



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS FARMACÉUTICAS
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

**Comparación de las características de las reacciones
adversas de antibióticos desde 2019 a 2022 en el
Departamento de Medicina Interna del Hospital Clínico
Universidad de Chile**

Informe de internado en farmacia clínica para optar
al título de Químico Farmacéutico

Profesor Patrocinante:
Dr. Matías Martínez PhD
Depto. de Ciencias y
Tecnologías Farmacéuticas
Universidad de Chile

Directora:
QF. Carolina Gutiérrez PhD(c)
Depto. de Ciencias y
Tecnologías Farmacéuticas
Universidad de Chile

Marcelo Enrique Jara Gatica

Santiago, Chile
2024

AGRADECIMIENTOS

Después de tantos años, todo está culminando con la realización de esta investigación, lo cual me permitirá cerrar mi estudio de pregrado de la carrera que elegí alguna vez con un gran anhelo y expectativa.

Todo lo que he podido hacer es gracias a todo mi esfuerzo personal, que con gran apoyo he podido sacar adelante; ha habido momentos difíciles y otros que han sido muy emocionantes y gratificantes, pero que todos, sin duda han sido inolvidables y me han ayudado a crecer como persona y como pronto profesional.

Agradezco enormemente a mis profesores de la universidad que me abrieron las puertas de la farmacia clínica y me dieron la oportunidad de realizar mi internado en el HCUCH, así como apoyarme en este proceso. También agradecer a todos los profesores que realizaron los distintos procesos de enseñanza durante toda mi carrera universitaria, así como recordar a mis profesores del liceo que fueron parte fundamental de mi vida escolar.

Agradecer también a toda la gente que conocí en el proceso, los doctores que me fueron enseñando y que tomaron en cuenta mi voz y opinión, a los distintos estudiantes de medicina que compartieron conmigo los distintos paisajes del hospital.

Un especial agradecimiento a todos mis compañeros de farmacia que estuvieron conmigo en el internado, son grandes personas que serán excelentes profesionales en el futuro. También a mis compañeros-amigos de toda la carrera con los que luchamos codo a codo para sacar adelante nuestro aprendizaje. Mencionar también a la gente que estuvo conmigo gran parte de la carrera y que lograron ser muy especiales, pero que, por motivos de la vida tomamos distancia.

Agradezco a la gente que compartí cancha en la universidad, sin ellos, el proceso universitario hubiera sido menos entretenido, ojalá seguir compartiendo en el futuro.

Por último, agradecer a la gente que ha sido especial toda mi vida, a mi familia, mis papás, mis hermanos, que sin duda son un apoyo incondicional, a mis amigos que conozco desde que tengo conciencia y a los que se han ido sumando en el camino, a todos quienes guardo profundamente en mi corazón. Agradezco infinitamente a Dios por estar siempre acompañándome en todos los procesos de mi vida.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	II
ÍNDICE	III
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	V
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT	VIII
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	5
Objetivo General	5
Objetivos específicos	5
METODOLOGÍA.....	6
1.- Diseño del estudio:.....	6
2.- Participantes:	6
3- Tamaño de muestra:	7
4.- Recolección de datos:	7
5.- Variables:	11
6.- Métodos estadísticos:.....	12
7.- Alcances éticos:	13
RESULTADOS	14
1. Población de estudio	14
2. Grupo Transversal.....	15
3. Grupo de Cohorte.....	19
4. Comparación sospechas de RAM 2022	23
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS	36
ANEXOS.....	41
Anexo N°1: Certificado aprobación comité de ética	41
Anexo N°2: Carta de aprobación comité de ética	42
Anexo N°3: Sistemas afectados. Grupo Transversal	43
Anexo N°4: Familias de fármacos sospechosos. Grupo Transversal.....	44
Anexo N°5: Sistemas afectados. Grupo Cohorte.....	45
Anexo N°6: Fármacos sospechosos. Grupo Cohorte	45

Anexo N°7: Comparación de los sistemas afectados	46
Anexo N°8: Comparación de los fármacos sospechosos.....	47

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura N°1: Diseño temporal del estudio.....	10
Tabla N°1: Variables del estudio.....	11
Figura N°2: Flujograma de recolección de datos.....	14
Tabla N°2: Caracterización de los pacientes. Grupo Transversal.....	16
Figura N°3: Sistemas afectados por las RAM. Grupo Transversal.....	17
Figura N°4: Familias de fármacos sospechosos. Grupo Transversal.....	17
Figura N°5: Los 6 fármacos más frecuentes. Grupo Transversal.....	18
Tabla N°3: Características de RAM. Grupo Transversal.....	19
Tabla N°4: Caracterización de los pacientes. Grupo Cohorte.....	20
Figura N°6: Sistemas afectados por las RAM. Grupo Cohorte.....	21
Figura N°7: Familias de fármacos sospechosos. Grupo Cohorte.....	21
Figura N°8: Los 6 fármacos más frecuentes. Grupo Cohorte.....	22
Tabla N°5: Características de RAM. Grupo Cohorte.....	23
Figura N°9: Comparación de los sistemas afectados por las RAM.....	24
Figura N°10: Comparación de familias de fármacos sospechosos.....	24

RESUMEN

Introducción: El uso de fármacos desempeña un papel crucial en la prolongación de la vida y el bienestar de los pacientes al abordar diversas enfermedades. Ningún fármaco está exento de generar reacciones adversas a medicamentos (RAM), definidas como “una reacción apreciablemente dañina o desagradable resultante de una intervención relacionada con el uso de un medicamento”. Conocer las RAM predice el peligro de una administración en el futuro, además justifican su prevención y guían decisiones de tratamiento. Los antibióticos, medicamentos esenciales en el tratamiento de infecciones bacterianas, pueden ocasionar frecuentemente RAM, donde los betalactámicos son la principal familia desde un 30,7% hasta un 70,6% y provocan principalmente reacciones alérgicas cutáneas (25%), siendo la farmacovigilancia fundamental para asegurar su uso seguro y eficaz.

Objetivo: Evaluar las sospechas de RAM de antibióticos y sus reportes al ISP desde 2019 a 2022 en el DMI y SMI del HCUCH.

Resultados: Un total de 42 reportes de sospechas de RAM a antibióticos fueron incluidas en el grupo transversal, donde los pacientes son hombres en un 51,5%, adultos mayores de 60 años o más en un 54,5%. Los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo fueron afectados en un 31,0% de las ocasiones, los betalactámicos causaron el 39% de las sospechas y el antibiótico que más RAM se le atribuyeron fue el cotrimoxazol en un 17,1%. Por otra parte, las sospechas de tipo B fueron 78,9%, probables en un 89,5%, no prevenibles en 81,6% de las veces y 4 serias. En el grupo de cohorte se incluyeron 53 sospechas de RAM a antibióticos, los pacientes fueron hombres en un 54,2%, adultos mayores de 60 años o más con un porcentaje de 72,9%. Los trastornos de la sangre y el sistema linfático fueron afectados en un 62,3% de las veces, con el 100% de estas representados por eosinofilia, los betalactámicos estuvieron implicados en el 81% de las

sospechas y el antibiótico que más RAM se le atribuyeron fue la ceftriaxona en un 32,1%. Por otro lado, las sospechas de tipo B fueron 86,6%, probables en 94,3% de las veces, no prevenibles en un 96,2% y hubo 2 serias. En el año 2022, el grupo de reporte espontáneo tuvo 6 sospechas en total, en comparación con la búsqueda activa donde se pesquisaron 53 sospechas. Los trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron afectados en 1 de 6 sospechas en reporte espontáneo vs 33 de 53 sospechas en búsqueda activa. Los betalactámicos estuvieron implicados en 4 de 6 sospechas en reporte espontáneo vs 45 de 53 sospechas en búsqueda activa.

