R. (ed), op. cit. Pág. 29.
- <sup>57</sup> Jiménez Torres N. (ed), *Calidad Farmacoterapéutica*. Publicacions de la Universitat de València, Barcelona, 2006. Pág. 77.
- <sup>58</sup> Karch F., Lasagna L., Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234: 1236–41.
- <sup>59</sup> Karch F., Lasagna L., Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247–54.
- <sup>60</sup> Kramer M., Leventhal J., Hutchinson T., Feinstein A., An algorithm for the operational assesment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979; 242: 623–632.
- <sup>61</sup> Kramer M., Hutchinson T., Flegel K., Nai-mark L., et al., Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *Pediatrics* 1985; 106: 305–310.
- <sup>62</sup> Naranjo C., Busto U., Sellers E., Sandor P., Ruiz I., Roberts E., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.

- 
- <sup>63</sup> Jones JK., Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* 1982; 5 (2): 58–67.
- <sup>64</sup> Begaud B., Evreux J., Jouglard J., Lagier G., Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualisation of the methods used in France. *Therapie* 1985; 40: 115–118.
- <sup>65</sup> Aronson J., Ferner R., Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327 (7425): 1222–5.
- <sup>66</sup> Arimone Y., Begaud B., Miremont–Salamé G., Fourrier–Réglat A., Molimard M., Moore N., Haramburu F., A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *J Clin Epidemiol* 2006; 59 (3): 308–14.
- <sup>67</sup> Striker BHCH, Drug–induced hepatic injury, 2nd ed. Edit. Elsevier, Amsterdam, 1992.
- <sup>68</sup> Danan G., Benichou C., Causality assessment of adverse reactions to drugs--|. A novel method based on the conclusions of international consensus meeting: application to drug–induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46 (11): 1323–30.
- <sup>69</sup> Victorino M., Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug–induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664–669.
- <sup>70</sup> Kyonen M., Folatre I., Lagos X., Vargas S., Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003–2009. *Rev Med Chile* 2015; 143: 880–886.
- <sup>71</sup> Alcántara L., Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontáneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, 2010. Pág. 51–52.
- <sup>72</sup> Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas: Documento para la opinión pública. 2008. Pág. 32.
- <sup>73</sup> Borobia C., Valoración del daño corporal: Medicina de los seguros de vida. Edit. Elsevier España, S.L., Barcelona, España, 2014. Pág. 47–48.
- <sup>74</sup> World Health Organization, International drug monitoring: the role of national centres. WHO Technical Report Series 489 (9), Geneva; World Health Organization, 1972.
- <sup>75</sup> Royall B., Vigilancia de las reacciones medicamentosas adversas, *Crónica de la OMS* 1973; 27: 501–507.
- <sup>76</sup> World Health Organization, Safety and efficacy issues, WHO Drug Information, Vol 19, N°1, 2005.
- <sup>77</sup> Olson S., The role of the WHO Programme for International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety* 1998; 19: 1–10.
- <sup>78</sup> <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members> (Consulta: 20 de marzo 2018).

- 
- <sup>79</sup> [http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3\\_GT\\_VConferencia\\_Farmacovigilancia.pdf](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf) (Consulta: 20 de marzo 2017).
- <sup>80</sup> Ruiz I., Farmacovigilancia y su realidad en Chile. *Rev Farmacol Chile* 2011; 4 (1): 6.
- <sup>81</sup> [http://www.ispch.cl/anamed\\_/farmacovigilancia](http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia) (Consulta: 14 de marzo 2017)
- <sup>82</sup> Morales M., Ruiz I., Morgado C., González X., Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev. Chil. Infectol*, 2002; 19 (1): 42–45.
- <sup>83</sup> García A., Galindo K., Morales M., León P., op. cit.
- <sup>84</sup> Gómez–Oliván L., Téllez A., López M., Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Rev Mex Cienc Farmac*, 2005; 36 (2): 41–8.
- <sup>85</sup> Ochoa C., Evaluación de la importancia de los resultados de estudios clínicos. Importancia clínica frente a significación estadística. *Evidencias en Pediatría* 2010; 6: 40.
- <sup>86</sup> Kazdin A., Buela–Casal G., Conducta antisocial: evaluación, tratamiento y prevención en la infancia y adolescencia. Edit. Pirámide, 1999.
- <sup>87</sup> Pita S., Pértega S., Significancia estadística y relevancia clínica. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. *Cad Aten Primaria* 2001; 8: 191–195.
- <sup>88</sup> Ochoa C., op. cit.
