

**Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos como causa de ingreso a una unidad de cuidado intermedio en un hospital de tercer nivel de atención**

**Camilo Rojas (1), Álvaro Vallejos (2), Carlos Calderón (3)**

**(1) Residente Toxicología Clínica. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá.**

**(2) Unidad de Farmacología. Departamento de Ciencias Clínicas. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá.**

**(3) Unidad de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá**

**RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar la ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) como causa de ingreso a una unidad de cuidado intermedio de un hospital universitario.

**Materiales y Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes admitidos a la Sala de Emergencias – Cuidado Intermedio (SALEM) entre septiembre y diciembre de 2012 que cumplieron los criterios de inclusión y se detectaron los casos sospechosos de reacción adversa a medicamento (RAM) que posteriormente fueron evaluados por cuatro investigadores respecto a la causalidad a través del Algoritmo de Naranjo, prevenibilidad usando los criterios

de Shumock y Thornton y la clasificación clínica mediante el empleo del sistema DoTS.

**Resultados:** Se encontraron 96 pacientes que presentaron 108 casos de RAM. Las RAM más frecuentes fueron las arritmias y la hemorragia de vías digestivas altas (12.04%), 20.3% de los casos correspondieron a fallos terapéuticos, y, los medicamentos mayormente asociados fueron el ácido acetil salicílico (15.74%) y el losartán (10.19%). 46 casos fueron catalogados como posibles y uno solo como definitivo. Usando la clasificación DoTS se estableció que en el 82.4% de los casos la dosis era colateral (dentro del rango de dosis terapéutica), 89.8% fueron independientes del tiempo, y entre los factores mayormente asociados a susceptibilidad a la RAM estuvieron las comorbilidades (41.7%) y la edad (49%). 44% de las RAM fueron prevenibles.

**Conclusión:** Las RAM son una causa de ingreso no despreciable en una unidad de cuidado intermedio para las cuales existen diferentes sistemas de evaluación, y una cantidad significativa de ellas es prevenible. Se requieren más estudios a nivel nacional para evaluar la incidencia de estas y establecer estándares de clasificación y medidas para mitigar su efecto.

**Palabras clave:** Reacción adversa a medicamento; motivo de hospitalización; cuidado intermedio; farmacovigilancia; prevenibilidad; fallo terapéutico.

## **Characterization of Adverse Drug Reactions as a Cause for Admittance to an Intermediate Care Unit in a Tertiary-Level Care Hospital**

**Objective:** To determine the occurrence of adverse drug reactions (ADR) as a cause for admittance to an intermediate care unit in a university hospital.

**Materials and Methods:** Clinical histories were reviewed for patients admitted to the Emergency Room – Intermediate Care Unit (ER) between September and December 2012 who met the inclusion criteria. Suspected cases of adverse drug reactions (ADR) were detected. Four researchers later evaluated causality using the Naranjo Algorithm, preventability using Shumock and Thornton criteria and clinical classifications based on the DoTS system.

**Results:** A total of 96 patients presented 108 cases of ADR. The most frequent ADR were arrhythmias and hemorrhage of the upper digestive tract (12.04%). Therapeutic failure accounted for 20.3% of the cases. The most commonly associated medications were salicylic acetic acid (15.74%) and Losartan (10.19%). Forty-six cases were categorized as possible and only one as definitive. Using the DoTS classification, it was determined that in 82.4% of the cases the dosage was collateral (within the therapeutic range), 89.8% were independent of time, and the factors most associated with susceptibility to ADR included comorbidities (41.7%) and age (49%), among others. Forty-four percent of the ADR were preventable.

**Conclusion:** ADR is a significant cause of admittance to an intermediate care unit, for which different evaluation systems exist and a significant amount of ADR is

preventable. More national studies are needed to evaluate the incidence of ADR and establish classification standards and measures to mitigate their effects.

**Keywords:** Adverse drug reaction; intermediate care unit; pharmacovigilance; cause for hospital admittance; preventability; therapeutic failure.

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son definidas por la Organización Mundial de la Salud como una respuesta nociva y no intencionada que ocurre a dosis usualmente utilizadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o terapia o para la modificación de una función fisiológica (1).