Conclusión: En el grupo transversal los pacientes presentaron Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2, hubo 1 reporte de antecedentes de sospechas de RAM a antibióticos, los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron afectados en 1 de cada 3 sospechas, los betalactámicos estuvieron implicados en 2 de cada 5 sospechas y hubo 4 de carácter serio. En el grupo de cohorte las comorbilidades de los pacientes fueron Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2, los trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron afectados en 3 de cada 5 sospechas y los betalactámicos provocaron 4 de cada 5 sospechas y se pesquisaron 2 serias. Se evidenció un sub-reporte en el grupo de notificación espontánea en 2022, en comparación con la búsqueda activa, donde hubo 6 y 53 sospechas, respectivamente.

ABSTRACT

Introduction: The use of drugs plays a crucial role in prolonging the life and well-being of patients by addressing various diseases. No drug is exempt from generating adverse drug reactions (ADRs), defined as "an appreciably harmful or unpleasant reaction resulting from an intervention related to the use of a drug". Knowledge of ADRs predicts the danger of future administration and justifies their prevention and guides treatment decisions. Antibiotics, essential drugs in the treatment of bacterial infections, can frequently cause ADRs, where beta-lactams are the main family from 30.7% to 70.6% and mainly cause cutaneous allergic reactions (25%), being pharmacovigilance essential to ensure their safe and effective use.

Objective: To evaluate suspected antibiotic ADR and its reports to the ISP from 2019 to 2022 in the DMI and SMI of HCUCH.

Results: A total of 42 reports of suspected antibiotic-related ADR were included in the cross-sectional group, with 51.5% of the patients being men, 54.5% adults over 60 years of age or older. Skin and subcutaneous tissue disorders were affected 31.0% of the time, beta-lactams caused 39% of the suspicions and the antibiotic that caused more ADR was cotrimoxazole with 17,1%. On the other hand, type B suspicions were 78.9%, probable in 89.5%, not preventable 81.6% of the time and 4 serious. In the cohort group, 53 suspected antibiotic ADRs were included, 54.2% of the patients were men, and 72.9% were adults over 60 years of age or older. Blood and lymphatic system disorders were affected 62.3% of the time, with 100% of these represented by eosinophilia, beta-lactams were implicated in 81% of the suspicions and the antibiotic that caused more ADR was ceftriaxone with 32,1%. On the other hand, type B suspicions were 86.6%, probable 94.3% of the time, non-preventable 96.2% and there were 2 serious ones. In year 2022, the spontaneous reporting group had 6 suspicions in total, as compared to the active search where 53 suspicions were investigated.

Blood and lymphatic system disorders were affected in 1 of 6 suspicions in spontaneous reporting vs 33 of 53 suspicions in active search. Beta-lactams were implicated in 4 of 6 suspicions in spontaneous report vs 45 of 53 suspicions in active search.

Conclusion: In the cross-sectional group the patients presented Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus type 2, there was 1 report of a history of suspected antibiotic ADR, skin and subcutaneous tissue disorders were affected in 1 out of 3 suspicions, beta-lactams were implicated in 2 out of 5 suspicions and there were 4 of a serious nature. In the cohort group the comorbidities of the patients were Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus type 2, blood and lymphatic system disorders were affected in 3 out of 5 suspicions and beta-lactams caused 4 out of 5 suspicions and there were 2 serious ones. An under-reporting was evident in the spontaneous notification group in 2022, compared to the active search, where there were 6 and 53 suspicions, respectively.

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia (FV) se define como un conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos relacionados al uso de medicamentos¹. El término farmacovigilancia fue propuesto por primera vez en la década de 1970², sin embargo, esta disciplina se ha practicado desde hace 180 años³. En el ámbito farmacéutico es un concepto relativamente nuevo, el cual se implementó entre las décadas de 1960 y 1980 en la industria farmacéutica⁴. En el año 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) amplió la definición de FV a cualquier problema relacionado con medicamentos (PRM)¹.

Los PRM pueden ser definidos como “problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”⁵, esta definición incluye lo que conocemos como reacción adversa a medicamentos (RAM) la cual puede entenderse como “una reacción apreciablemente dañina o desagradable resultante de una intervención relacionada con el uso de un medicamento”⁶. Las sospechas de RAM pueden ser detectadas a través de dos tipos de farmacovigilancia, pasiva y activa.

La farmacovigilancia pasiva se basa en un método de recepción y gestión de informes o reportes espontáneos de casos de sospechas de PRM/RAM que se identifiquen en el entorno por el personal de salud o los pacientes⁷. Las ventajas de este método son tener bajo costo operacional y una amplia cobertura, no obstante, posee la desventaja de que muchas veces se pasa por alto alguna sospecha o que el personal de salud no siente la necesidad de realizar el reporte⁸.

Por otro lado, la farmacovigilancia activa corresponde a un monitoreo de los PRM/RAM, donde el personal de salud encargado toma la iniciativa de buscar la aparición de estos, a través de una metodología destinada a detectar los casos que se produzcan, sin esperar que los pacientes o profesionales de salud reporten de manera autónoma⁷. Presenta la ventaja de poder identificar más fácilmente las señales de riesgo e interacciones medicamentosas, para poder actuar de manera más inmediata⁸⁻¹⁰, sin embargo, tiene la desventaja de un costo más elevado y una mayor dificultad de aplicación. Los sistemas de farmacovigilancia gubernamentales pueden acoger un tipo de farmacovigilancia u otro.

En Chile, dentro del Programa Nacional de Farmacovigilancia se evalúan las sospechas de RAM utilizando un sistema pasivo, además, analiza las publicaciones de agencias regulatorias de otros países (EMA, FDA) para identificar si existe riesgos nuevos asociados a medicamentos de uso nacional¹. Si se encuentra lo mencionado, se emiten notas informativas desde el Instituto de Salud Pública (ISP) sobre la seguridad de los medicamentos y las acciones recomendadas¹.

El conocimiento de las RAM de un fármaco, mediante un debido análisis, puede reducir el riesgo de una administración en el futuro y facilita su prevención, contribuye a la elección del tratamiento, al régimen de dosificación o incluso a la retirada del producto del mercado⁶.

Las herramientas para caracterizar las RAM son fundamentales a la hora de analizarlas de forma detallada, ya que aportan en mejorar la seguridad de los pacientes¹¹. Existen variadas herramientas disponibles y abarcan aspectos como el tipo de RAM según la categorización de Edwards y Aronson¹², el análisis de seriedad conforme a la definición adoptada por el ISP¹³ y la FDA¹⁴, la determinación de la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo y col.¹⁵ y la evaluación de la prevenibilidad utilizando la escala de Schumock y Thornton

modificada^{16,17}. Dichas herramientas ayudan al análisis estandarizado de los grupos farmacológicos cuyas sospechas de RAM se presentan habitualmente ante su utilización.

Dentro de los fármacos con mayor incidencia de sospechas de RAM, se encuentran los antibióticos (desde un 8,4% hasta un 22,8%^{18,19}), los cuales son sustancias químicas utilizadas para tratar infecciones bacterianas en personas o animales. Dichos fármacos trabajan matando a la bacteria (bactericida) o dificultando el crecimiento y multiplicación de estas (bacteriostático), dependiendo de las condiciones del medio y/o la dosis²⁰.

