**FALLO TERAPÉUTICO COMO MOTIVO DE INGRESO A LA UNIDAD DE
CUIDADO INTENSIVO DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

Jair Antonio Ruiz Garzón MD

Residente Toxicología Clínica
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
ruiz.jair@urosario.edu.co

Carlos Calderón Ospina MD, MSc, PhD (c)

Profesor Principal y Jefe Unidad de Farmacología
Departamento de Ciencias Biomédicas
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario

Resumen

Introducción: El fallo terapéutico (FT) hace parte de la farmacovigilancia, por cuanto algunos autores lo consideran un tipo de reacción adversa a medicamento (RAM). Debido a su elevada frecuencia como motivo de consulta a servicios de urgencias y de hospitalización, es importante profundizar en su epidemiología como motivo de ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en población colombiana.

Objetivo: Determinar la frecuencia de FT como motivo de ingreso a la UCI de un Hospital Universitario entre septiembre y diciembre de 2012, estableciendo sus factores causales.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de corte transversal en el cual se determinó la ocurrencia de FT mediante una búsqueda de farmacovigilancia activa. Todos los casos fueron validados y analizados posteriormente por un equipo de investigación compuesto por 9 profesionales médicos.

Resultados: Durante el periodo de estudio se evaluaron 697 pacientes ingresados a la UCI; de los cuales el 2,2% (CI95% 1.2% – 3.5%) correspondió a FT de la medicación que venían recibiendo. El 42.9% de los casos pudo haberse explicado por uso inadecuado del medicamento, en especial para los anticonvulsivantes, que representaron más de la mitad de los casos detectados.

Discusión y conclusiones: El presente estudio representa un primer intento de evaluar el FT como motivo de ingreso a la UCI en población colombiana. La frecuencia en nuestro estudio fue similar a la descritos en la literatura, siendo la causa más frecuente de FT el uso inadecuado del medicamento en particular para fármacos de cinética compleja como son los antiepilépticos.

Palabras Clave: Fallo terapéutico. Inefectividad terapéutica. Reacción adversa a medicamento. Unidad de cuidado intensivo. Farmacovigilancia. Farmacoepidemiología.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido reconocidas como un problema de salud pública, estimando su prevalencia entre el 1 a 60% según diferentes estudios. ⁽¹⁾⁽²⁾ Estas amplias variaciones se explican por el método de detección empleado (farmacovigilancia activa Vs. pasiva), y el tipo de pacientes evaluados. Se considera que entre un 0.2 a un 15% (con una media del 5%) de los ingresos hospitalarios están relacionados con RAM ⁽³⁻⁵⁾ y que estos prolongan la estancia hospitalaria duplicando el costo de la atención sanitaria (3)(4). Así mismo, las RAM incrementan el número de readmisiones, definidas como el ingreso hospitalario dentro de los 28 días posteriores a un egreso, entre el 16 y el 37%, con un aumento de la mortalidad que se encuentra entre el 9 y el 13% (5).

El FT es un término ampliamente usado en la práctica clínica, su inclusión como reacción adversa a medicamento fue planteada por Kenneth Hartigan-Go et al. (6) en el 2000, considerando incluirla dentro de la clasificación alfabética de las RAM como reacción tipo F, representando el fracaso del tratamiento y su importancia dentro de la farmacovigilancia al representar un efecto indeseado relacionado con el uso del medicamento (inefectividad terapéutica). Meyboom et al.(7) también resaltaron la importancia de reportar el FT en los programas de farmacovigilancia a principios del siglo XXI. Por su parte, Figueras et al. (8) han manifestado que la inclusión de este término en los programas de farmacovigilancia merece consideración especial por su contribución a identificar posibles defectos

farmacéuticos en los procesos de la cadena del medicamento que preceden a la prescripción (fabricación, transporte y almacenamiento).

Otros autores también consideran al FT como un sub-tipo de RAM, aunque no existe un consenso universal en torno a su definición (9). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la ineffectividad terapéutica como un fallo inesperado de un medicamento para producir un efecto determinado por investigaciones científicas anteriores (7). Por otra parte, existen múltiples términos relacionados con esta definición de FT con significados ligeramente distintos, tales como: ineficacia (el nivel de mejora y proporción de respuesta en una población definida no son los esperados), ineffectividad (el desempeño del medicamento en la población no es el esperado), respuesta terapéutica disminuida, falta de efecto, fracaso terapéutico y tolerancia (disminución en el tiempo del efecto de un fármaco por procesos adaptativos)(10). Para el presente estudio se acoge la definición de FT como la falta de efecto inesperado para producir un efecto deseado con la administración (11).

Se considera que el FT es responsable de incrementar el tiempo de estancia hospitalaria, persistencia de la enfermedad, empeoramiento de la calidad de vida y del costo social de la enfermedad. Se ha estimado que el FT aumenta el costo de atención en salud cerca de \$US100 millones por año por lo cual algunos autores consideran necesaria su detección (6)(12). No obstante, existen pocos estudios que determinen su importancia como causa de hospitalización. En Colombia existe muy poca información sobre la frecuencia del FT como motivo de consulta a los

servicios de urgencias. De acuerdo a los reportes del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), que funciona como la agencia reguladora de medicamentos en Colombia, en 2005, los FT representaron el 10% de todos los casos de RAM en Colombia y en el 2014 el 3,3% de todos los casos reportados (13)(14). En el estudio colombiano de Chaves (15) en el cual se evaluaron los reportes de RAM en adultos mayores de 44 años registrados en la base de datos del Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá (n = 470 reportes) durante el año 2012; se evidenció que los reportes de FT correspondieron al 5,5% del total de casos. Por otra parte, el estudio de Bustamante et al (16) evaluó las RAM como motivo de ingreso al servicio de urgencias, encontrando que los FT correspondieron al 75,2% (CI 95%: 69,1 - 80,4) de los casos.