Las RAM constituyen un problema de salud pública pues son responsables del 5 a 10% de las admisiones hospitalarias (2,3), así como de aumento en el tiempo de hospitalización (1), y en algunos países representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad (4-6). Adicionalmente se deben considerar las implicaciones económicas que las RAM tienen en los diferentes sistemas de salud. Segura y col (7) estimaron que para el año 2010 la atención de las RAM en Colombia habrían costado entre 53 y 160 billones de pesos colombianos.

Se ha reportado que más de un 30% de estas situaciones se pueden evitar si se logra determinar el rol que juega el medicamento en la falla de los diferentes sistemas (8).

Existen pocos estudios sobre el número de admisiones al servicio de cuidados intensivos en los últimos 30 años, dentro de los que se destacan el realizado en 1980 por Trunet y col. (9), dirigido a identificar la iatrogenia como causa de enfermedad, encontrando que el 7.1% estaba relacionada con medicamentos y de éste porcentaje un 39% era ocasionado por una RAM.

En Colombia son pocos los trabajos de investigación realizados sobre la identificación de las RAM como motivo de ingreso a centros hospitalarios, y, al no

existir un estudio nacional publicado sobre la importancia de las RAM como motivo de ingreso a una unidad de cuidado intermedio se llevó a cabo este protocolo con el cual se busca aplicar las herramientas propuestas por Aronson y col. (10) en 2003, teniendo en cuenta que los pacientes provienen desde su manejo ambulatorio en la mayoría de los casos, y el ingreso obedece a un problema de salud grave (que amerita hospitalización con monitoreo continuo) y que podría estar relacionado con el consumo de algún medicamento.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes ingresados entre los meses de septiembre y diciembre de 2012, buscando los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (pacientes que recibían uno o más medicamentos al momento de su ingreso y en los cuales los investigadores sospecharon que el motivo de admisión estaba relacionado con el consumo de algún medicamento) y de exclusión (ingreso a SALEM desde otro servicio del hospital), y que ingresaron a la sala de emergencias (SALEM), servicio que tiene las características de una unidad de cuidado intermedio, del Hospital Universitario Mayor, institución de tercer nivel de atención, de la ciudad de Bogotá durante el período descrito. Cuando se consideró necesario, la información de la historia clínica fue ampliada mediante entrevista directa con el paciente o el familiar.

Los registros médicos fueron revisados y las evaluaciones fueron realizadas sin intervenciones o modificaciones del tratamiento recibido por los pacientes que participaron. Se siguieron las normas de buena práctica clínica establecidas para la investigación en humanos, definidas en la Declaración de Helsinki y en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. La información a la que se accedió fue manejada de manera confidencial. El 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 de Toxicología Clínica y cada caso fue validado y analizado por el grupo de investigación conformado por dos médicos farmacólogos y dos médicos especialistas en Medicina de Emergencias, utilizando la escala de Naranjo para la evaluación de causalidad de RAM (11), los criterios DoTS (dosis, tiempo y susceptibilidad propuestos por Aronson y Ferner) para evaluación clínica (10), los criterios de prevenibilidad de Shumock y Thornton (12), y el algoritmo de Fallo Terapéutico propuesto por Vaca et al (13). Los casos en los cuales se presentó discrepancia estuvieron asociados con la asignación de un medicamento sospechoso para una reacción adversa en particular. El desacuerdo se resolvió a través de una búsqueda adicional en la literatura y se definió la causalidad de acuerdo a la frecuencia de efectos adversos reportados para cada fármaco.

Los métodos estadísticos incluyeron la descripción de variables categóricas mediante porcentajes, y variables continuas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. De acuerdo a la distribución observada, esta fue verificada

con la prueba de Shapiro Wilk. A la ocurrencia de eventos se le estimaron intervalos de confianza del 95%. Dado que se identificó una relación no lineal entre el número de medicamentos y el puntaje de Naranjo, esta se exploró mediante regresión robusta (14) que no se deja influir por valores extremos y no requiere cumplir todos los supuestos de la regresión lineal convencional.