La resistencia bacteriana, caracterizada por la aparición de cepas refractarias al efecto bacteriostático y bactericida de los antibióticos, representa un problema mundial de salud pública²¹. Esta resistencia complica significativamente el tratamiento de infecciones tanto en entornos ambulatorios como hospitalarios²¹.

Ante la creciente resistencia a los antibióticos, la farmacovigilancia de estos fármacos adquiere una importancia crucial, por la necesidad de garantizar la seguridad y eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de las infecciones bacterianas²². Los antibióticos se agrupan en varias familias según su estructura química, la cual está directamente relacionada con su mecanismo de acción y con las RAM que puedan presentar con mayor probabilidad²³.

Las RAM más comunes asociadas al uso de antibióticos en la literatura, incluyen, en el caso de los betalactámicos (BL)²⁴, reacciones alérgicas cutáneas (25%) y hematológicas (12%), para los aminoglicósidos (AG)²⁵, son frecuentes el fallo renal (25%) y ototoxicidad (1%), las fluoroquinolonas (FQ)²⁶ están asociadas a trastornos gastrointestinales (20%) y del sistema nervioso central (3%), mientras que las sulfonamidas (SF)^{27,28} pueden provocar RAM hematológicas (26%) y fallo renal (11%). Además, la incidencia de RAM de antibióticos en pacientes hospitalizados es alrededor del 30%^{29,30}.

Durante el año 2019, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) hubo 23 reportes de RAM de antibióticos desde el Departamento de Medicina Interna (DMI), de las cuales 2 fueron serias y 21 no serias. En 2020 se registraron 11 reportes, siendo 2 serios y 9 no serios. En 2021 hubo 8 reportes en total, todos no serios. Finalmente, en 2022 se registraron 6 reportes, todos de tipo no serios. Además, entre el año 2019 y el año 2022, las familias de BL, AG, FQ y SF representaron el mayor porcentaje de notificaciones respecto a todos los reportes de RAM antibióticos (58,62%, 10,34%, 3,45% y 27,59% respectivamente).

Debido a lo anteriormente expuesto, resulta de interés realizar una búsqueda activa retrospectiva de las RAM a antibióticos en el año 2022, cuyas familias fueron las más frecuentes, con el fin de evidenciar algún sub-reporte y poder realizar una comparación con los años previos, sin embargo, en la caracterización de los años 2019-2021 se incluirán las sospechas RAM a todas las familias de antibióticos reportadas, debido a una menor cantidad de reportes en dicho período.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Comparar las características de las sospechas de RAM de antibióticos y sus reportes al ISP desde 2019 a 2022 en el DMI y SMI (Servicio de Medicina Interna) del HCUCH.

Objetivos específicos

- 1.- Caracterizar pacientes que presentaron al menos una notificación de RAM a antibióticos en el DMI entre los años 2019 y 2021, y caracterizar dicha RAM.
- 2.- Caracterizar sospechas de RAM a antibióticos detectadas activamente en pacientes hospitalizados en el año 2022 en el SMI y al correspondiente paciente.
- 3.- Comparar resultados de la caracterización de sospechas de RAM a antibióticos de la detección del año 2022 con la notificación espontánea del año 2022.

METODOLOGÍA

1.- Diseño del estudio:

Grupo transversal: Estudio transversal observacional retrospectivo con el fin de caracterizar las notificaciones de sospecha de RAM de antibióticos mediante el análisis de las fichas clínicas y los exámenes de laboratorio de los pacientes respectivos, utilizando como referencia, la base de datos facilitada por la encargada de farmacovigilancia del hospital. Para abarcar el **objetivo específico 1** y parcialmente el **objetivo específico 3**.

Grupo cohorte: Estudio de cohorte retrospectiva observacional con el fin de caracterizar la detección retrospectiva de los pacientes hospitalizados en el servicio medicina interna durante un año, que iniciaron antibióticos betalactámicos, aminoglicósidos, fluoroquinolonas y sulfonamidas y con el fin de detectar cuáles de ellos desarrollaron una RAM, independiente de lo notificado por el sistema de farmacovigilancia del HCUCH. Para abarcar el **objetivo específico 2** (Figura 1).

- Para terminar de abarcar el **objetivo específico 3**, se realiza una comparación de algunos resultados de caracterización de RAM, obtenidos en el grupo transversal y en el grupo de cohorte.

2.- Participantes:

Grupo transversal: Se incluyeron todos los pacientes que hayan tenido una sospecha de RAM a antibióticos en el DMI en el HCUCH entre los años 2019-2022.

No se incluyeron los pacientes que hayan tenido una sospecha de RAM a antibióticos que no se haya enviado al ISP, que haya sido descartada.

Grupo cohorte: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que durante su hospitalización hayan desarrollado una sospecha de RAM a las familias de antibióticos seleccionada en el SMI del HCUCH en el año 2022.

No se incluyeron a los pacientes cuya RAM haya comenzado previamente a su hospitalización en el SMI.

3- Tamaño de muestra:

Grupo transversal: El tamaño de muestra fue a conveniencia e incluyó a todas las RAM que hayan cumplido con los criterios de inclusión. Para establecer el tamaño de la muestra se analizó una base de datos entregada por la encargada de farmacovigilancia del HCUCH.

Grupo cohorte: El tamaño muestral fue a conveniencia e incluyó a todas las RAM que hayan cumplido con los criterios de inclusión. Para establecer el tamaño de muestra se analizaron fichas clínicas de un año calendario de pacientes hospitalizados.

4.- Recolección de datos:

La recolección fue realizada en el año 2023 (Figura 1), de cierta manera para el grupo transversal y de otra para el grupo de cohorte, las cuales a continuación, se detallan de manera general y luego de manera específica.

Los datos de los pacientes con sospechas de RAM a 4 familias de antibióticos en el servicio de medicina interna detectadas en el año 2022, se analizaron y compararon con los datos de pacientes con sospechas de RAM a antibióticos en el departamento de medicina reportadas desde el servicio de farmacovigilancia del hospital en el año 2022. Además, se caracterizaron todas las sospechas de RAM a antibióticos en el departamento de medicina interna del HCUCH entre los años 2019-2021, reportadas por el servicio de farmacovigilancia del hospital, con especial énfasis en el servicio de medicina interna, el

cual contaba con 24 camas para pacientes, en 5 salas divididas por sexo, además, contaba con pacientes ectópicos en el hospital.

Grupo transversal: Para recopilar los datos, se utilizó como referencia las bases de datos de la encargada de farmacovigilancia del HCUCH del 2019, del 2020, del 2021 y del 2022, las cuales contienen todas las sospechas de RAM en todos los servicios entre 2019-2022. Dicha base incluyó datos como la RAM sospechada, las fechas de conocimiento y de envío al ISP (si corresponde), la seriedad, el nombre y RUT del paciente (el cual solo se utilizó como base para un código posteriormente explicado), en qué servicio se encuentra hospitalizado, quien notifica, cual es el medicamento sospechoso y la causalidad.

A partir de esta, se seleccionaron los pacientes que hayan tenido una sospecha de RAM a antibióticos en el DMI (Medicina Interna, Inmunología, Genética, Gastroenterología, Nefrología, Oncología, Reumatología, Unidad del dolor y cuidados paliativos, Geriátrica, Hematología y Neumología)³¹ y se construyó la primera parte de una base final en Excel® de uso exclusivo del investigador principal, donde se utilizó un código único respectivo a cada paciente que incluyó las iniciales de su nombre y sus dos apellidos, seguido de los últimos tres números de su RUT antes del dígito verificador, para asegurar la confidencialidad.