- <sup>89</sup> [https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=283&table\\_id=](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=283&table_id=) (Consulta: 13 de febrero 2018)
- <sup>90</sup> Overhage J., Lukes A., Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health–Syst Pharm* 1999; 56: 2444–50.
- <sup>91</sup> Folli H., Poole R., Benitz W., Russo J., Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in Two Children's Hospitals. *Pediatrics* 1987; 79: 718–722.
- <sup>92</sup> Hatoum H., Catizone C., Hutchinson R., Purohit A., An eleven–year review of the pharmacy literature: Documentation of the value and acceptance of clinical pharmacy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1986; 20: 33–48.
- <sup>93</sup> Overhage J., Lukes A., op. cit.
- <sup>94</sup> Overhage J., Lukes A., op. cit.
- <sup>95</sup> Ruiz I., op. cit.
- <sup>96</sup> World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002.
- <sup>97</sup> [http://www.ispch.cl/anamed\\_/farmacovigilancia/desarrollo](http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia/desarrollo) (Consulta: 24 de marzo 2018).
- <sup>98</sup> <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/Login.aspx> (Consulta: 24 de marzo 2018).
- <sup>99</sup> Roldán J., op. cit.

- 
- <sup>100</sup> Otero L., Bajo Bajo A., Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 796–805.
- <sup>101</sup> Vallano Ferraz A., Agusti Escasany A., Pedrós Xolvi C., Arnau de Bolós J., Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit* 2012; 26 (3): 277–283.
- <sup>102</sup> Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas: Documento para la opinión pública. 2008. Pág. 13.
- <sup>103</sup> Arroyo C., Aquerreta A., Ortega E., Goñi O., Giráldez J., Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Farm Hosp* 2006; 30: 284–290.
- <sup>104</sup> Ahmad S., Adverse Drug Event Monitoring at the Food and Drug Administration. *Journal of General Internal Medicine* 2003; 18: 57–60.
- <sup>105</sup> Lazarou J., Pomeranz B., Corey P., op. cit.
- <sup>106</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., Castro L., Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática 2000–2011. *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43 (3): 19–35.
- <sup>107</sup> Carrasco P., de Andrés L., Barrera V., de Miguel G., Jiménez R., Trends of adverse drug reactions related–hospitalizations in Spain (2001–2006). *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 287.
- <sup>108</sup> Wu T., Jen M., Bottle A., Molokhia M., Aylin P., Bell D., et al., Ten–year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009. *J R Soc Med* 2010; 103 (6): 239–50.
- <sup>109</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., Castro L., op. cit.
- <sup>110</sup> <http://www.ispch.cl/reaccion-adversa-medicamentos-ram> (Consulta: 18 de marzo 2018).
- <sup>111</sup> [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20la%20Notificaci%C3%B3n%20de%20Sospechas%20de%20Reacciones%20Adversas\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20la%20Notificaci%C3%B3n%20de%20Sospechas%20de%20Reacciones%20Adversas_0.pdf) (Consulta: 20 de marzo 2018).
- <sup>112</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.6.html> (Consulta: 20 de marzo 2018).
- <sup>113</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html#Js8121s.7.7> (Consulta: 20 de marzo 2018)
- <sup>114</sup> Vilá A., San José A., Roure C., Armadans L., Vilardell M., Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin* 2003; 120: 613–8.
- <sup>115</sup> World Medical Association. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. 2008.
- <sup>116</sup> Gil P., Amell A., Manrique R., La Farmacovigilancia: Aspectos generales y metodológicos. Facultad de Salud Pública, Auditoría en Salud, Medellín, 2008. Pág. 12–13.

- 
- <sup>117</sup> Pérez A., Guillén A., Fraire I., Anica E., Briones J., Carrillo R., Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. *Rev Cirugía y Cirujanos* 2017; 85 (1): 93–100.
- <sup>118</sup> Tejada F., Alteraciones del equilibrio del potasio. *Rev Clin Med Fam* 2008; 2 (3): 129–133
- <sup>119</sup> Ruiz A., Quintero N., Parra D., Jara A., Russo M., Zitko P., Pefaur J., Caracterización del metabolismo óseo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en el Servicio de Salud Metropolitano Sur, Santiago de Chile. *Rev. Méd. Chile* 2015; 143 (2): 168–174.
- <sup>120</sup> Tejada F., op cit.
- <sup>121</sup> Castellanos L., Cárdenas L., Lourdes M., Revisión Hiponatremia. *Horiz Med* 2016; 16 (4): 60–71.
- <sup>122</sup> Pereira J., Martínez A., Gallego C., García P., La medición del residuo gástrico en nutrición enteral. *Nutrición clínica en medicina* 2016 (2): 108–121.