Existen múltiples factores asociados con el desarrollo de FT dentro de los que sobresalen: factores médicos, farmacológicos, farmacéuticos y errores en la medicación, dificultando el reconocimiento de este evento (6); adicionalmente, hasta hace algunos años carecíamos de un instrumento adecuado que permitiera el análisis de causalidad de los casos de FT de manera sistemática y confiable, ya que los algoritmos y escalas diseñados tradicionalmente para evaluar y clasificar las RAM (p. ej. Naranjo, Karch – Lasagna, FDA), no pueden ser aplicados a los casos de FT.

Hace más de dos décadas Hallas y colaboradores (17) plantearon un algoritmo que buscaba determinar la causalidad del FT, sin embargo, este instrumento presentaba la limitación de haber centrado el análisis en los fallos relacionados

con la dosis del fármaco. Recientemente, Vaca y et al (18), en respuesta a la problemática de salud pública que representaba el número de reportes de FT en Colombia, propusieron una herramienta para su evaluación que abarca este problema relacionado con medicamentos desde diferentes dimensiones, incluyendo aspectos farmacológicos, biofarmacéuticos e incluso comerciales.

Mediante la participación de 12 expertos de cinco países, usando el método Delphi, fueron llevados a consenso los siguientes puntos: definición de FT, identificación de los dominios del algoritmo, orden de las preguntas del algoritmo y la identificación de las categorías de causalidad, obteniendo como resultado la definición de ocho factores relacionados con el FT, y diez preguntas que enmarcaron el FT en cinco categorías de causalidad (18). En una segunda fase se validó el instrumento mediante la aplicación del algoritmo a reportes reales de sospecha de FT entre los años 2009 y 2010, con una confiabilidad inter-evaluador moderada y una confiabilidad intra-evaluador bastante elevada (18).

No obstante, son pocos los estudios en los que ha sido aplicado este instrumento de evaluación del FT. Dentro de estos se encuentra el estudio retrospectivo realizado por Henao et al (19); en el cual se evaluaron los reportes de posible FT a través del programa de farmacovigilancia de medicamentos usados tanto de forma ambulatoria como intrahospitalaria, provenientes de diferentes instituciones prestadoras de salud colombianas, durante tres años consecutivos. En este estudio se encontró que el 43% de los casos posiblemente estuvieron asociados al uso del medicamento, y los factores causales más frecuentemente documentados

fueron el uso inadecuado del medicamento y la prescripción inadecuada con el 18 y 10% de los casos respectivamente. El estudio de Chaves mencionado anteriormente (15) encontró resultados similares, documentando que el 40% de los casos estuvieron “posiblemente asociados al uso del medicamento” sin que se distinguieran los factores causales específicos descritos en el algoritmo de Vaca et al. Es así que el presente estudio de farmacovigilancia pretende ilustrar la importancia del FT como motivo de ingreso a una Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) en pacientes colombianos que no estaban hospitalizados previamente, y determinar la aplicabilidad del algoritmo de causalidad de FT propuesto por Vaca et al. (18) para la evaluación de estos casos. Los casos de FT también fueron evaluados de acuerdo a la prevenibilidad mediante los Criterios de Schumock y Thornton (20).

Objetivos

Desenlace primario:

Determinar la frecuencia de FT como motivo de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo (SALEM) del Hospital Universitario Mayor en el periodo comprendido entre septiembre y diciembre de 2012.

Desenlaces secundarios:

- Describir las variables socio-demográficas de los pacientes evaluados en el estudio.
- Evaluar los casos de FT de acuerdo a sus factores causales mediante un algoritmo predeterminado.
- Evaluar los casos de FT de acuerdo a su prevenibilidad mediante criterios predefinidos.

Metodología

Este fue un estudio observacional de corte transversal, correspondiente a una extensión del estudio RAMSALE (21), llevado a cabo durante los meses de septiembre a diciembre de 2012, en el cual se evaluó el impacto de las RAM como motivo de ingreso a la UCI de un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá, Colombia.

En dicho estudio fueron revisadas las historias clínicas de la totalidad de pacientes que ingresaron a la UCI, de los dos sexos y de todas las edades, durante el periodo de cuatro meses mencionado. Todos los pacientes fueron admitidos a la UCI el día de su admisión, y la mayoría fueron llevados al hospital en ambulancia desde sus casas, por lo que no se encontraban hospitalizados previamente.

En este estudio solamente se realizó revisión documental de las historias clínicas sin intervención alguna o modificación de la terapia recibida por el paciente, siguiendo las Guías de Buena Práctica Clínica para Investigación en humanos establecidas en la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano. Se garantizó la confidencialidad de la información y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones de la Universidad del Rosario y del Hospital Universitario Mayor.

La información fue recolectada por un residente en toxicología clínica quien evaluó de manera sistemática la totalidad de las historias clínicas en el periodo de

observación, en busca de una RAM o un FT, que cumplieran con los criterios de inclusión:

Criterios de inclusión

- Pacientes que reciban uno o más medicamentos al momento del ingreso

No.	Variable	Tipo		Nivel de Medición	Operacionalización de la Variable	Codificación	Expresión
1	Genero	Cualitativa	Independiente	Nominal	Masculino	1	Porcentaje
					Femenino	2	Porcentaje
2	Edad	Cuantitativa	Independiente	Ordinal	Años	0-100	Media
3	Algoritmo causalidad fallo terapeutico	Cualitativa	Independiente	Ordinal	Posiblemente asociada con el uso indebido del fármaco	No: 0 Si:1	Porcentaje
					Posible reporte inducido por intereses comerciales	No: 0 Si:1	Porcentaje
					Posiblemente asociada con un problema biofarmacéutico	No: 0 Si:1	Porcentaje
					Posiblemente asociada con una respuesta idiosincrásica	No: 0 Si:1	Porcentaje
					No hay suficiente información para el análisis	No: 0 Si:1	Porcentaje
4	Severidad RAM	Cualitativa	Dependiente	Ordinal	Grado 1	1	Porcentaje
					Grado 2	2	Porcentaje
					Grado 3	3	Porcentaje
5	Prevenibilidad	Cualitativa	Dependiente	Politómica	Prevenible	1	Porcentaje
					Inclasificable	0	Porcentaje
					No prevenible	2	Porcentaje
6	Grupo de medicamento	Cualitativa	Dependiente	Nominal	A. Efecto En Tracto Alimentario Y En El Metabolismo	No: 0 Si:1	Porcentaje
					B. Sangre Y Derivados Hematopoyéticos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					C. Cardiovasculares	No: 0 Si:1	Porcentaje
					D. Dermatológicos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					G. Genitourinarios Y Hormonas Sexuales	No: 0 Si:1	Porcentaje
					H. Preparados Hormonales Sistémicos E Insulinas	No: 0 Si:1	Porcentaje
					J. Antinfeciosos De Uso Sistémico	No: 0 Si:1	Porcentaje
					L. Antineoplásicos Y Agentes Inmunomoduladores	No: 0 Si:1	Porcentaje
					M. Sistema Musculoesquelético	No: 0 Si:1	Porcentaje
					N. Efecto En Sistema Nervioso	No: 0 Si:1	Porcentaje
					P. Antiparasitarios, Insecticidas Y Repelentes	No: 0 Si:1	Porcentaje
					R. Efecto En Sistema Respiratorio	No: 0 Si:1	Porcentaje
					S. Efecto En Organos De Los Sentidos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					V. Varios		
7	Órgano o sistema afectado	Cualitativa	Dependiente	Nominal	1. Trastornos De Piel Anexos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					2. Trastornos Sistema Musculoesquelético	No: 0 Si:1	Porcentaje
					3. Trastornos Del Colágeno	No: 0 Si:1	Porcentaje
					4. Trastornos Del Snc Y Periférico	No: 0 Si:1	Porcentaje
					5. Trastornos Del Sistema Nervioso Autónomo	No: 0 Si:1	Porcentaje
					6. Trastornos De La Visión	No: 0 Si:1	Porcentaje
					7. Trastornos Vestibulares Y De La Audición	No: 0 Si:1	Porcentaje
					8. Sentidos Especiales Y Otros Trastornos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					9. Trastornos Psiquiátricos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					10. Trastornos Del Sistema Gastro-Intestinal	No: 0 Si:1	Porcentaje
					11. Trastornos Hepáticos Y Biliares	No: 0 Si:1	Porcentaje
					12. Trastornos Metabólicos Y Nutricionales	No: 0 Si:1	Porcentaje
					13. Trastornos Endocrinos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					14. Alteraciones Cardiovasculares, En General	No: 0 Si:1	Porcentaje
					15. Trastornos Dle Mio, Endo Y Pericárdicos Y De Las Válvulas	No: 0 Si:1	Porcentaje
					16. Trastornos De La Frecuencia Cardíaca Y El Ritmo	No: 0 Si:1	Porcentaje
					17. Trastornos Vasculares (Extracardíacos)	No: 0 Si:1	Porcentaje
					18. Trastornos Del Sistema Respiratorio	No: 0 Si:1	Porcentaje
					19. Trastornos De Los Glóbulos Rojos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					20. Trastornos De Los Glóbulos Blancos Y El Sistema Reticuloendotelial	No: 0 Si:1	Porcentaje
					21. Trastornos De Las Plaquetas, Sangrado Y Trastornos En La Coagulación	No: 0 Si:1	Porcentaje
					22. Trastornos Del Sistema Urinario	No: 0 Si:1	Porcentaje
					23. Trastornos Reproductivos, Masculinos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					24. Trastornos Reproductivos, Femeninos	No: 0 Si:1	Porcentaje
					25. Trastornos Fetales	No: 0 Si:1	Porcentaje
					26. Trastornos Neonatales Y De La Infancia	No: 0 Si:1	Porcentaje
					27. Neoplasias	No: 0 Si:1	Porcentaje
					28. Trastornos Del Estado General	No: 0 Si:1	Porcentaje
					29. Trastornos En El Lugar De Aplicación	No: 0 Si:1	Porcentaje
					30. Trastornos Del Mecanismo De Resistencia Mecanismo	No: 0 Si:1	Porcentaje
					31. Trastornos Secundarios	No: 0 Si:1	Porcentaje
					32. Envenamiento	No: 0 Si:1	Porcentaje

- Pacientes con sospecha de que su motivo de ingreso esté relacionado con el consumo de algún medicamento
- Paciente que no cumpliera con los criterios de exclusión

Criterios de exclusion

- Pacientes que ingresen a UCI del servicio de urgencias provenientes de servicios diferentes al de urgencias.

Con dicha información se alimenta la base de datos de acuerdo al diccionario de variables.

Posteriormente, cada caso fue validado y analizado por un equipo de investigación compuesto por dos farmacólogos, dos emergenciólogos, y cinco médicos generales. Los casos de FT fueron evaluados ulteriormente con el algoritmo de Vaca et al. por dos de los investigadores (un farmacólogo y un residente en toxicología clínica), y cuando hubo desacuerdo en la evaluación, ésta fue dirimida por un tercer evaluador (médico farmacólogo).

Los métodos estadísticos incluyeron descripciones de variables categóricas por porcentajes, y descripciones de variables continuas por medidas de tendencia central y de dispersión, empleando intervalos de confianza del 95%. Los análisis

fueron conducidos de acuerdo a la distribución observada, que fue verificada usando la prueba de Shapiro Wilk. Se empleó el Software SPSS versión 23, Licencia Universidad del Rosario, para el análisis de los resultados.