Para completar las variables, las cuales están descritas a continuación, se revisaron las fichas clínicas de los pacientes seleccionados, en TiCares, la ficha clínica electrónica del HCUCH y en la plataforma de laboratorio clínico (Unilab).

En TiCares, se buscó información sobre los datos personales (descritos más adelante), la temporalidad del uso del fármaco, los tiempos de hospitalización y se examinó la información disponible, evoluciones de médicos, de enfermería, de ayudantes de enfermería, para caracterizar la RAM en cuestión. Por otra parte, en Unilab, se recolectó la

información necesaria con respecto a función renal y temporalidad de la sospecha de RAM si correspondía.

Grupo cohorte: Para recopilar los datos, se utilizó como referencia todos los documentos de entrega de turno utilizados en el SMI en el año 2022, los cuales contienen a todos los pacientes que diariamente fueron hospitalizados en el SMI. Los datos que incluía son el nombre del paciente, la edad, sus antecedentes mórbidos, motivo de ingreso, servicio donde está físicamente y número de cama.

Posterior a ello, se construyó una base de datos en Excel® de uso exclusivo del investigador principal, que incluía a los más de 1000 pacientes que estuvieron hospitalizados en el SMI, evitando duplicados, para poder ser buscados más ordenadamente.

A partir de dicha primera base de datos, se buscó activamente alguna sospecha de RAM a las familias de antibióticos seleccionadas en el SMI y se construyó la segunda parte de una base final en Excel® de uso exclusivo del investigador principal.

Para poder detectar las sospechas de RAM, un interno de Química y Farmacia revisó las fichas clínicas de los pacientes hospitalizados en el SMI, mediante el empleo de TiCares, la ficha clínica electrónica del HCUCH y de Unilab, la plataforma de laboratorio clínico.

En TiCares se examinó la información disponible para determinar si el paciente utilizó alguno de los antibióticos de las familias seleccionadas mientras estuvo hospitalizado en el SMI. En estos pacientes se accedió a las evoluciones médicas y de enfermería de los días que estuvieron en el SMI, así como los resúmenes semanales y la epicrisis, si correspondía (no todas las fichas clínicas contaban con resúmenes semanales y hubo pacientes que continuaban hospitalizados en el HCUCH), con el fin de detectar alguna RAM a antibióticos que haya sido explicitada en su ficha clínica o bien, identificada por el interno de Química y

Farmacia. Además, para poder complementar la detección de RAM, se utilizó la plataforma Unilab para revisar los distintos exámenes diarios del paciente.

Posterior a la detección de la RAM, se utilizó la plataforma TiCares para buscar la información necesaria con respecto a los datos personales (descritos más adelante), la temporalidad del uso del fármaco, los tiempos de hospitalización y se examinó la información disponible para caracterizar la sospecha de RAM en cuestión, y en Unilab, se recolectó la información necesaria con respecto a función renal y temporalidad de la RAM si correspondía.

Para poder identificar las sospechas de RAM, se utilizaron distintas fuentes de información científica actualizada como guías clínicas, prospectos de fármacos, así como plataformas electrónicas tales como Uptodate® y Micromedex®. Cuando surgían dudas específicas en el proceso de detección, se consultó con personal médico de la sección de Infectología del HCUCH.

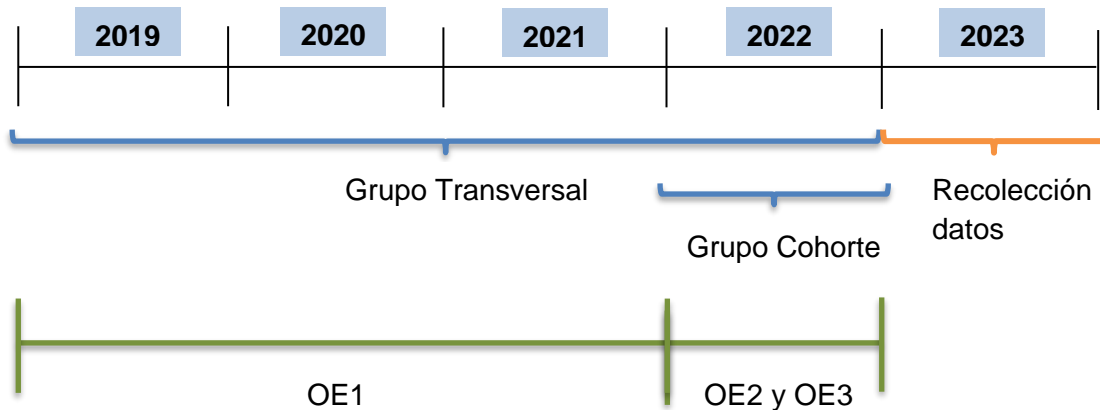


Figura N°1: Diseño temporal del estudio

OE1: Objetivo específico 1; OE2: Objetivo específico 2; OE3: Objetivo específico 3

5.- Variables:

Las variables para ambos grupos fueron las mismas y recolectadas de la misma manera, a excepción del servicio donde fue hospitalizado el paciente, esta variable es exclusiva del grupo transversal (Tabla N°1).

a) Variables asociadas a la caracterización del paciente:

Fueron incluidas variables tales como, la edad como promedio y grupos etarios entre 0 y 18 años (pacientes pediátricos)³², entre 19 y 59 años (pacientes adultos) y de 60 años o más (paciente geriátricos)³³, el sexo, las comorbilidades del paciente clasificadas por el sistema CIE-10³⁴ adaptado para incluir Cáncer con y sin metástasis, sus antecedentes de RAM, el servicio donde fue hospitalizado y la función renal como velocidad de filtración glomerular obtenida mediante la fórmula de Cockcroft-Gault³⁵ y en el caso de que el paciente se encuentre en ERC etapa V, no aplicaba.

Tabla N°1: Variables del estudio

Características del paciente	Asociadas al tiempo	Características de la RAM
Edad	Tiempo de hospitalización total (días)	Nombre de la RAM
Sexo	Tiempo de hospitalización en el DMI	Sistema de órganos afectado
Función renal	Duración de la RAM (días)	Fármaco o fármacos sospechosos
Comorbilidades	Tiempo de uso total del fármaco (días)	Tipo de RAM
Antecedentes de RAM (fármaco y RAM)		Seriedad
Servicio donde fue hospitalizado		Causalidad
		Prevenibilidad

DMI: Departamento de Medicina Interna; RAM: Reacción adversa a medicamento.

b) Variables asociadas al tiempo:

Fueron incluidas variables tales como el tiempo de hospitalización total, el cual es la diferencia entre fecha de egreso del hospital y de ingreso al hospital, el tiempo de hospitalización en el DMI, el cual es la diferencia entre fecha de egreso del DMI y de ingreso al DMI, duración de la RAM, la cual es la diferencia entre la fecha de término de la RAM y la fecha de inicio de la RAM y el tiempo de uso total del fármaco, el cual es la diferencia entre la fecha de término de uso del fármaco y la fecha de inicio de uso del fármaco.

c) Variables asociadas a la caracterización de la sospecha de RAM:

Se incluyeron variables tales como nombre de la RAM y sistema de órganos afectado definido por la Clasificación por Grupos y Sistemas (SOC) del Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA)³⁶ fármaco(s) sospechoso(s) y su correspondiente familia definido por el sistema de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC)³⁷, tipo de RAM, por la clasificación de Edwards-Aronson¹², seriedad de la RAM, donde una RAM seria es una que provoque muerte o que ponga en riesgo la vida, cause o prolongue hospitalización, cause incapacidad, invalidez grave o provoque una anomalía congénita^{13,14}, causalidad de la RAM, por el algoritmo de Naranjo¹⁵ y prevenibilidad de la RAM, por la escala de Schumock y Thornton modificada¹⁷.