- <sup>123</sup> Nagami G., Hyperchloremia – Why and how. *Nefrología (Madrid)* 2016; 36 (4): 347–353.
- <sup>124</sup> Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Hipernatremia en el Adulto. Secretaría de Salud de México, México, D.F., 2013. Pág. 16.
- <sup>125</sup> Tejada F., op cit.
- <sup>126</sup> Ochoa C., op. cit.
- <sup>127</sup> Iraurgi I., Evaluación de resultados clínicos I: Entre la significación estadística y la relevancia clínica. *Norte de Salud Mental* 2009; 33: 94–108.
- <sup>128</sup> Vallejos A., Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica* 2007; 27: 66–75.
- <sup>129</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index) (Consulta: 01 de abril 2018)
- <sup>130</sup> Ochoa E., Madoz A., Vicente N., Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. *Med Segur Trab* 2009; 55 (214): 26–40.
- <sup>131</sup> Mayo-Smith M., Beecher L., Fischer T., Gorelick D., Guillaume J., Hill A., et al. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405–1412.
- <sup>132</sup> Santolaria F., González E., Mortalidad en el síndrome de abstinencia alcohólica. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23 (7): 305 – 306.
- <sup>133</sup> <http://www.who.int/es/> (Consulta: 8 de abril 2018).
- <sup>134</sup> Roldán J., op. cit.
- <sup>135</sup> Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Díaz J., op cit.
- <sup>136</sup> Becerril M., Aranda A., Moreno J., Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Alergia* 2011; 58 (4): 179–84.

- 
- <sup>137</sup> Joshua L., Padmini D., Shoba G., Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009; 18: 639 – 645.
- <sup>138</sup> Bordet R., Gautier S., Le Louet H., Dupuis B., Caron J., Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56 (12): 935–41.
- <sup>139</sup> Lazarou J., Pomeranz B., Corey P., op. cit.
- <sup>140</sup> Chaio S., Toibaro J., Valicenti P., Saidón P., Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi – mortalidad. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 111 – 118.
- <sup>141</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., Castro L., op. cit.
- <sup>142</sup> Becerril M., Aranda A., Moreno J., op. cit.
- <sup>143</sup> Thurmann P., Hompesch B., Influence on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 26: 586 – 590.
- <sup>144</sup> Vonbach P., Dubied A., Krähenbühl S., Beer J., Prevalence of drug–drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med* 2008 2008; 19 (6): 413–20.
- <sup>145</sup> Petrovic C., Van der Cammen T., Onder G., ¿Cómo detectar y evitar las reacciones adversas a fármacos en los pacientes de edad avanzada? *Drugs & Aging* 2012; 29 (6): 453 – 462.
- <sup>146</sup> Encuesta Nacional de Salud 2016 – 2017, primeros resultados. Departamento de Epidemiología, Ministerio de salud, Gobierno de Chile, 2017, Chile.
- <sup>147</sup> Servicio nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de drogas y alcohol (SENDA). Ministerio del Interior, Gobierno de Chile, Chile.
- <sup>148</sup> Ibid.
- <sup>149</sup> Ibid.
- <sup>150</sup> Pérez A., Guillén A., Fraire I., Anica E., Briones J., Carrillo R., Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa. *Cirugía y Cirujanos* 2017; 85 (1): 93–100.
- <sup>151</sup> Hsu C., Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2012; 1: 31 – 9.
- <sup>152</sup> Umpierrez G., Isaacs S., Bazargan N., You X., Thaler L., Kitabchi A., Hyperglucemia: an independent marker of in–hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 978–982.
- <sup>153</sup> Gracia A., Cruz M., Madrigal E., Morales J., Vera O., Manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 (2): 192–9.
- <sup>154</sup> Van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R y cols., Tratamiento intensivo con insulina en pacientes críticos. *Crit Care Med* 2003; 31: 359–366.

- 
- <sup>155</sup> Aramendi I., Burghi G., Manzanares W., Disglucemia en el paciente crítico: evidencia actual y perspectivas futuras. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29 (3): 364–372.
- <sup>156</sup> Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Beigmohammadi M., Sanaie S., Shadvar K., Soleimanpour H., et al., Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit. *Anesth Pain Med* 2016; 6 (1): e33849.
- <sup>157</sup> Yamada T., Shojima N., Noma H., Yamauchi T., Kadowaki T., Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2017; 43 (1): 1–15.