## **RESULTADOS**

En el período de análisis se atendieron 697 casos de pacientes hospitalizados en SALEM, encontrando 96 pacientes con sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) para un total de 108 reacciones ya que algunos de los pacientes presentaron más de una RAM. Los pacientes tuvieron entre una y tres RAM. Algunas de las características de estos pacientes se presentan en la tabla 1. La edad promedio de los pacientes que presentaron RAM fue 69,3 años, siendo el rango de 17 a 94 años. Entre los pacientes en quienes se detectó RAM, el 52,7 % fueron mujeres, con edad promedio de 72,3 años, y 47,2% fueron hombres cuya edad promedio fue de 66.1 años. Entre las mujeres incluidas en el estudio, ninguna se encontraba en estado de embarazo. El 74,0%, (90 casos) de los pacientes con RAM tenían más de 60 años.

Solo hubo tres tipos de antecedentes médicos relevantes para la farmacocinética, de los cuales el más frecuente fue la enfermedad renal crónica. Los participantes estaban recibiendo entre 1 y 16 medicamentos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes (n=108).

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
Sexo: mujer	57	52.78	42.94 – 62.46
Edad (años)			
Q <sub>1</sub> : 17 a 60	28	25.93	17.97 – 35.25
Q <sub>2</sub> : 61 a 73	30	27.78	19.59 – 37.22
Q <sub>3</sub> : 74 a 80	24	22.22	14.79 – 31.24
Q <sub>4</sub> : 81 a 94	36	33.33	24.55 – 43.05
Antecedentes			
Enfermedad hepática	1	0.93	0.02 – 5.00
Enfermedad renal	20	18.52	11.69 – 27.14
Hipoalbuminemia	2	1.85	0.02 – 6.53
Número de medicamentos			
Q <sub>1</sub> : 1 a 3	31	28.70	20.41 – 38.20
Q <sub>2</sub> : 4 a 5	24	22.22	14.79 – 31.24
Q <sub>3</sub> : 6	13	12.04	6.57 – 19.70
Q <sub>4</sub> : 7 a 8	21	19.44	12.46 – 28.17
Q <sub>5</sub> : 9 a 16	19	17.59	10.94 – 26.10

Las primeras 10 reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la frecuencia de presentación se presentan en la tabla 2. Con una frecuencia de 2 casos (1.8%) estuvieron la ascitis, la hiponatremia y la hipotensión, y con una frecuencia de 1 caso (0.9%) bicitopenia, convulsiones, delirium, depresión respiratoria,

enfermedad cerebrovascular isquémica, cetoacidosis diabética secundaria a fallo terapéutico, hematoma epidural, hematoma del psoas, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de vías digestivas altas y bajas, hipocalcemia, íleo, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia

**Tabla 2.** Tipos de reacciones adversas observadas (n=108).

Tipo de reacción adversa	N	%	IC 95%
Arritmia	13	12.04	6.57 – 19.70
Hemorragia de vias digestivas altas	13	12.04	6.57 – 19.70
Fallo terapéutico – convulsiones	12	11.11	5.87 – 18.60
Hiperkalemia	10	9.26	4.53 – 16.37
Fallo terapéutico-hipertensión arterial	9	8.33	3.88 – 15.23
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica	7	6.48	2.65 – 12.90
Hipoglicemia	4	3.70	1.02 – 9.21
Sobreaticoagulación (prolongación INR)	4	3.70	1.02 – 9.21
Hematoma subdural	3	2.78	0.05 – 7.90
Hemorragia vias digestivas bajas	3	2.78	0.05 – 7.90
Hipokalemia	3	2.78	0.05 – 7.90
Exacerbación Insuficiencia renal crónica	3	2.78	0.05 – 7.90
Inmunosupresión	3	2.78	0.05 – 7.90

En la tabla 3 se encuentran los 10 medicamentos que más estuvieron asociados a RAM. Adicionalmente, con una frecuencia de 3 casos (2.7%) se encontraron RAM relacionadas con clopidogrel, enalapril, fenitoína y furosemida; en 2 casos (1.8%) asociación con amlodipino, carvedilol, insulina cristalina, insulina NPH, medio de contraste, y, en 1 caso (0.9%) con 5-fluoracilo, ácido zolendrónico, b-

metildigoxina, bromocriptina, capecitabine, clindamicina, dalteparina, etanercept, fenobarbital e ibuprofeno, metilprednisolona, micofenolato, morfina, naproxeno, nevigolol, propranolol, tramadol y verapamilo.