6.- Métodos estadísticos:

Para las variables cuantitativas como la edad, la función renal, los tiempos de hospitalización total, de hospitalización en DMI, de la duración de la RAM y del uso total del fármaco; se utilizaron promedio y desviación estándar para las variables que distribuyen normal y para las que no cumplen esta condición, se utilizaron la mediana y el rango intercuartil (RIC).

Para poder establecer si la variable distribuye de manera normal, se utilizaron las pruebas de Shapiro-Wilk y de Kolmogórov-Smirnov. Además, se realizó el análisis de histograma y de Q-Q plot. Considerando siempre un 5% de significancia estadística.

Para las variables cualitativas categóricas, se trabajaron como variables tipo “dummie”, donde se expresaron los resultados como frecuencia (n) y porcentaje (%).

Para el trabajo estadístico, se emplearon tablas realizadas en Excel® y en Word®, ambos en versión Microsoft 365. Para los cálculos de distribución normal y de medidas de tendencia central se utilizó Rstudio® en la versión 4.3.2.

7.- Alcances éticos:

Se realizó la codificación de los datos personales de los pacientes en la base final de Excel®, para respetar la confidencialidad, cuyo acceso fue exclusivo del investigador principal.

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del HCUCH (Anexo N°1 y N°2) resolución con fecha 28 de septiembre de 2023, analizada en la sesión del 20 de septiembre de 2023, donde se aprobó el uso de los datos y la información de este estudio, dado que se cumplieron los requisitos establecidos para conducir estudios en seres humanos. El documento aprobatorio es el Certificado N°88 del comité de ética, junto con una carta de aprobación del director general.

RESULTADOS

1. Población de estudio

De un total de 1051 sospechas de RAM candidatas en las bases de datos entre 2019-2022 de sospechas de RAM, 603 fueron descartadas por no haber sido por antibióticos, 46 por no haber sido enviadas al ISP y 358 por no haber ocurrido en el DMI, dejando un total de 48 sospechas de RAM para ser caracterizadas, de 39 pacientes distintos (Figura N°2).

De un total de 1236 pacientes candidatos que fueron hospitalizados durante el 2022 en el SMI, 725 fueron descartados por no haber utilizado antibióticos de las 4 familias principales y 458 por no presentar una sospecha de RAM, dejando un total de 53 sospechas de RAM para ser caracterizadas, las cuales fueron de 48 pacientes distintos (Figura N°2).

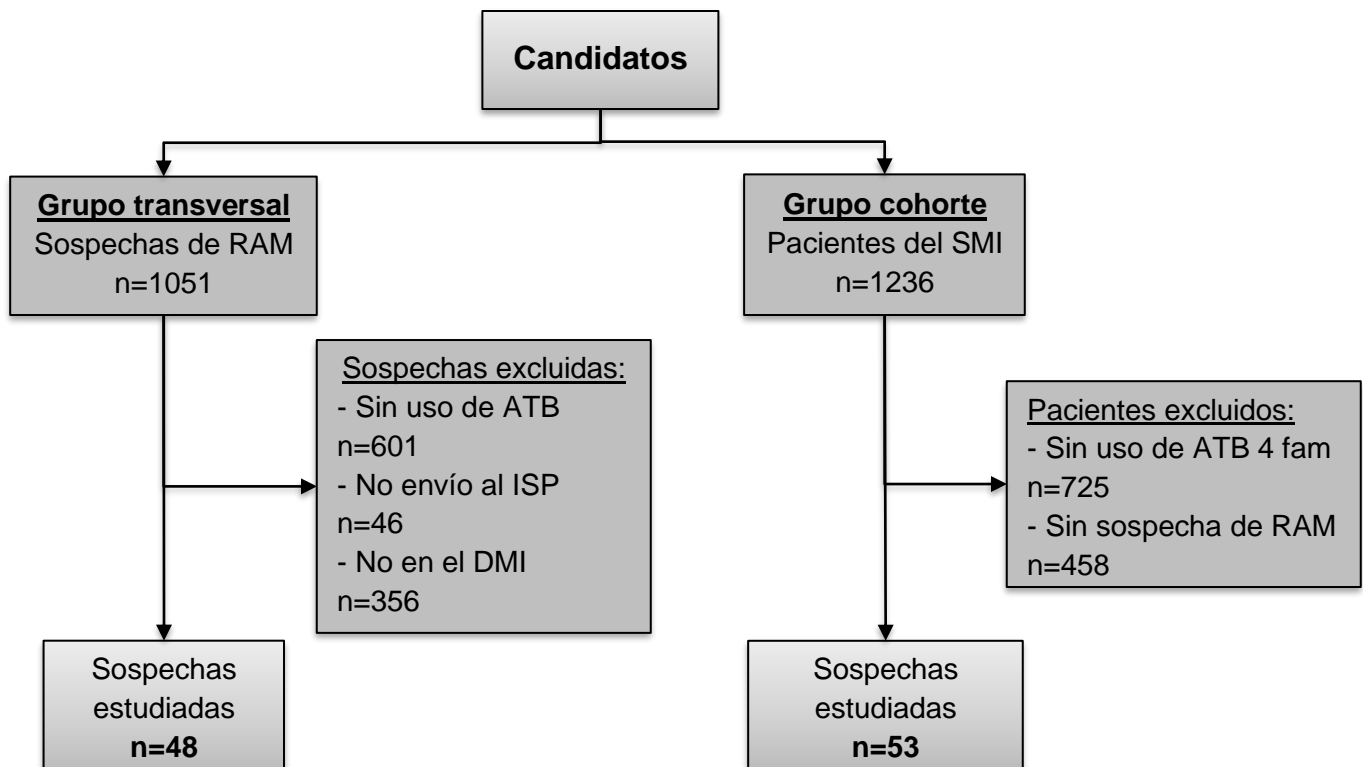


Figura N°2: Flujograma de recolección de datos

ATB: Antibiótico; ISP: Instituto de salud pública; DMI: Departamento de medicina interna; RAM: Reacción adversa a medicamentos; fam: familias de antibióticos seleccionadas.

2. Grupo Transversal

En esta sección se exponen los resultados de los años 2019, 2020 y 2021 del grupo transversal, que incluyó 42 sospechas de RAM de 33 pacientes distintos. Los resultados del año 2022 son expuestos mediante una comparación en una sección posterior.

La caracterización de estos pacientes se muestra en la Tabla N°2, los pacientes de sexo masculino fueron 51,5% (17), la edad promedio fue de $62 \pm 18,4$ años y los adultos mayores, de 60 años o más fueron un 54,5% (18).

La VFG promedio fue de $86,8 \pm 32,98$ ml/min. La mediana del tiempo total de hospitalización y del tiempo de hospitalización en el DMI correspondió a 20 [9 - 36] días y 14 [6 - 19] días, respectivamente. Las comorbilidades como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipotiroidismo fueron un 25,7% (19), 10,8% (8) y 10,8% (8), respectivamente (Tabla N°2).