- <sup>158</sup> Maynard G., Huynh M., Renvall M., Iatrogenic inpatient hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention: Analysis of Current Practice at an Academic Medical Center With Implications for Improvement Efforts. *Diabetes Spectr* 2008; 21: 241–247.
- <sup>159</sup> Smith W., Winterstein A., Johns T., Rosenberg E., Sauer B., Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Pharm* 2005; 62: 714–9.
- <sup>160</sup> “High-alert” medications and patient safety. *Int J Qual Health Care* 2001; 4: 339–40.
- <sup>161</sup> *Ibid.*
- <sup>162</sup> Franz M., Kulkarni K., Polonsky W., Yarborough P., Zamudio V., Core Curriculum for Diabetes Education. Eds. *Diabetes Education and Program Management* 4th ed. American Association of Diabetes Educators, Chicago, 2003. Pág. 3–18.
- <sup>163</sup> Rojas L., Achurra P., Pino F., Ramírez P., Lopetegui M., Sanhueza L., Villarroel L., Aizman A., Diagnóstico y manejo de la hipoglicemia en adultos diabéticos hospitalizados: evaluación de competencias en un equipo profesional multidisciplinario de salud. *Rev Med Chile* 2011; 139: 848–855.
- <sup>164</sup> Sobrevilla P., Sobrevilla N., Ochoa F., Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2016; 15 (6): 344–349.
- <sup>165</sup> Wha Kim J. et al., Control of Neutrophil Endothelial Transmigration By EC-18 in Chemotherapy Induced Neutropenia. *Blood* 2015; 126: 2210.
- <sup>166</sup> Segal B., Walsh T., Holland S., *Cancer: Principles and Practice of Oncología*, 6a Ed.
- <sup>167</sup> Prasad A., Datta P., Bhattacharya J., Pattanayak C., Chauhan A., Panda P., Pattern of Adverse Drug Reactions Due to Cancer Chemotherapy in a Tertiary Care Teaching Hospital in Eastern India. *J Pharmacovigilance* 2013; 1 (2): 107–110.
- <sup>168</sup> Shrestha S., Shakya R., Shrestha S., Shakya S., Adverse Drug Reaction due to Cancer Chemotherapy and its Financial Burden in Different Hospitals of Nepal. *Pharmacovigil* 2017; 2 (1): 1–7.

- 
- <sup>169</sup> Sharma A., Kumari K., Manohar H., Bairy K., Thomas J., Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in South India. *Perspectives in Clinical Research*, 2015; 6 (2): 109–115.
- <sup>170</sup> Mallik S., Palaian S., Ojha P., Mishra P., Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Pak J Pharm Sci* 2007; 20 (3): 214–218.
- <sup>171</sup> Cooper K., Madan J., Whyte S., Stevenson M., Akehurst R., Granulocyte colony – Stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404–415.
- <sup>172</sup> Vallejos A., op. cit.
- <sup>173</sup> Aarts M., Peters F., Mandigers C., et al., Primary granulocyte colony – stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4290–4296.
- <sup>174</sup> Sobrevilla P., Sobrevilla N., Ochoa F., op. cit.
- <sup>175</sup> Weycker D., Li X., Edelsberg J., Barron R., Kartashov A., Xu H., Lyman G., Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *Journal of Oncology Practice* 2014; 11 (1): 47–54.
- <sup>176</sup> Dentali F., Douketis J., Gianni M., Lim W., Crowther M., Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278–88.
- <sup>177</sup> Wein L., Wein S., Haas S., Shaw J., Krum H., Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476–86.
- <sup>178</sup> Romero R., Vargas P., Letelier V., Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 375–379.
- <sup>179</sup> Ageno W., Gallus A., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E., Palareti G., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e44S–88S.
- <sup>180</sup> Keeling D., Baglin T., Tait C., Watson H., Perry D., Baglin C., et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin—fourth edition. *British journal of haematology* 2011; 154: 311–24.
- <sup>181</sup> Parra C., Importancia de la edad en la terapia de anticoagulación oral. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 395–396.
- <sup>182</sup> Keeling D., Baglin T., Tait C., Watson H., Perry D., Baglin C., et al., op cit.

- 
- <sup>183</sup> Girard T., Jackson J., Pandharipande P., Pun B., Thompson J., Shintani A., Gordon S., Canonico A., Dittus R., Bercarn G., Ely E., Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment on survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38 (7): 1513–1520.
- <sup>184</sup> Carrasco M., Accatino L., Calderón J., Villarroel L., Marín P., González M., Impacto del delirium en pacientes de edad avanzada hospitalizados: un estudio prospectivo de cohortes. *Rev Med Chile* 2012; 140: 847–852.