**Tabla 3.** Medicamentos relacionados con la reacción adversa medicamentosa (n=108).

<b>Medicamento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Acido acetilsalicílico	17	15.74
Losartán	11	10.19
Warfarina	9	8.33
Acido Valproico	6	5.56
Carbamazepina	4	3.70
Clonidina	4	3.70
Enoxaparina	4	3.70
Espironolactona	4	3.70
Hidroclorotiazida	4	3.70
Metoprolol	4	3.70

En la tabla 4 se encuentra la relación entre las 10 RAM más frecuentes y los fármacos asociados a cada una de ellas junto al número de casos por cada uno. La hiponatremia estuvo vinculada con furosemida (un caso) e hidroclorotiazida (un caso), la hipotensión con enalapril (un caso) y amlodipino (un caso), bicitopenia con clindamicina (un caso), delirium con bromocriptina (un caso), depresión

respiratoria con morfina (un caso), hematoma epidural con warfarina (un caso), hematoma del psoas con enoxaparina (un caso), hemorragia subaracnoidea con ácido acetil salicílico (un caso), hemorragia de vías digestivas altas y bajas con warfarina (un caso), hipocalcemia con ácido zolendrónico (un caso), íleo con tramadol (un caso), leucopenia con capecitabine (un caso), pancitopenia con 5-fluoracilo (un caso), trombocitopenia con ácido valproico (un caso), y, un fallo terapéutico – cetoacidosis diabética con insulina glargina.

**Tabla 4.** Relación entre reacción adversa y medicamentos asociados

REACCIÓN ADVERSA	N	PORCEN TAJE DEL TOTAL (%)	MEDICAMENTOS ASOCIADOS	NUMERO DE CASOS ASOCIADOS POR MEDICAMENTO
ARRITMIA	13	12.04	Metoprolol	4
			Clonidina	3
			Carvedilol	2
			b-metildigoxina	1
			Nevibolol	1
			Propranolol	1
			Verapamilo	1
HEMORRAGIA DE VIAS DIGESTIVAS ALTAS	13	12.04	Acido Acetil Salicílico	9
			Clopidogrel	1
			Dalteparina	1
			Enoxaparina	1
			Naproxen	1
FALLO TERAPEUTICO – CONVULSIONES	12	11.11	Acido Valproico	5
			Carbamazepina	3
			Fenitoína	3
			Fenobarbital	1
HIPERKALEMIA	10	9.26	Losartán	6
			Enalapril	2
			Espironolactona	2
FALLO TERAPÉUTICO – HIPERTENSION ARTERIAL	9	8.33	Losartán	5
			Clonidina	1
			Amlodipino	1
			Furosemida	1
			Espironolactona	1
ENFERMEDAD	7	6.48	Acido Acetil Salicílico	4

<b>CEREBROVASCULAR HEMORRAGICA</b>			Clopidogrel	1
			Enoxaparina	1
			Warfarina	1
<b>HIPOGLICEMIA</b>	4	3.70	Insulina Cristalina	2
			Insulina NPH	2
<b>SOBREANTICOAGULACIÓN</b>	4	3.70	Warfarina	4
<b>HEMATOMA SUBDURAL</b>	3	2.78	Acido Acetil Salicílico	1
			Clopidogrel	1
			Enoxaparina	1
<b>HEMORRAGIA DE VIAS DIGESTIVAS BAJAS</b>	3	2.78	Acido Acetil Salicílico	2
<b>HIPOKALEMIA</b>	3	2.78	Warfarina	1
			Hidroclorotiazida	3
<b>EXACERBACIÓN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA</b>	3	2.78	Ibuprofeno	1
			Medio de Contraste	2
<b>INMUNOSUPRESIÓN</b>	3	2.78	Etanercept	1
			Metilprednisolona	1
			Micofenolato	1

Al realizar el análisis de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos encontradas, estas se clasificaron de la siguiente manera: Posible en 46 casos (42,5%), Probable en 35 casos (32.4%) y solo un caso (0.9%) pudo considerarse como Definitivo según esta clasificación, el cual estuvo asociado a hidroclorotiazida. Hubo 22 fallos terapéuticos que corresponden al 20.3% del total de casos, de los cuales 4 casos (3.7%) fueron secundarios a suspensión del medicamento.