Dentro de los servicios donde se reportaron las sospechas de RAM, el Servicio de Medicina Interna tuvo un 55,3% (21) y el Servicio de Nefrología un 18,4% (7).

Hay evidencia de 1 antecedente de sospechas de RAM, correspondiente a daptomicina, la cual causó eosinofilia.

En el año 2019 hubo 23 sospechas de RAM a antibióticos reportadas, 11 sospechas reportadas en el año 2020 y un total de 8 sospechas de RAM reportadas en el año 2021.

Tabla N°2: Caracterización de los pacientes. Grupo Transversal

Sexo	n	(%)
Hombre	17	(51,5)
Mujer	16	(48,5)
Tiempo de hospitalización total (días), Mediana [RIC]	20	[9 - 36]
Tiempo de hospitalización en DMI (días), Mediana [RIC]	14	[6 - 19]
Edad (años), ($\bar{x} \pm s$)	62 \pm 19,2	
Grupos etarios		
18 - 40 años	5	(15,2)
41 - 59 años	10	(30,3)
≥ 60 años	18	(54,5)
Comorbilidades		
Hipertensión Arterial	19	(25,7)
Diabetes Mellitus 2	8	(10,8)
Hipotiroidismo	8	(10,8)
ERC en Hemodiálisis	5	(6,8)
Daño Hepático Crónico	4	(5,4)
Dislipidemia	4	(5,4)
Insuficiencia Cardíaca	4	(5,4)
Cáncer sin metástasis	3	(4,1)
Fibrilación Auricular	3	(4,1)
Accidente Cerebro Vascular	3	(4,1)
Otros	13	(17,6)
Función renal (ml/min), ($\bar{x} \pm s$)	86,8 \pm 32,98	

DMI: Departamento de medicina interna; ERC: Enfermedad Renal Crónica.

Otros: Enfermedad renal crónica no en hemodiálisis 2 (2,7%); Síndrome geriátrico 2 (2,7%); Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 1 (1,4%); Lupus eritematoso sistémico 2 (2,7%); Enfermedad pulmonar difusa 1 (1,4%); Fibrosis pulmonar idiopática 1 (1,4%); Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (1,4%); Diabetes mellitus tipo 1 1 (1,4%); Esclerodermia 1 (1,4%); Síndrome antifosfolípido 1 (1,4%).

En la Figura N°3 se vislumbran los sistemas afectados, donde los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron un 31,0% (13), con una frecuencia del rash cutáneo de 53,8% (7) (Anexo N°3) y los trastornos renales y urinarios con un 23,8% (10), con la injuria renal aguda presentando una frecuencia del 70,0% (7) (Anexo N°3).

En dos ocasiones un fármaco generó 2 sospechas RAM simultáneas (eosinofilia y rash cutáneo; hipokalemia e hiponatremia) y en una oportunidad un fármaco generó 3 sospechas de RAM simultáneas (injuria renal aguda, pancitopenia y fiebre).

Finalmente, la mediana de duración total de la RAM fue de 6 [0 - 9] días.

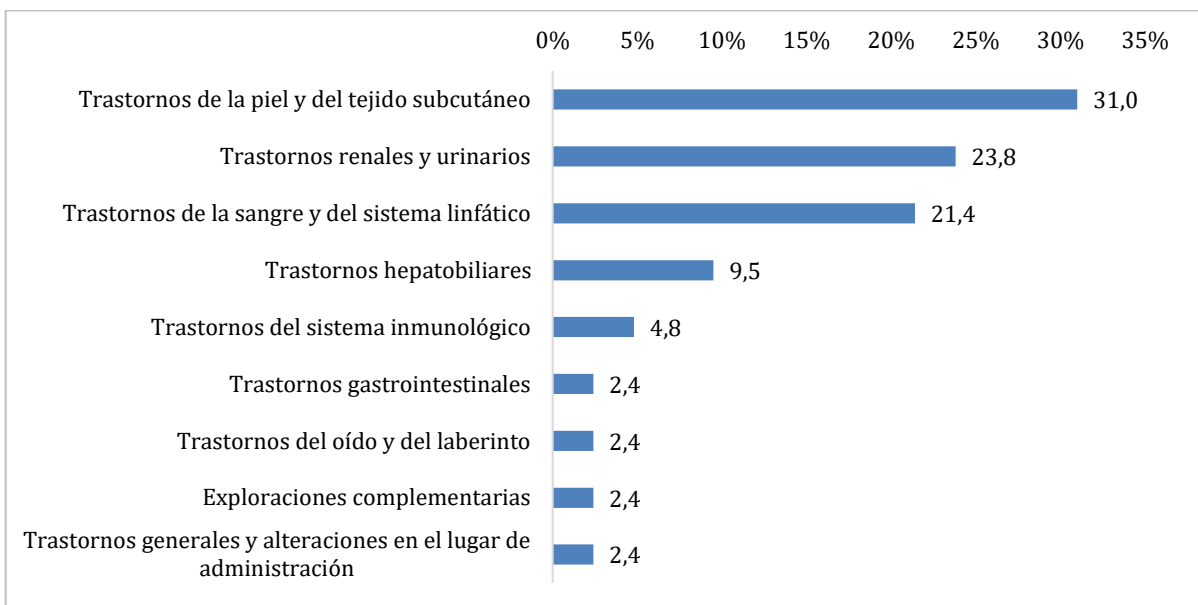


Figura N°3: Sistemas afectados por las RAM. Grupo Transversal

Como muestra la Figura N°4, la familia de los betalactámicos generó un 39,0% (16) de las sospechas de RAM y la ceftriaxona generó un 37,5% (6) de estas (Anexo N°4).

El tiempo total de uso de fármacos antibióticos, independiente de la familia, tuvo una mediana de 5 [3 - 12] días.

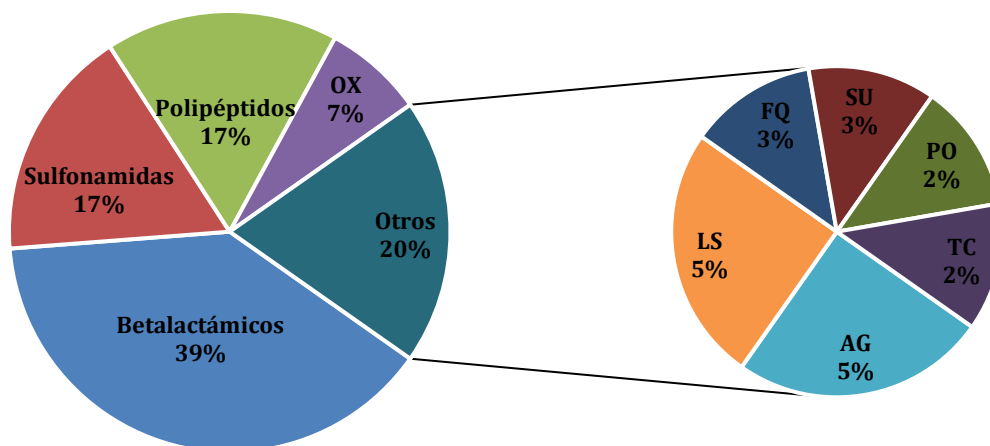


Figura N°4: Familias de fármacos sospechosos. Grupo Transversal

OX: Oxazolidinonas; AG: Aminoglicósidos; LS: Lincosamidas; FQ: Fluoroquinolonas; SU: Sulfonas; PO: Polimixinas; TC: Tetraciclinas

Como se puede observar en la Figura N°5, el cotrimoxazol es el fármaco que más sospechas de RAM provocó, con una frecuencia de 17,1% (7), seguido de la ceftriaxona con un 14,6% (6).