Para el cálculo de la muestra se aplicaron los siguientes parámetros estadísticos: Error máximo permisible del 5%, nivel de confianza del 95% y nivel de incertidumbre o de heterogeneidad de 10% a 15%; con base en la incidencia de RAM en población general según la OMS⁽¹³⁾, mediante el empleo del software Epi Info versión 7.2. De esta manera, 96 pacientes fueron incluidos en la muestra, aplicando un nivel de heterogeneidad de un 10%. Este tamaño de muestra se alcanzó en el periodo de observación comprendido entre septiembre y diciembre de 2012.

Sesgos

El estudio podría presentar los siguientes tipos de sesgos, los cuales se controlarán como se describe.

1. Información

- 1.1. Estos se controlarán con base en que el instrumento empleado para la recolección de información, fue revisado y ajustado minuciosamente antes de su aplicación; este incluye datos de caracterización demográfica e información sobre comorbilidades y medicamentos empleados por el paciente, con lo cual se realizará el análisis de asociación entre estos y la incidencia de FT.

1.2. La información fue recolectada por un investigador, residente de Toxicología Clínica de la Universidad del Rosario, quien cuenta con el conocimiento necesario para la realización de esta actividad.

1.3. Los datos de las variables relacionadas con la presentación de reacciones adversas a medicamentos y fallo terapéutico como motivo de ingreso a urgencias, serán validados por el grupo de investigadores antes de su análisis

2. Selección

2.1. Se empleará el algoritmo para el análisis de notificaciones de fallo terapéutico, validado por el centro de información de medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia y que fue publicado en la revista *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Adicionalmente se evaluará el carácter de prevenibilidad de las reacciones a través de los criterios de Schumock y Thornton modificados por Otero, los cuales gozan de amplia aceptación en estudios de farmacovigilancia.

2.2. Los instrumentos para la calificación de reacciones adversas, fueron aplicados a la totalidad de pacientes que ingresaron a la unidad de SALEM del servicio de urgencias con sospecha de reacción adversa a medicamentos. Con base en lo anterior el algoritmo de fallo terapéutico será aplicado a los casos correspondientes.

Presupuesto

RUBROS			
	FACULTAD	OTROS	
Personal	\$ 17.931.514	\$ -	\$ 17.931.514
Equipos Nuevos	\$ -	\$ -	\$ -
Equipos Existentes	\$ -	\$ 3.342.120	\$ 3.342.120
Software	\$ -	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Viajes y viáticos	\$ -	\$ 300.000	\$ 300.000
Materiales y Suministros	\$ -	\$ 370.000	\$ 370.000
Salidas de Campo	\$ -	\$ -	\$ -
Material Bibliográfico	\$ -	\$ -	\$ -
Publicaciones y Patentes	\$ 2.500.000	\$ -	\$ 2.500.000
Servicios Técnicos	\$ 1.500.000	\$ -	\$ 1.500.000
Construcciones	\$ -	\$ -	\$ -
Mantenimiento	\$ -	\$ -	\$ -
Administración	\$ -	\$ -	\$ -
TOTAL	\$ 21.931.514	\$ 5.012.120	\$ 26.943.634

Resultados

Durante el periodo evaluado, 697 pacientes fueron admitidos a la UCI, de los cuales 96 presentaron una RAM. En la tabla 1 se presentan las características de la población estudiada (n = 96).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio que presentaron RAM (n = 96)

Variable	N	%
Sexo: mujer	49	51
Edad (años)		
17 a 60	22	23
61 a 73	30	31
74 a 80	21	22
81 a 94	23	24
Antecedentes		
Enfermedad hepática	1	1
Enfermedad renal	20	20
Hipoalbuminemia	2	2

Número de medicamentos		
1 a 3	27	28
4 a 5	19	20
6	13	14
7 a 8	21	22
9 a 16	16	17

Se documentaron 15 pacientes que presentaron FT (2,2% de los casos, CI95% 1.2% – 3.5%), para un total de 21 casos de FT reportados, ya que algunos pacientes presentaron inefectividad para más de una medicación. Siete de los casos (47%) correspondieron a convulsiones como fallo terapéutico de la medicación antiepiléptica, y cuatro de ellos (27%) a emergencias hipertensivas como fallo terapéutico de la medicación antihipertensiva. Todos los casos de FT se desglosan en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los casos de FT (n = 21)

Caso	Edad	Género	Comorbilidad asociada	Número de medicamentos	Medicamento	Reacción adversa a medicamento	Categoría de causalidad (Vaca et al.)
1	60	F	Ninguna	3	ACIDO VALPROICO	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Competencia comercial
2	49	F	Ninguna	1	CARBAMAZEPINA	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
3	50	F	Ninguna	3	CARBAMAZEPINA	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
4	50	F	Ninguna	3	FENOBARBITAL	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
5	41	M	Ninguna	4	ACIDO VALPROICO	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
6	41	M	Ninguna	4	FENITOINA	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
7	46	M	Ninguna	9	FENITOINA	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
8	17	M	Enfermedad Renal	4	ACIDO VALPROICO	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Competencia comercial
9	79	F	Ninguna	12	LOSARTAN	FALLO TERAPEUTICO-HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
10	79	F	Ninguna	12	CLONIDINA	FALLO TERAPEUTICO-HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
11	63	F	Ninguna	3	ACIDO VALPROICO	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Factor idiosincrático
12	20	F	Ninguna	2	ACIDO VALPROICO	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Factor idiosincrático
13	76	M	Ninguna	5	INSULINA GLARGINA	FALLO TERAPEUTICO-CETOACIDOSIS DIABETICA	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco
14	44	M	Ninguna	3	CARBAMAZEPINA	FALLO TERAPEUTICO-CONVULSIONES	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco

15	89	M	Ninguna	1	LOSARTAN	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
16	88	F	Ninguna	5	LOSARTAN	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
17	88	F	Ninguna	5	ESPIRONOL ACTONA	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
18	88	F	Ninguna	5	FUROSEMID A	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
19	88	F	Ninguna	5	AMLODIPIN O	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
20	60	M	Ninguna	2	LOSARTAN	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	No hay suficiente información para el análisis
21	60	F	Ninguna	2	LOSARTAN	FALLO TERAPEUTICO- HIPERTENSION ARTERIAL	Posiblemente asociado con el uso indebido del fármaco

Con respecto a la evaluación de posibles antecedentes patológicos que podrían interferir con la farmacocinética/farmacodinamia de los fármacos asociados con FT, fueron evaluados de manera sistemática la presencia de insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo, hipoalbuminemia, desnutrición, y obesidad mórbida, encontrando solamente el antecedente de insuficiencia renal en uno de los casos evaluados (fallo terapéutico de la terapia antiepiléptica con fenitoína), sin que se considerara a este antecedente como un factor predisponente del fallo.

Con respecto a la prevenibilidad del FT evaluada mediante los criterios de Schumock y Thornton (20), se encontró que el 47,6% de los casos fueron prevenibles, el 47,6% se clasificaron como no prevenibles y el 4,8% no fue posible clasificarlos de acuerdo a la información disponible.

En la tabla 3 se presenta la evaluación de los casos de FT de acuerdo al algoritmo de Vaca et al (18).

Tabla 3. Evaluación de los casos de FT mediante el algoritmo de Vaca et al.

Algoritmo de Fallo terapéutico		n	%
1. Farmacocinetica			
1. ¿El fallo terapeutico se refiere a un fármaco de cinética compleja	NO	15	71.4
	SI	6	28.6
2. Condición clínica del paciente			
2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética?	NO	21	100
	SI	0	0
3. Uso del medicamento			
3. ¿El medicamento se prescribió de manera adecuada?	NO	3	14.2
	SI	17	81
	NO SABE	1	4.8
4. ¿El medicamento se usó de manera adecuada?	NO	3	14.3
	SI	15	71.4
	NO SABE	3	14.3
5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente?	NO	20	95.2
	SI	1	4.8
4. Interacciones			
6. ¿Existe potenciales interacciones?	NO	14	66.6
	SI	6	28.6
	NO SABE	1	4.8
5. Competencia comercial			
7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento	NO	14	66.6
	SI	6	28.6

genérico o una marca comercial específica?	NO SABE	1	4.8
6. Calidad de fabricación			
8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?	NO	0	0
	SI	0	0
	NO SABE	21	100
9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?	NO	0	0
	SI	0	0
	NO SABE	21	100
7. Idiosincrático o factor no establecido			
7. ¿Existen otros factores asociados al mecanismo de acción del fármaco que pudieran explicar el FT?	NO	10	47.6
	SI	11	52.4

De esta forma, nueve casos (42.9%) estuvieron asociados con el uso indebido del fármaco (respuesta afirmativa en las preguntas 1 a 6 del algoritmo de Vaca et al.). Por otra parte, en ocho de los casos reportados (38.1%) no se tuvo información suficiente para realizar el análisis. Dos de los casos evaluados (9.5%), correspondientes a epilepsia fármaco-resistente, podrían haberse explicado por un factor idiosincrático del paciente; mientras que se consideró que los dos casos restantes fueron inducidos por competencia comercial (9.5%).

Discusión

El presente estudio de farmacovigilancia activa, representa un primer intento de evaluar el impacto de los FT como motivo de ingreso a la UCI en pacientes colombianos. Por otra parte, éste es el tercer estudio en emplear el algoritmo para evaluación de los casos de FT propuesto por Vaca et al (18). en el año 2013.

En el periodo evaluado, el FT representó el 2.2% de todos los ingresos a la UCI, y el 16% del total de casos de RAM, con un promedio de edad de 57 años, siendo más frecuente en mujeres. Este resultado es similar al reportado por Hallas et al.(17) en el que se evaluaron las RAM y el FT como motivo de ingreso hospitalario al servicio médico del Hospital Universitario de Odense, en Dinamarca, en un periodo de dos meses. Del total de ingresos, el FT representó el 2.7%, definidos como probables y definitivos, de acuerdo al algoritmo propuesto por los investigadores. Dos años después Hallas et al.(23) realizaron un segundo estudio en el cual evaluaron tanto las RAM y el FT como motivo de ingreso a seis

departamentos médicos diferentes del Hospital Universitario de Odense (geriatría, enfermedades infecciosas, endocrinología, cardiología, medicina respiratoria, gastroenterología), empleando los mismos criterios de evaluación del FT, reportando una frecuencia de FT del 3% como causa de ingreso a estos servicios, siendo la frecuencia similar a la encontrada en nuestro estudio y al trabajo previo realizado por estos mismos autores.

Franceschi et al.(9) determinaron la frecuencia de FT como motivo de ingreso al servicio de urgencias, evaluando 123 ingresos, de los cuales el 48.8% (60 pacientes) coincidían con la definición de FT propuesta por los autores. Estos casos fueron evaluados con el algoritmo de Hallas et al.(17), considerando que la tercera parte de los casos fueron sospechosos de FT, siendo más frecuentes en mujeres (53.6%) y en pacientes mayores de 65 años (21,13%), resultados similares a los de nuestro estudio; de estos casos, el 24.4% fueron definidos como FT serios.

En el estudio de Baena et al.(24) realizado en el Departamento de Emergencias de un hospital universitario en Granada, España, entre noviembre del 2000 y octubre del 2001, se evaluaron de manera activa problemas relacionados con los medicamentos como motivo de ingreso al departamento de emergencias. De los 2261 pacientes ingresados al servicio de urgencias durante el periodo evaluado, el FT fue la reacción adversa a medicamento más frecuente, representando el 19.76% de los casos.