Una exploración más detallada de los datos, mediante regresión robusta, permitió identificar una relación en U inversa entre el número de medicamentos y el puntaje de la escala de Naranjo (Tabla 5). En el análisis bivariado, al comparar el grupo de 6 medicamentos contra los que reciben menos se observa que, en promedio,

tienen 2.09 puntos más en el puntaje de la escala mencionada; sin embargo al comparar el grupo que recibe de 7 a 16 medicamentos con quienes reciben de 1 a 5, el puntaje de dicha escala se incrementa 1.18 puntos.

**Tabla 5.** Asociación entre el número de medicamentos y el puntaje de Naranjo (n=108).

Variable	$\beta$	IC 95%	
1 a 5 medicamentos	Ref.		
6 medicamentos	2.09	0.50	3.69
7 a 16 medicamentos	1.18	0.11	2.26

Al realizar la evaluación de la clasificación alfabética de las RAM se encontró la siguiente distribución: A 73 (67.5%), B y E 4 casos cada una (3.7%), C 5 (4,6%), D 0, y F 22 (20.3%)

Sobre los resultados de la clasificación DoTS (dosis, tiempo, susceptibilidad), se estableció la siguiente distribución: colateral 82,4%, subterapéutica 2,8%, y supraterapéutica 5,6%; no fue posible evaluar 10 casos que equivalen al 9,3% por falta de información completa en la historia clínica. En cuanto al tiempo se consideraron 97 casos como independientes (89,8%), intermedias 2 casos (1,8%), tardías 4 casos (3,7%) y no evaluable en 5 casos (4,6%).

En 53 de los casos (49,0%) se consideró la edad como factor de susceptibilidad a la RAM. Alguna de las comorbilidades del paciente influyó en la presentación de la reacción adversa en 45 casos (41,7%) y los factores exógenos en 32 casos

(29,6%). En 15 casos (13,9%) no se estimó que hubiese algún factor de susceptibilidad para la RAM.

En la tabla 5 se resumen las reacciones adversas asociadas a medicamentos que son prevenibles, de acuerdo a los criterios de Shumock y Thornton que permitieron esta clasificación. Se clasificaron como prevenibles el 44.4% de las RAM evaluadas.

**Tabla 6.** Criterios usados para la clasificación de prevenibilidad (n=48)

<b>Prevenible (n=48)</b>			
<b>Criterios</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
1	6	12.50	4.73 – 25.25
2	13	27.08	15.28 – 41.85
3	2	4.17	0.51 - 14.25
4	27	56.25	41.18 – 70.52
5	2	4.17	0.51 - 14.25
6	6	12.50	4.73 – 25.25
7	28	58.33	43.21 – 72.39

*Criterios de Shumock y Thornton*

1. Dada la situación clínica del paciente, los fármacos empleados no eran adecuados.
2. Teniendo en cuenta edad, peso o diagnóstico del paciente; la dosis, frecuencia y vía de administración no fueron las adecuadas.
3. El paciente tiene antecedentes de alergia o reacción previa al fármaco administrado.
4. Una interacción conocida fue la causa presunta de la reacción.
5. Se documentó una concentración sérica superior al rango terapéutico.

En la evaluación de las reacciones adversas clasificadas como prevenibles, con los parámetros establecidos, se evidenció que el 56,2% de los casos tenían

interacciones farmacológicas como presunta causa de la reacción; y se consideró que en el 58,3% de los casos un error de medicación fue la causa de la reacción adversa.

### **Fallo Terapéutico**

En el análisis se encontraron 22 casos asociados a posible fallo terapéutico (FT), correspondientes a 16 pacientes y al 20.3% del total de RAM. La edad promedio de los pacientes con posible fallo terapéutico de algunos de los medicamentos fue de 57,2 años; y ocurrieron en 9 mujeres (56,3%) y en 7 hombres (43,8%).

La mayor frecuencia de posible fallo terapéutico se observó en 12 casos de pacientes que recibían anticonvulsivantes y que ingresaron a SALEM con síndrome convulsivo, constituyendo el 54,6% del total de casos identificados. Se identificaron 9 casos de posible fallo terapéutico de antihipertensivos (40,9%), que ingresaron por crisis hipertensiva; y un fallo terapéutico de insulina (5.0% de los casos).