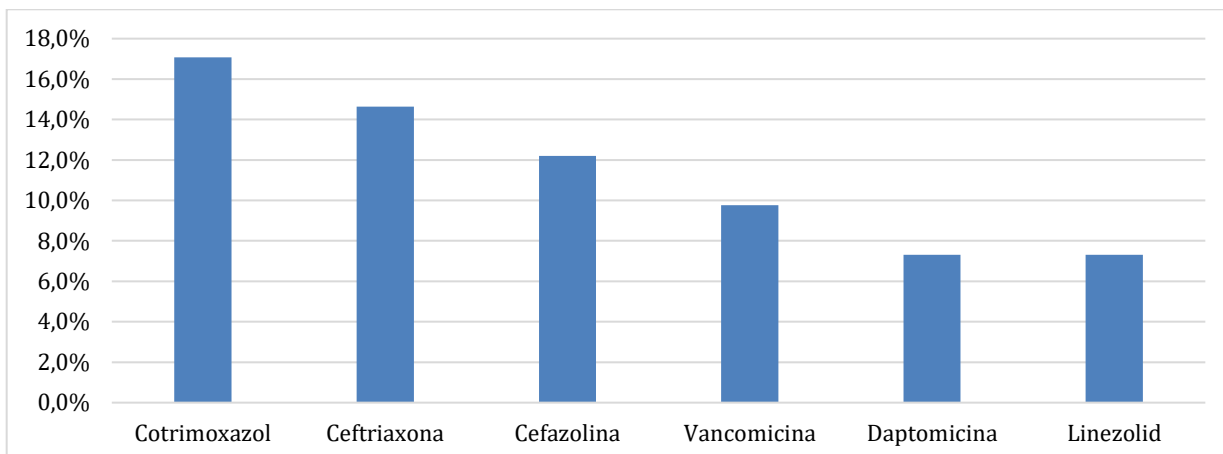


Figura N°5: Los 6 fármacos más frecuentes. Grupo Transversal

Dentro de los tipos de RAM, el tipo B tuvo un 78,9% (30), y el tipo A un 21,1% (8), el resto de los tipos de RAM no correspondieron a ninguna sospecha de RAM (Tabla N°3).

Las sospechas de RAM fueron no serias en un 89,5% (34) y hubo 4 serias, que correspondieron a rash cutáneo, reacción anafiláctica, injuria renal aguda y simultáneamente injuria renal aguda, pancitopenia y fiebre (Tabla N°3).

Las sospechas de RAM fueron probables en un 89,5% (34). El resto de las sospechas fueron posibles y los otros tipos de RAM según su causalidad no correspondieron a ninguna sospecha de RAM (Tabla N°3).

Las sospechas de RAM no prevenibles fueron un 81,6% (31), donde 3 correspondieron a probablemente prevenibles, siendo todas de injuria renal aguda. El resto de las sospechas se clasificaron como definitivamente prevenibles, las cuales fueron 4, correspondiendo a 2 injuria renal aguda, 1 hipoacusia y 1 síndrome del hombre rojo (Tabla N°3).

Tabla N°3: Características de RAM. Grupo Transversal

	n	(%)
Tipo de RAM		
Dosis dependiente (A)	8	(21,1)
Dosis independiente (B)	30	(78,9)
Uso crónico (C)	0	(0)
A largo plazo (D)	0	(0)
Al finalizar tratamiento (E)	0	(0)
Falla del tratamiento (F)	0	(0)
Seriedad		
No seria	34	(89,5)
Seria	4	(10,5)
Causalidad		
Definida	0	(0)
Probable	34	(89,5)
Posible	4	(10,5)
Dudosa	0	(0)
Prevenibilidad		
No prevenible	31	(81,6)
Probablemente prevenible	3	(7,9)
Definitivamente prevenible	4	(10,5)

3. Grupo de Cohorte

Como muestra la Tabla N°4, los pacientes de sexo masculino fueron 54,2% (26), la edad promedio fue de $69 \pm 14,9$ años y el grupo etario de adultos mayores (≥ 60 años), tuvo un 72,9% (35) de frecuencia.

La VFG promedio fue de $89,8 \pm 30,70$ ml/min. La mediana del tiempo total de hospitalización y del tiempo de hospitalización en el DMI correspondió a 11 [7 - 26] días y 8 [4 – 14,5] días, respectivamente, estos datos corresponden a 47 de 48 pacientes, porque hay uno que sigue hospitalizado hasta el día final de recolección de información. Las comorbilidades como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 y Cáncer sin metástasis fueron un 30,3% (30), 21,2% (21) y 6,1% (6), respectivamente (Tabla N°4).

Hay evidencia de antecedentes de sospechas de RAM de 2 fármacos, donde piperacilina/tazobactam causó eosinofilia, rash cutáneo y *DILI (drug-induced liver injury)* mixto, simultáneamente. El otro antecedente fue de imipenem causando eosinofilia.

Tabla N°4: Caracterización de los pacientes. Grupo Cohorte

Sexo	n	(%)
Hombre	26	(54,2)
Mujer	22	(45,8)
Tiempo de hospitalización total (días), Mediana [RIC]	11	[7 - 26]
Tiempo de hospitalización en DMI (días), Mediana [RIC]	8	[4 - 14,5]
Edad (años), ($\bar{x} \pm s$)	69 \pm 14,9	
Grupos etarios		
18 - 40 años	2	(4,2)
41 - 59 años	11	(22,9)
≥ 60 años	35	(72,9)
Comorbilidades		
Hipertensión Arterial	30	(30,3)
Diabetes Mellitus 2	21	(21,2)
Cáncer sin metástasis Hipotiroidismo	6	(6,1)
Accidente Cerebro Vascular ERC en Hemodiálisis	5	(5,1)
ERC en Hemodiálisis Daño Hepático Crónico	5	(5,1)
Hipotiroidismo Dislipidemia	4	(4,0)
Fibrilación Auricular Insuficiencia Cardíaca	4	(4,0)
Insuficiencia Cardíaca Cáncer sin metástasis	3	(3,0)
Daño Hepático Crónico Fibrilación Auricular	3	(3,0)
Otros	18	(18,2)
Función renal (ml/min), ($\bar{x} \pm s$)	89,8 \pm 30,70	

DMI: Departamento de medicina interna; ERC: Enfermedad Renal Crónica.

Otros: Cáncer con metástasis 3 (3,0%); Enfermedad renal crónica no en hemodiálisis 2 (2,0%); Síndrome geriátrico 1 (1,0%); Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2 (2,0%); Depresión 2 (2,0%); Vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos 2 (2,0%); Enfermedad pulmonar difusa 1 (1,0%); Fibrosis pulmonar idiopática 1 (1,0%); Asma 1 (1,0%); Dermatomiositis 1 (1,0%); Fibromialgia 1 (1,0%); Hiperplasia prostática benigna 1 (1,0%).

En la Figura N°6, el sistema trastornos de la sangre y del sistema linfático fue afectado en un 62,3% (33) de las sospechas, siendo la eosinofilia la que provocó el 100% (33) de esta afectación y los trastornos hepatobiliares fueron afectados en un 20,8% (11), con una

frecuencia del *DILI* colestásico de 63,6% (7) (Anexo N°5). Además, no hubo ninguna sospecha de RAM detectada que estuviera ocurriendo en simultáneo con otra.