Otro estudio fue el realizado por Andreazza et al.(25) en el cual se evaluaron los problemas relacionados con medicamentos como motivo de ingreso al departamento de emergencias del Hospital de Clinicas de Porto alegre (Brasil), mediante la búsqueda activa de casos por un equipo capacitado. Del total de los 335 pacientes que ingresaron por problemas relacionados con medicamentos, el FT represento el 54.5% de los casos, involucrando medicamentos que requerían un monitoreo continuo por parte del equipo de salud; así mismo se encontró que un 17.9% de los problemas relacionados con medicamentos fueron secundarios a un régimen de dosificación inadecuado.

Es posible especular que la mayor frecuencia de FT en los trabajos de Franceschi et al.(9), Baena et al.(24) y Andreazza et al.(25), fuera debido al tipo de servicio evaluado (servicios de urgencias), y a la definición operativa para la detección de FT, ya que en nuestro estudio, se evaluó el impacto del FT como motivo de ingreso a la UCI, lo cual de entrada suponía una mayor gravedad del cuadro clínico, como para justificar el ingreso a un servicio de tal nivel de complejidad, lo cual a su vez pudo impactar de manera negativa la frecuencia de casos encontrados.

En nuestro estudio, la mayoría de casos de FT correspondieron a pacientes que recibían anticonvulsivantes, y que ingresaron a la UCI por *status epilepticus*, representando casi la mitad de los casos evaluados, con el ácido valproico como el medicamento más frecuentemente implicado. Los FT que siguieron en frecuencia fueron las crisis hipertensivas (asociadas al uso de antihipertensivos)

en una cuarta parte de los casos, en el que el medicamento más frecuentemente implicado fue el losartán. Estos resultados son similares a lo descrito por Hallas et al. (17) en el cual se encontró que la mayoría de casos de FT fueron secundarios a la medicación anticonvulsivante, sin tener claridad en el mecanismo conducente al fallo. En este punto, es importante recordar que por la historia natural de la enfermedad, aproximadamente una tercera parte de los pacientes epilépticos sufren de una forma refractaria de la enfermedad, que es resistente a la medicación, incluso a los esquemas de fármacos en combinación ⁽²⁹⁾. Por esta razón, dos (9.5%) de los casos en nuestro estudio fueron clasificados como asociados a un factor idiosincrático del paciente (epilepsia fármaco-resistente).

Es reconocido además que los fármacos anticonvulsivantes, dada su farmacocinética compleja, requieren un monitoreo terapéutico estrecho. El objetivo fundamental de este monitoreo debe ser justamente la prevención del FT y de los efectos adversos de estos medicamentos, permitiendo el diseño de un esquema posológico individualizado ⁽³⁰⁻³²⁾.

La edad es uno de los factores frecuentemente relacionados con el desarrollo de FT, como lo demostró el estudio realizado por Kaiser et al (26), el cual buscaba determinar la frecuencia y factores asociados con el FT como causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años, empleando un instrumento denominado el Cuestionario de Fallo terapéutico (CFT), desarrollado por los autores, y basado en tres elementos críticos: Omisión de la farmacoterapia basada en la evidencia para una condición médica dada, dosis inadecuada de la

medicación relacionada con un problema de la prescripción o de la adherencia del paciente, e interacción farmacológica que interfiere con la efectividad del fármaco prescrito. El estudio fue realizado en 11 centros de veteranos, encontrando una fiabilidad entre evaluadores excelente ($k:0,82$). De los 106 pacientes evaluados, 40 (37.7%) fueron clasificados como posibles casos de FT, y 12 (11.3%) pacientes como probables (26).

En nuestro estudio tanto la edad como las comorbilidades, así como los factores exógenos pudieron ser factores predisponentes al FT. La edad es uno de los factores más frecuentemente asociados con la presencia de FT debido a las modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica en la edad avanzada ^(12, 27, 33-35). Así mismo, se ha reportado que entre mayor sea el número de medicamentos consumidos por un paciente, mayor será el riesgo de desarrollar eventos adversos a medicamentos, incluyendo FT, debido a las posibles interacciones farmacológicas que se pueden generar y que pueden llevar a disminución en la concentración plasmática de algunos fármacos o a interacciones antagónicas; así como a falta de adherencia y persistencia del paciente por la poca practicidad y elevado costo de algunos esquemas posológicos (24)(9)(27)(28).

Aunque la insuficiencia renal se ha visto claramente asociada con una mayor predisposición a presentar RAM y muy ocasionalmente FT para algunos fármacos en particular (p. ej. ceftriaxona, diuréticos de asa, tiazidas) ⁽³⁸⁻⁴¹⁾, en nuestro

estudio no se documentaron casos de FT asociados a un antecedente de insuficiencia hepática y/o renal, ni a otras patologías (p. ej. obesidad mórbida).

Al evaluar la causalidad de los FT empleando el algoritmo de Vaca et al.(18) se encontró que la mayoría de casos estaban posiblemente asociados con el uso indebido del fármaco, siendo similar a lo encontrado por Vaca et al.(18) en su estudio de validación del algoritmo propuesto. Resultados similares fueron arrojados por el estudio de Henao et al (19). en el cual el 42% de los casos de FT fueron atribuidos a uso inadecuado del medicamento.

Casi la mitad de los casos en nuestro estudio pudieron explicarse por uso inadecuado del medicamento, teniendo como criterios los descritos en el algoritmo de Vaca et al.⁽²¹⁾ que hacen referencia a aspectos de monitoreo insuficiente para fármacos de cinética compleja, uso inadecuado del medicamento, prescripción inadecuada, falta de entrenamiento del paciente e interacciones medicamentosas. Es evidente que todos estos casos eran prevenibles por definición al considerar la existencia de uno o varios errores de medicación, en diferentes puntos de la cadena del medicamento.