De los pacientes que presentaron posible FT, solo uno tenía enfermedad renal crónica como antecedente de relevancia, correspondiendo al 6,3% de los pacientes asociados a FT. Los medicamentos con mayor frecuencia de asociación a posible FT fueron ácido valproico y losartán, cada uno de ellos con 5 casos (22,7%), seguidos de carbamazepina y fenitoína en 3 casos cada uno (13,6% respectivamente), y un caso para amlodipino, clonidina, espironolactona, fenobarbital, furosemida e insulina glargina.

En el análisis de la clasificación DoTS de los casos de fallo terapéutico se encontró la siguiente información: En relación con las dosis, en 22 casos (77.3%) se usaron dosis colaterales (habituales), en 3 casos (13.6%) fueron dosis subterapéuticas, y en 2 casos se consideraron no evaluables (9,1%). Respecto al tiempo, se estableció que la asociación con esta variable fue independiente en 21 casos (95.5%) y no evaluable en un caso (4,5%).

La edad fue el factor de susceptibilidad en 3 pacientes (18,8%) con posible FT, la comorbilidad en 4 pacientes (25,0%) y los factores exógenos en 5 de ellos (31,3%). En 4 pacientes no hubo ningún factor relacionado (25,0%).

Al evaluar la prevenibilidad, se estableció que los posibles FT fueron prevenibles en 10 casos (45.5%), 11 casos fueron no prevenibles (50.0%), y uno inclasificable (4,5%).

De acuerdo a los criterios de prevenibilidad, los asociados con error de medicación y con interacción como causas presuntas de fallo terapéutico, correspondieron a 5 casos cada uno (22.7%) de los criterios mencionados.

## **DISCUSIÓN**

La interpretación y alcance de los hallazgos reportados debe considerar las limitaciones inherentes al diseño del estudio que incluyen su carácter retrospectivo basado en registros de historias clínicas. Por otra parte, al haber explorado la ocurrencia de RAM en un único hospital y en un servicio con características particulares (Unidad de Cuidado Intermedio) los resultados no pueden ser extrapolados a otros escenarios.

La frecuencia de sospechas de RAM encontradas en nuestro estudio fue del 13,8%, siendo éste el primer dato de frecuencia de RAM como motivo de ingreso a una Unidad de Cuidado Intermedio obtenido en población colombiana. Este valor se encuentra en el rango del planteado por la Organización Mundial de la Salud para los medicamentos en general que es de 10 a 15% (2,3). Sin embargo, al limitar dicho análisis a las RAM que fueron catalogadas como definitivas o probables mediante el Algoritmo de Naranjo, dicho porcentaje disminuye significativamente al 5,2% siendo entonces similar al de algunos trabajos internacionales de referencia como los de Rivkin (15) y Pedrós (16), en los cuales la incidencia de RAM fue de 7.5% y 4.2% respectivamente; el primero de ellos como causa de admisión a una Unidad de Cuidados Intensivos, y el segundo en admisión hospitalaria. Al ser comparado con otros estudios en Latinoamérica como el desarrollado por Giachetto et al (17) que evaluó las hospitalizaciones por RAM y abandono farmacológico en un Hospital en Uruguay, se evidencia que el porcentaje de ingresos por esta causa (4.2%) es cercano al encontrado en nuestro trabajo.

El promedio de edad de los pacientes que presentaron RAM (69.3 años) es cercano a lo descrito por la literatura respecto a la mayor ocurrencia de este tipo de eventos en población mayor de 65 años, y que se ha asociado a diferentes factores en este grupo poblacional que incluyen disminución en la reserva funcional, cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, comorbilidades, polifarmacia, alteración cognitiva, problemas sociales y limitación funcional (18).

El mayor número de RAM estuvo representado por arritmias, y es de anotar que los pacientes con esta reacción tenían un promedio de edad mayor respecto al resto de la población evaluada (77,5 años vs 69,3 años). En el estudio de Marcum y col. (19), realizado en una cohorte retrospectiva de adultos mayores, las bradiarritmias constituyeron la principal causa de hospitalización secundaria a RAM.

El segundo lugar lo ocupó la hemorragia de vías digestivas altas, no obstante, al realizar la sumatoria de todas las RAM asociadas a sangrado (incluyendo gastrointestinal y en sistema nervioso central) estas corresponderían al 21.3%, lo cual estaría acorde con los resultados publicados en otros estudios de características similares (15).