- <sup>185</sup> Wiltox J., Eurelings L., de Jonghe J., Kalisvaart K., Eikelenboom P., van Gool W., Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia. A meta analysis. *JAMA* 2010; 304 (4): 443–451.
- <sup>186</sup> Fong T., Jones R., Marcantonio E., et al. Adverse outcomes after hospitalization and delirium in persons with alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2012; 156: 848–56.
- <sup>187</sup> Carrasco M., Zalaquett M., Delirium: una epidemia desde el servicio de urgencia a la unidad de paciente crítico. *Rev Med Clin Condes* 2017; 28 (2): 301–310.
- <sup>188</sup> Pérez F., Macias M., Cataneo A., Delirio posquirúrgico complicado con sepsis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (4): 419–426.
- <sup>189</sup> Peng W., Shimin S., Hongli W., Yanli Z., Ying Z., Delirium risk of dexmedetomidine and midazolam in patients treated with postoperative mechanical ventilation: a meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2017; 12: 252–256.
- <sup>190</sup> Vial T., Goubier C., Bergeret A., Cabrera F., Evreux J., Descotes J., Side effects of ranitidine. *Drug Saf* 1991; 6 (2): 94 – 117.
- <sup>191</sup> Ganuza Z., González M., Gaviria M., El delirium. Una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (114): 247–259.
- <sup>192</sup> Ibid.
- <sup>193</sup> Cavallazzi R., Saad M., Marik P., Delirium in the ICU: an overview. *Annals of Intensive Care* 2012; 2: 49.
- <sup>194</sup> Neyra J., Canepa F., Li X., Manllo J., Adams B., Yee J., Yessayan L., Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Critical Care Medicine* 2015; 43 (9): 1938 – 1944.
- <sup>195</sup> Drummer C., Gerzer R., Heer M., Molz B., Bie P., Schlossberger M., et al. Efectos de una infusión salina aguda sobre el metabolismo de líquidos y electrolitos en humanos. *Am J Physiol* 1992; 262: F744–54.
- <sup>196</sup> Aguilar M., Escalante A., Góngora J., López V., Cetina M., Magdaleno G., Asociación de los niveles elevados de cloro plasmático, en la gravedad y mortalidad de pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int* 2015; 29 (1): 13 – 21.
- <sup>197</sup> Boniatti M., Cardoso P., Castilho R., Vieira S., ¿La hipercloremia está asociada con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos? Un estudio de cohorte prospectivo. *J Crit Care* 2011; 26: 175–9.

- 
- <sup>198</sup> Neyra J., Canepa F., Li X., Manllo J., Adams B., Yee J., Yessayan L., op cit.
- <sup>199</sup> Nelson D., McGrew Jr W., Hoyumpa Jr A., Hyponatremia and lactulose therapy. *JAMA* 1983; 249: 1295–8.
- <sup>200</sup> Rocha P., Sodium bicarbonate in the critically ill patient with metabolic acidosis. *Braz J Nephrol* 2009; 31 (4): 297–306.
- <sup>201</sup> Lindner G., Funk G., Hyponatremia in critically ill patients. *Journal of Critical Care* 2013; 28: 216.e11–216.e20.
- <sup>202</sup> Adrogué H., Madias N., Hipernatremia. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (20): 1493–1499.
- <sup>203</sup> Liamis G., Tsimihodimos V., Doumas M., Spyrou A., Bairaktari E., Elisaf M., Clinical and laboratory characteristics of hyponatremia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 136–143.
- <sup>204</sup> Murphy–Human T., Diring M., Sodium disturbances commonly encountered in the neurologic intensive care unit. *J Pharm Pract* 2010; 23 (5): 470 – 82.
- <sup>205</sup> Darmon M., Timsit J., Francois A., Nguile–Makao M., Adrie C., Cohen Y., Garrouste–Orgeas M., et al. Association between hyponatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2510–15.
- <sup>206</sup> Albalade M., Alcázar R., Sequera P., Alteraciones del sodio y del agua. *Nefrología al día* 2012; 7.
- <sup>207</sup> Vaidya C., Ho W., Freda B., Management of hyponatremia: Providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 715–26.
- <sup>208</sup> Hawkins. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hyponatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 169–72.
- <sup>209</sup> Romero C., Salech F., Segovia R., Hiponatremia. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2012; 23: 148–58.
- <sup>210</sup> Shah S., Anjum S., Littler W., Uso de diuréticos en hipertensión. *Postgraduate Medical Journal* 2004; 80 (943): 271 – 276.