El uso inadecuado de los medicamentos incluye aspectos como el uso en dosis e intervalos no recomendados, la administración de manera inadecuada y el desacato del tiempo indicado de tratamiento. Así mismo, tiene en cuenta la adherencia y la persistencia, y otros aspectos relacionados con uso/consumo del medicamento por parte del paciente.

De esta forma, se ha descrito que ciertas conductas como la maceración o la trituración de formas farmacéuticas sólidas distintas a las tabletas, o la deglución con líquidos distintos al agua podrían afectar la efectividad de diferentes fármacos que son administrados por vía oral (18). Adicionalmente, es importante evaluar la calidad de la prescripción en el sentido de si es adecuada para la enfermedad y el paciente, siendo éste uno de los factores habitualmente relacionados con el FT, en especial en adultos mayores, en quienes la prescripción inadecuada puede ser hasta del 28% (29)(30).

La dosis subterapéutica es otro de los componentes importantes del uso inadecuado de medicamentos que pueden conducir a FT, como lo demuestra el estudio de Schnurrer et al. (31), realizado en médicos pertenecientes al departamento de medicina interna de tres hospitales universitarios y cuatro hospitales municipales en Alemania, encontrando que el 15% de los medicamentos fueron formulados a dosis sub-terapéuticas en pacientes con prescripción frecuente de dichos medicamentos.

Finalmente, la falta de adherencia o incumplimiento terapéutico siempre se debe considerar cuando un medicamento parece no estar funcionando, entendiendo esta adherencia como “el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de toma del medicamento, seguir la dieta o ejecutar cambios en el estilo de vida, coincide con la prescripción clínica”(32). La falta de adherencia ha demostrado ser una causa muy frecuente de FT de acuerdo al estudio de Kaiser et al.(26)

representando el 58% de los casos de FT, seguida por los problemas de prescripción con el 42%.

Otros factores asociados con el FT incluyen (28)(33):

- Los factores centrados en el paciente: demográficos, psicosociales, relación médico paciente, nivel educativo.
- Factores asociados a la terapia: vía de administración, duración del tratamiento, reacciones adversas, almacenamiento, complejidad del tratamiento relacionado con el número de medicamentos.
- Factores del sistema de salud: asequibilidad, tiempo de espera.
- Factores sociales y económicos.
- Factores relacionados con la enfermedad: severidad de la enfermedad, síntomas de la enfermedad.

Conclusiones

- El FT es un fenómeno complejo y multifactorial, que puede ser causante de eventos adversos serios que motiven el ingreso a la UCI.
- La frecuencia del FT en un hospital universitario colombiano de tercer nivel de complejidad no es despreciable, y está alrededor del 2%.
- Casi la mitad de los casos de FT en nuestro estudio fueron debidos a uso inadecuado del medicamento, lo cual coincide con los reportes de la literatura.
- Más de la mitad de los casos de FT en nuestro estudio fueron prevenibles y estuvieron asociados al uso de antiepilépticos, lo cual resalta la importancia del monitoreo de medicamentos que presentan características farmacocinéticas complejas.

Recomendaciones

- Se debe resaltar la importancia del fallo terapéutico como evento adverso a medicamentos, al personal asistencial y de esta manera aumentar su reconocimiento.
- Se debe asegurar un seguimiento adecuado de los medicamentos considerados de cinética compleja, ya que estos fueron los más asociados con el desarrollo de fallo terapéutico.
- Si bien el Algoritmo de causalidad empleado en el presente estudio puede ser una herramienta útil, se requieren estudios adicionales tipo corte transversal para determinar su aplicabilidad en la práctica clínica.
- El factor causal que demostró ser el más asociado como ingreso a unidad de cuidado intensivo, fue el uso inadecuado de los medicamentos, demostrando que se requiere fortalecer las estrategias de educación a los pacientes.

Limitaciones

Teniendo en cuenta que nuestro estudio correspondió a la extensión de un estudio previo de farmacovigilancia (24), y tuvo como insumo principal para su ejecución la base de datos correspondiente, no fue posible explorar a profundidad muchos de los factores anteriormente mencionados, por lo que de hecho en cinco casos no contamos con información suficiente para realizar el análisis. Por otra parte, el estudio base fue realizado de manera retrospectiva y basada en registros médicos, explorando la aparición de RAMs y de FT en un solo hospital y un solo servicio con características especiales (UCI), por lo cual los resultados no pueden ser extrapolados a otra población.

Referencias

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* [Internet]. 1998 Apr 15 [cited 2016 Aug 22];279(15):1200–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9555760>
2. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Aug 22];21(11):1139–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22761169>
3. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, et al. Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Aug 22];58(3):270–279.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354651>
4. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* [Internet]. 2002 Apr [cited 2016 Dec 26];24(2):46–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12061133>
5. Walter SR, Day RO, Gallego B, Westbrook JI. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Sep 10 [cited 2016 Dec 26]; Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614089>
6. Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. *Side Eff Drugs Annu* [Internet]. 2000;23:xxvii–xxxiii. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608000800069>
 7. Meyboom RH, Lindquist M, Flygare a K, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf*. 2000;23(2):95–9.
 8. Figueras A, Pedrós C, Valsecia M, Laporte J-R. Therapeutic ineffectiveness: heads or tails? *Drug Saf*. 2002;25(7):485–7.
 9. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients: A university hospital experience. *Pharmacol Res*. 2004;49(1):85–91.
 10. WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2002.
 11. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products [Internet]. World Health Organization: United Kingdom. 2002 [cited 2015 Mar 16]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/#Js4893e>
 12. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* [Internet]. [cited 2017 Jan 2];41(2):192–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297331>
 13. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA/UN. Fallo terapéutico. *Boletín Farmacovigil*. 2005;3(11).
 14. Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. INFORME PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA -AGOSTO DE 2014. *Boletín FarmaSeguridad*. 2014;3(9).
 15. Chaves M. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012
Characterization of adverse drug reactions in adults over 44 years of age in Bogota, January. *Biomédica Chaves M ARTÍCULO Orig Biomédica* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 1];3535:34–4234. Available from: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2194>
 16. Calderón-Ospina CA, Orozco-Díaz JG. Atención Personalizada Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2008;10(2).
 17. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* [Internet]. 1990 Aug