Por otra parte las alteraciones electrolíticas (hiperkalemia, hiponatremia, hipokalemia e hipocalcemia) también representan una forma muy frecuente de reacción adversa a medicamento en este grupo poblacional, ocupando de hecho el primer lugar de frecuencia si se toman en conjunto.

El ácido acetil salicílico fue el medicamento asociado con mayor número de RAM con 15.7% de los casos, dato que es comparable al reportado en la revisión de la literatura de Salvi et al. (20) en el que reseñan que los antiagregantes plaquetarios, incluyendo clopidogrel y ticlopidina, comprenden el 19.2% de las hospitalizaciones relacionadas con RAM. Losartán fue el segundo medicamento con mayor asociación con RAM, hallazgo similar al estudio de Pedrós (16) en el que se encontró que los bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona

fueron los fármacos más frecuentemente asociados a RAM. Sin embargo en dicho estudio las RAM estuvieron vinculadas con la presencia de falla renal aguda.

Es de anotar que al no tener información sobre los medicamentos consumidos por pacientes similares a los del estudio pero que no presentaron RAM (casos), no es posible establecer con certeza el perfil de seguridad de las moléculas mencionadas, por lo que seguramente los porcentajes enunciados reflejan mejor y de manera indirecta, la frecuencia de uso de estos medicamentos.

Un análisis bivariado a través de regresión con U robusta estableció que los casos de RAM en los que había consumo de 6 medicamentos tenían al aplicar el Algoritmo de Naranjo un puntaje superior respecto a los que tenían uso de un número mayor de medicamentos. Esto podría tener relación con que la utilización de más medicamentos podría afectar el puntaje asignado al ser una posible causa alternativa de RAM en uno de los ítems del método de evaluación mencionado, teniendo en cuenta que clásicamente se considera un único medicamento sospechoso para la evaluación de causalidad.

También se evaluaron las RAM en este estudio mediante el sistema DoTS, encontrando que respecto a la dosis el 82.4% fueron colaterales, mientras que solo se documentó el uso de dosis superiores a las recomendadas en el 5.6% (RAM supraterapéuticas), información similar a la reportada por Calderón y Bustamante (21) entre pacientes hospitalizados colombianos. Sin embargo, a diferencia de ese estudio la mayoría de las RAM fueron consideradas como independientes del tiempo (89.8%), y en cuanto a la susceptibilidad, la edad, la

comorbilidad y los factores exógenos tuvieron frecuencias distintas al estudio citado. Estos hallazgos sugieren que los factores predisponentes de RAM serias en pacientes ambulatorios pueden no necesariamente ser las mismas que las que determinan su ocurrencia en pacientes hospitalizados.

Las RAM que se consideraron prevenibles correspondieron al 44.4% de los casos, según los criterios de Shumock y Thornton, cifra comparable a la publicada en el metaanálisis de Hakkarainen et al. (22) respecto a RAM prevenibles y que correspondió al 52%. En nuestro caso, al evaluar cada uno de los criterios, llama la atención que las interacciones farmacológicas y los errores de medicación contaron para más de la mitad de los casos de RAM prevenibles, convirtiéndose en un punto de intervención educativa con el fin de optimizar el uso de medicamentos.

Los fallos terapéuticos tuvieron un promedio de edad menor respecto a otros tipos de RAM encontrados en el presente estudio (57.2 vs 69.3 años), a diferencia de los datos presentados por Franceshi et al. (23) sobre fallos terapéuticos en el departamento de emergencias de un hospital universitario en el cual la edad promedio fue de 75 años y el mayor porcentaje de eventos (21.6%) correspondió a pacientes con edades superiores a 65 años.

## **CONCLUSIÓN**

Las RAM son una causa de ingreso no despreciable en una unidad de cuidado intermedio para las cuales existen diferentes sistemas de evaluación, y una cantidad significativa de ellas es prevenible. Se requieren más estudios a nivel

nacional para evaluar la incidencia de estas y establecer estándares de clasificación y medidas para mitigar su efecto.

Adicionalmente, se deben constituir programas de farmacovigilancia para el seguimiento del adulto mayor y en aquellos pacientes que estén expuestos a polifarmacia o que utilicen anticonvulsivantes.