- <sup>211</sup> Chernin G., Gal A., Ben E., Schwartz I., Weinstein T., Scharz D., Silverberg D., Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin–angiotensin–aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012; 35 (1): 32–6.
- <sup>212</sup> Flórez J., *Farmacología humana*, 6ta ed. Edit. Elsevier Masson, Barcelona, España, 2014. Pág. 590–591.
- <sup>213</sup> Ibid.
- <sup>214</sup> Sechi L., Palomba D., Bartoli E., Efectos agudos de la furosemida sobre la presión sanguínea en ratas funcionalmente aneféricas, de volumen expandido. *Am J Nephrol* 1993; 13 (2): 94–9.
- <sup>215</sup> Rea E., Shea J., Fazekas M., Hypotensive action of chlorpromazine. *JAMA*, 1954; 156 (13): 1249–1250.
- <sup>216</sup> Gozzoli V., Treggiari M., Kleger G., Roux–Lombard P., Fathi M., Pichard C., Romand J., Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004; 30 (3): 401–7.

- 
- <sup>217</sup> Hollenberg S., Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (7): 847–55.
- <sup>218</sup> Warfield C., Bajwa Z., Principles and practice of pain medicine. McGraw–Hill, New York, 2004.
- <sup>219</sup> Kurz A., Sessler D., Opioid–induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649–671.
- <sup>220</sup> Coluzzi F., Pappagallo M., Opioid therapy for chronic noncancer pain: Practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71 (7–8): 425–433.
- <sup>221</sup> Kurz A., Sessler D., op cit.
- <sup>222</sup> Pappagallo M., Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J surg* 2001; 182 (5): S11–S18.
- <sup>223</sup> Panchal S., Müller P., Wurzelmann J., Opioid–induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181–1187.
- <sup>224</sup> Davis M., Cancer constipación: are opioids really the culprit? *Support Care Cancer* 2008; 16: 427–429.
- <sup>225</sup> Gálvez R., Provencio M., Cobo M., Pérez C., Pérez C., Canal J. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides. *Atención Primaria* 2014; 46 (1): 32–39.
- <sup>226</sup> González M., Puga M., Lara H., Miranda O., Labañino A., Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2014; 43 (2): 216–227.
- <sup>227</sup> Danza A., López M., Vola M., Álvarez A., Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008 – 2009. *Rev. méd. Chile* 2010; 138 (11): 1403 – 1409.
- <sup>228</sup> Sánchez I., Amador C., Plaza J., Correa G., Amador R., op cit.
- <sup>229</sup> Rocha J., Kondo W., Baptista M., Uncommon vancomycin–induced side effects. *Braz J Infect Dis* 2002; 6 (4): 196–200.
- <sup>230</sup> Duff J., Moreb J., Muwalla F., Severe neutropenia following a prolonged course of vancomycin that progressed to agranulocytosis with drug reexposure. *Ann Pharmacother* 2012; 46 (1): e1.
- <sup>231</sup> Rocha J., Kondo W., Baptista M., op cit.
- <sup>232</sup> Páez H., Vargas L., Sarmiento M., Flórez A., Reacciones adversas poco comunes a antibióticos. *Acta Med Colomb* 2014; 39: 279 – 282.
- <sup>233</sup> Manyike P., Kharasch E., Kalhorn T., Slattery J., Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 275.
- <sup>234</sup> Flórez J., op cit.
- <sup>235</sup> James L., Mayeux P., Hinson J., Acetaminophen inducen hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1499.
- <sup>236</sup> Flórez J., op cit.

- 
- <sup>237</sup> Somchit N., Norshanida A., Zuraini A., Sulaiman M., Noordin M., Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23 (11): 519–25.
- <sup>238</sup> Rivas A., Cardona N., Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con qué opciones terapéuticas contamos? *CES Med* 2009; 23 (1): 61–76.
- <sup>239</sup> Collazos J., Mayo J., Martínez E., Díaz F., Unusual liver toxicity due to the new antifungal agents fluconazole and itraconazole. *International hepatology Communications* 1995; 3: 112–115.
- <sup>240</sup> Herdman T. y Kamitsuru S. (ed), *NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and Classification*, 2015–2017, 10a ed. Edit. Wiley Blackwell, Oxford, UK. Pág. 383.
- <sup>241</sup> *Ibid.*
- <sup>242</sup> Dias D., Gherardi N., Aleixo P., Souza N., Werli–Alvarenga A., Machado T., Predicción de riesgo e incidencia de ojo seco en pacientes críticos. *Rev Latino–Am. Enfermagem* 2016; 24:e2689.