[cited 2015 Mar 22];228(2):83–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2394974>

18. Vaca González CP, Martínez RPD las salas, López Gutiérrez JJ, Sánchez Pedraza R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports--proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Apr 1];22(2):199–206. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074082>
19. Henao, Yuly; Parrado, Ilsa; Ospina, Mauren; Botero P. Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapéuticos reportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA S.A. *Pharm Care Esp*. 2016;18(2):55–66.
20. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* [Internet]. 1992 Jun [cited 2015 Apr 20];27(6):538. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10118597>
21. Rojas-Velandia C, Ruiz-Garzón J, Moscoso-Alcina J-C, Vallejos-Narvaéz Á, Castro-Canoa J, Bustos-Martínez Y, et al. Characterization of Adverse Drug Reactions Causing Admission to an Intensive Care Unit. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 28]; Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13199>
22. Murphy JL. Hypertension and pulmonary oedema associated with ketamine administration in a patient with a history of substance abuse. *Can J Anaesth* [Internet]. 1993 Feb [cited 2017 Feb 20];40(2):160–4. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/BF03011314>
23. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1992 Jan [cited 2015 Apr 7];33(1):61–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1381200&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martínez-Olmos J, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Aug 29];62(5):387–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16604344>
25. Andreatza RS, Silveira De Castro M, Sippel Köche P, Heineck I. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Mar 17];25(6):501–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835509>
26. Kaiser RM, Schmader KE, Pieper CF, Lindblad CI, Ruby CM, Hanlon JT. Therapeutic failure-related hospitalisations in the frail elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jan 2];23(7):579–86. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930086>
27. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 Feb [cited 2015 Mar 23];54(12):959–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192758>
 28. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Jan 22];4(1):269–86. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2503662&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Amos TB, Keith SW, Del Canale S, Orsi P, Maggio M, Baccarini S, et al. Inappropriate prescribing in a large community-dwelling older population: a focus on prevalence and how it relates to patient and physician characteristics. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Mar 24];40(1):7–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271047>
 30. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Feb 15];48(12):1546–54. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248541>
 31. Schnurrer JU, Stichtenoth DO, Frölich JC. Knowledge on drug dosages of ward physicians. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 Mar 24];58(1):65–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956676>
 32. Haynes RB, Taylor DW SD. Introduction. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. p. 1–6.
 33. Julius RJ, Novitsky MA, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Mar 26];15(1):34–44. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182563>

Anexo 1: Variables

No	Variable	Tipo	Nivel de Medición	Operacionalización de la Variable
1	Genero	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
2	Edad	Cuantitativa	Continua	Años
3	Algoritmo causalidad fallo terapeutico	Cualitativa	Ordinal	Posiblemente asociada con el uso indebido del fármaco Posible reporte inducido por intereses comerciales Posiblemente asociada con un problema biofarmacéutico Posiblemente asociada con una respuesta idiosincrásica No hay suficiente información para el análisis
4	Severidad RAM	Cualitativa	Ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3
5	Prevenibilidad	Cualitativa	Ordinal	Prevenible Inclasificable No prevenible
6	Grupo de medicamento	Cualitativa	Nominal	A. Efecto En Tracto Alimentario Y En El Metabolismo B. Sangre Y Derivados Hematopoyéticos C. Cardiovasculares D. Dermatologicos G. Genitourinarios Y Hormonas Sexuales H. Preparados Hormonales Sistémicos E Insulinas J. Antiinfecciosos De Uso Sistémico L. Antineoplasicos Y Agentes Inmunomoduladores M. Sistema Musculo esqueletico N. Efecto En Sistema Nervioso P. Antiparasitarios, Insecticidas Y Repelentes R. Efecto En Sistema Respiratorio S. Efecto En Organos De Los Sentidos V. Varios
7	Órgano o sistema afectado	Cualitativa	Nominal	1. Trastornos De Piel Anexos 2. Trastornos Sistema Musculo esqueletico 3. Trastornos Del Colágeno 4. Trastornos Del Snc Y Periférico 5. Trastornos Del Sistema Nervioso Autónomo 6. Trastornos De La Visión 7. Trastornos Vestibulares Y De La Audición 8. Sentidos Especiales Y Otros Trastornos 9. Trastornos Psiquiátricos 10. Trastornos Del Sistema Gastro-Intestinal 11. Trastornos Hepáticos Y Biliares 12. Trastornos Metabólicos Y Nutricionales 13. Trastornos Endocrinos 14. Alteraciones Cardiovasculares, En General 15. Trastornos Dle Mio, Endo Y Pericárdicos Y De Las Válvulas 16. Trastornos De La Frecuencia Cardíaca Y El Ritmo 17. Trastornos Vasculares (Extracardíacos) 18. Trastornos Del Sistema Respiratorio 19. Trastornos De Los Glóbulos Rojos

			<ul style="list-style-type: none">20. Trastornos De Los Glóbulos Blancos Y El Sistema Reticuloendotelial21. Trastornos De Las Plaquetas, Sangrado Y Trastornos En La Coagulación22. Trastornos Del Sistema Urinario23. Trastornos Reproductivos, Masculinos24. Trastornos Reproductivos, Femeninos25. Trastornos Fetales26. Trastornos Neonatales Y De La Infancia27. Neoplasias28. Trastornos Del Estado General29. Trastornos En El Lugar De Aplicación30. Trastornos Del Mecanismo De Resistencia Mecanismo31. Trastornos Secundarios32. Envenamiento
--	--	--	--