## ANEXOS

### A. Algoritmo de Naranjo

<i>ALGORITMO DE NARANJO</i>									
			SI	NO	NS				
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?			+1	0	0				
¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?			+2	-1	0				
¿Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?			+1	0	0				
¿Reapareció la RAM tras readministración del fármaco?			+2	-1	0				
¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?			-1	+2	0				
¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?			-1	+1	0				
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?			+1	0	0				
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?			+1	0	0				
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?			+1	0	0				
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de prueba de evidencia objetiva?			+1	0	0				
DUDOSA	0	POSIBLE	1 a 4	PROBABLE	5 a 8	DEFINITIVA	≥ 9	PUNTUACIÓN OBTENIDA	

Holloway K, Green T. Comités de Farmacoterapia, Guía Práctica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003.

## B. Clasificación Clínica DoTS

<b>DOSIS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Supraterapéuticas</li><li>- Colaterales</li><li>- Subterapéuticas - Hipersensibilidad</li></ul>
<b>TIEMPO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rápidas</li><li>- Primeras dosis</li><li>- Tempranas</li><li>- Intermedias</li><li>- Tardías</li><li>- Retardadas</li></ul>
<b>SUSCEPTIBILIDAD</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Genética</li><li>- Edad</li><li>- Género</li><li>- Fisiología alterada</li><li>- Factores exógenos</li><li>- Enfermedad</li></ul>

Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327(7425):1222-5.

### C. Algoritmo de Fallo Terapéutico

<b>Evaluación y Notificación del Fallo Terapéutico como Evento Adverso</b>				
<b>FACTORES /DOMINIOS</b>	<b>PREGUNTAS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NO SABE</b>
<b>Farmacocinética</b>	¿El fallo terapéutico se refiere a un fármaco de cinética compleja?			
<b>Condiciones clínicas del paciente</b>	¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética?			
<b>Uso del medicamento</b>	¿El medicamento se prescribió de manera adecuada?			
	¿El medicamento se usó de manera adecuada?			
	¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente?			
<b>Interacciones</b>	¿Existe potenciales interacciones?			
<b>Otros factores relacionados con el mecanismo de acción del fármaco</b>	¿Existen otros factores asociados al mecanismo de acción del fármaco que pudieran explicar el FT?			
<b>Competencia comercial</b>	¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?			
<b>Calidad</b>	¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?			
	¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?			

Vaca CP, Martínez RP, López JJ, Sánchez R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports – proposal and pilot analysis.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22(2): 199-206.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Uppsala: World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
2. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46-54.
3. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (7): 1017-25.
4. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. *Pharmacovigilance: An essential tool*. Geneva: WHO; 2006.
5. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*, No. 9; octubre de 2004.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-1205.
7. Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401-7.
8. Grenouillet – Dellacre M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to

medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med* 2007; 33(12): 2150-7

9. Trunet P, Le Gall JR, Lhoste F, Regnier B, Saillard Y, Carlet J, et al. The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. *JAMA* 1980; 244(23): 2617–20.

10. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327(7425):1222-5.

11. Holloway K, Green T. *Comités de Farmacoterapia, Guía Práctica*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003.

12. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27(6): 538.

13. Vaca CP, Martínez RP, López JJ, Sánchez R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports – proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(2): 199-206.

14. Li, G. Robust regression. In: Hoaglin DC, Mosteller F, Tuckey JW, editors. *Exploring Data Tables, Trends, and Shapes*. New York: Wiley; 1985. p. 281-340.

15. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(17): 1840-3.

16. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(3): 361-7.

17. Giachetto G, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug*. 2008; 24: 102-108.

18. Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S, Abbatecola AM, Corica F, Pranno L, et al. Geriatric conditions and the risk of Adverse Drug Reactions in Older Adults. *Drug Saf* 2012; 35 Suppl 1: 55-61.
19. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(1): 34-41.
20. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A, et al. Adverse Drug Events as a Cause of Hospitalization in Older Adults. *Drug Saf* 2012; 35 Suppl 1: 29-45.
21. Calderón C, Bustamante C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Pract* 2010; 18(4): 230-235.
22. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33236.
23. Franceshi 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.