- <sup>243</sup> Lawenda B., Gagne H., Gierga D., Niemierko A., Wrong W., et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose–response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (3): 879–87.
- <sup>244</sup> Verdú J., Algara M., Foro P., Domínguez M., Blanch A., Atención a los efectos secundarios de la radioterapia. *Medifam* 2002; 12 (7): 16–33.
- <sup>245</sup> Tosti A., Pazzaglia M., Drug Reactions Affecting Hair: Diagnosis, *Dermatologic Clinics*, 2007; 25 (2): 223–231.
- <sup>246</sup> Marchena P., García I., Rico N., Castellanos P., Ricart A., Acidosis láctica mediada por metformina. *An. Med. Interna (Madrid)* 2008; 25 (3): 153–154.
- <sup>247</sup> Quintana F., Pezzani M., Orozco R., Dreyse J., Soto L., Regueira T., Acidosis láctica asociada a metformina. Caso clínico. *Rev. Méd. Chile* 2017; 145 (8): 1072 – 1075.
- <sup>248</sup> Dehesa E., Hernández D., Peña H., Salas R., García B., Terán J., Un caso raro de acidosis láctica persistente. *Med Int Méx* 2017; 33 (3): 415–420.
- <sup>249</sup> Goldschlager N., Epstein A., Naccarelli G., Olshansky B., Singh B., Practical guidelines for clinicians who traet patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American society of pacing and electrophysiology. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741 – 1748.
- <sup>250</sup> Toni M., Anda E., Pineda J., Martínez J., Ollero M., Trastornos tiroideos por amiodarona. *Anales Sis San Navarra* 2009; 32 (3): 363–370.
- <sup>251</sup> Goldschlager N., Epstein A., Naccarelli G., Olshansky B., Singh B., op cit.
- <sup>252</sup> Toni M., Anda E., Pineda J., Martínez J., Ollero M., op cit.
- <sup>253</sup> Díez M., Ocio E., del Pino J., *Manuel terapéutico*, 3era ed. Ed. Universidad de Salamanca, Salamanca, España, 2008. Pág. 19.

- 
- <sup>254</sup> Luna P., Serrano X., Lupi E., Pastelín G., Efecto de los opiáceos sobre el corazón. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29 (2): 92–102.
- <sup>255</sup> Heusser R., Garay F., Fármacos de uso pediátrico, QT prolongado y trastornos del ritmo cardíaco. *Rev. chil. pediatr.* 1999; 70 (6): 457–463.
- <sup>256</sup> Docampo P., Parodi C., Domínguez M., Rodríguez E., Gallo I., Laguado M., Intoxicación severa por ácido valproico. *Acta toxicol argent* 2014; 22 (2): 90 – 94.
- <sup>257</sup> Turcato M., Franca R., Wichert L., Rodrigues C., Hiperamonemia secundaria ao uso terapêutico de ácido valpróico: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2005; 63 (2a): 364–366.
- <sup>258</sup> Sabah S., Diarrea asociada a antibióticos. *Revista médica Clínica Las Condes*, 26 (5): 687–695.
- <sup>259</sup> Zilberberg M., Shorr A., Kollef M., Increase in Adult Clostridium Difficile related Hospitalizations and Case–Fatality Rate. United States 2008; 14 (6): 929–31.
- <sup>260</sup> Ibid.
- <sup>261</sup> Morales S., Navazo L., Diarrea por antibióticos. *Rev. esp. enferm. dig.* 2006; 98 (7): 550.
- <sup>262</sup> Flórez J., op cit. Pág. 694.
- <sup>263</sup> Polanía I., Toro S., Escobar F., Uso de midazolam y haloperidol en urgencias psiquiátricas. *Rev. Colomb. Psiquiat.* 2009; 38 (4): 693–704.
- <sup>264</sup> Flórez J., op cit. Pág. 495.
- <sup>265</sup> Ibid. Pág. 435.
- <sup>266</sup> [http://www.ispch.cl/sites/default/files/neupogen\\_recom\\_30mu\\_1ml.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/neupogen_recom_30mu_1ml.pdf) (Consulta: 10 de abril 2018)
- <sup>267</sup> Osuna J., Toledo M., Valencia A., Ramírez E., Mena C., Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. *Dermatología, Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2013; 11 (2).
- <sup>268</sup> Velázquez L., op cit. Pág. 850.
- <sup>269</sup> Martínez J., Loíacono F., Aleamano G., Ríos F., Aguilar L., Cestari J., Insuficiencia renal aguda asociada al tratamiento con colistín en unidad de cuidados intensivos. *Nefrología, Diálisis y Transplante* 2014; 34 (3): 108–111.
- <sup>270</sup> Medina J., Paciel D., Noceti O., Rieppi G., Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Méd Urug* 2017; 33 (3): 195–206.
- <sup>271</sup> Falagas M., Kasiakou S., Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10 (1): R27.
- <sup>272</sup> Lane N., An update on glucocorticoid–induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 235–253.
- <sup>273</sup> Gutiérrez R., Osteoporosis inducida por glucocorticoides. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26 (3): 63–80.

- 
- <sup>274</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43 (4): 55–66.
- <sup>275</sup> González M., Puga M., Fernández H., Miranda O., Labañino A., op cit.
- <sup>276</sup> Farcas A., Sinpetrean A., Mogosan C., Palage M., Vostinaru O., Bojita M., et al. Adverse drug reactions detected by simulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med* 2010; 1 (5): 453–7.
- <sup>277</sup> López L., Botero M., Pino J., Ramírez J., Palacios M., Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: a descriptive pilot study. *Colomb. Méd.* 2010; 41 (1): 45–5.
- <sup>278</sup> Lisha J., Padmini D., Shoba G., Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009; 18: 639–645.
- <sup>279</sup> Chaio S., Toibaro J., Valicenti P., Saidón P., op cit.
- <sup>280</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., op cit.
- <sup>281</sup> Lisha J., Padmini D., Shoba G., op cit.
- <sup>282</sup> Chaio S., Toibaro J., Valicenti P., Saidón P., op cit.
- <sup>283</sup> Tribiño G., Maldonado C., Segura O., Díaz J., op cit.
- <sup>284</sup> Orta I., Arnao O., Triolet A., Gómez C., Ruiz K., Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. *Rev Electron Biomed* 2008; 2: 10–18.
- <sup>285</sup> Segura O., Maldonado C., Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401–7.
- <sup>286</sup> Suh D., Woodall B., Shin S., Hermes E., Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacoter* 2000; 34: 1373–9.
- <sup>287</sup> Gholami K., Shalviri G., Factors associated with preventability, predictability and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacoter* 1999; 33: 236–40.
- <sup>288</sup> Classen D., Pestotnik S., Evans R., Burke J., Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847–51.
- <sup>289</sup> Salas S., Pérez M., Meléndez S., op cit.
- <sup>290</sup> Chaio S., Toibaro J., Valicenti P., Saidón P., op cit.
- <sup>291</sup> Beijer H., Blaey C., Hospitalization caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.
- <sup>292</sup> Pirmohamed M., James S., Meakin S., Scott A., Walley T., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis in 18820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15–9.

- 
- <sup>293</sup> Edward G., Bekele A., Adult Intensive Care Unit Use at the End of Life: A Population-Based Study. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81 (7).
- <sup>294</sup> Resche-Rigon M., Azoulay E., Chevret S., Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Critical Care* 2006; 10 (1).
- <sup>295</sup> Angus D., Barnato A., Linde W., Weissfeld L., Watson R., Rickert T., Rubenfeld G., Use of Intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2001; 32 (3): 638–43.
- <sup>296</sup> Blas M., Nava M., Juárez O., Mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos: Evaluación de una escala pronóstica. *Rev Asoc Mex Med City y Ter Int* 2001; 15 (2): 41–44.
- <sup>297</sup> Passarelli M., Filho W., Figueras A., Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drug Aging* 2005; 22 (9): 767–77.
- <sup>298</sup> Chaio S., Toibaro J., Valicenti P., Saidón P., op cit.
- <sup>299</sup> Dormann H., Criegee-Rieck M., Neubert A., Egger T., Geise A., Krebs S., Schneider T., Levy M., Hahn E., Brune K., Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Safety* 2003; 26 (5): 353–362.
- <sup>300</sup> Chumney E., Robinson L., Efectos de las intervenciones del farmacéutico en pacientes polimedicados. *Pharmacy Pract (Granada)* 2006; 4 (3): 103–109.
- <sup>301</sup> Galt K., Cost avoidance, acceptance and outcomes associated with a pharmacotherapy consult clinic in a Veterans Affairs Medical Center. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (5): 1103–11.
- <sup>302</sup> Jameson J., VanNoord G., Pharmacotherapy consultation on polypharmacy patients in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (7–8): 835–40.
- <sup>303</sup> Telechea H., Speranza N., Lucas L., Giachetto G., Nanni L., Menchaca A., Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Farm Hosp* 2012; 36 (5): 403–409.
- <sup>304</sup> <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html#Js8121s.7.7> (Consulta: 24 de marzo 2018).