Finalmente, la mediana de duración total de RAM correspondió a 5,5 [1,75 – 10] días.

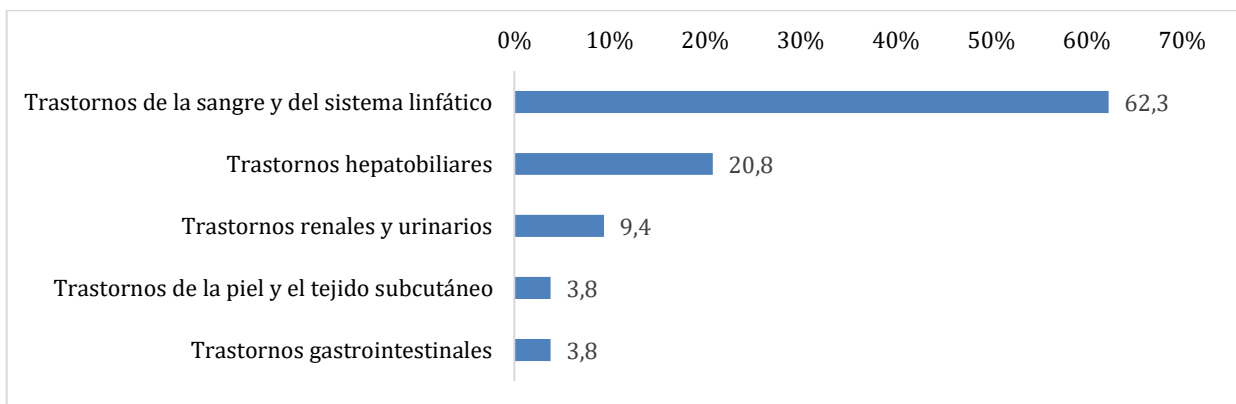


Figura N°6: Sistemas afectados por las RAM. Grupo Cohorte

Como se vislumbra en la Figura N°7, los betalactámicos generaron un 80,4% (45) de las sospechas de RAM, donde la ceftriaxona fue el principal y tuvo una frecuencia de 40,0% (18) (Anexo N°6).

El tiempo total de uso de fármacos antibióticos, independiente de la familia, tuvo una mediana de 6 [4,75 – 9] día.

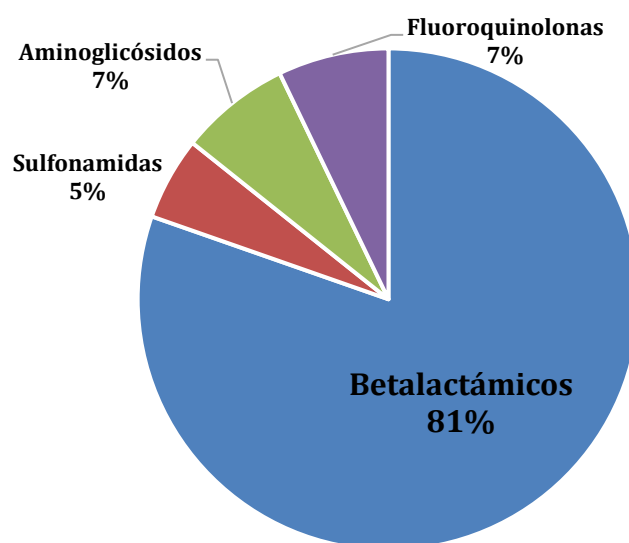


Figura N°7: Familias de fármacos sospechosos. Grupo Cohorte

Tal y como muestra la Figura N°8, la ceftriaxona es el fármaco que más sospechas de RAM se le atribuyen, con un porcentaje de 32,1% (18), seguida por Piperacilina-Tazobactam en un 16,1% (9).

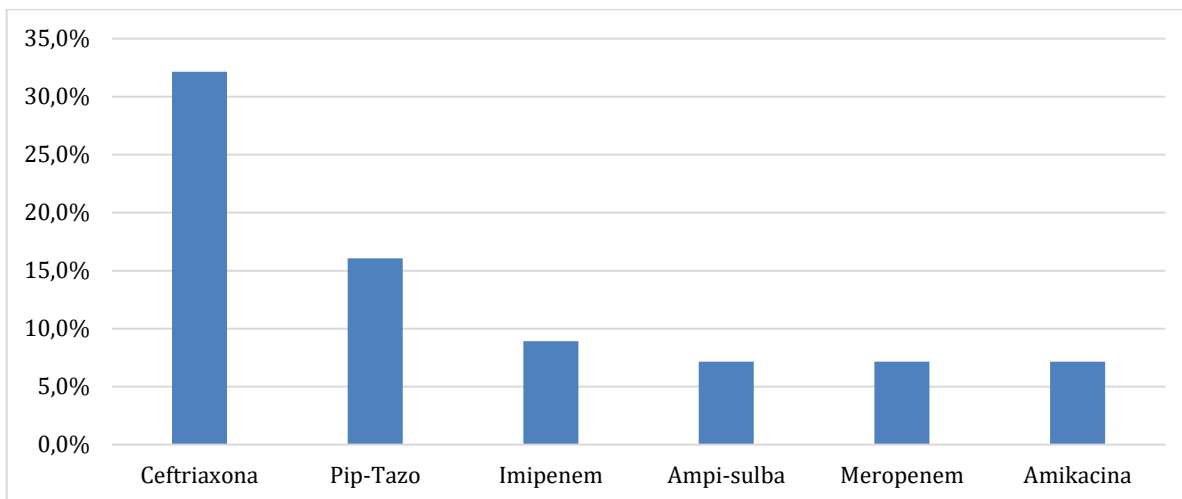


Figura N°8: Los 6 fármacos más frecuentes. Grupo Cohorte

Pip-tazo: Piperacilina con tazobactam; Ampi-sulba: Ampicilina con sulbactam

La RAM tipo B fue de un 86,6% (46) y la de tipo A un 13,2% (7), los otros tipos de RAM no correspondieron a ninguna sospecha de RAM (Tabla N°5).

Se encontraron 2 sospechas de RAM serias, correspondiendo ambas a infección por *Clostridium difficile* (Tabla N°5).

Las sospechas de RAM fueron probables en un 94,3% (50), el resto de las sospechas fueron posibles, los otros tipos de RAM según su causalidad no correspondieron a ninguna otra sospecha de RAM (Tabla N°5).

Las sospechas de RAM correspondieron a no prevenibles en un 96,2% (51) y el resto de las sospechas fueron probablemente prevenibles, siendo infecciones por *Clostridium difficile* (Tabla N°5).

Tabla N°5: Características de RAM. Grupo Cohorte

	n	(%)
Tipo de RAM		
Dosis dependiente (A)	7	(13,2)
Dosis independiente (B)	46	(86,8)
Uso crónico (C)	0	(0)
A largo plazo (D)	0	(0)
Al finalizar tratamiento (E)	0	(0)
Falla del tratamiento (F)	0	(0)
Seriedad		
No seria	51	(96,2)
Seria	2	(3,8)
Causalidad		
Definida	0	(0)
Probable	50	(94,3)
Posible	3	(5,7)
Dudosa	0	(0)
Prevenibilidad		
No prevenible	51	(96,2)
Probablemente prevenible	2	(3,8)
Definitivamente prevenible	0	(0)

4. Comparación sospechas de RAM 2022

La Figura N°9 nos muestra que, 3 de las 6 sospechas de RAM del grupo de reporte espontáneo produjeron trastornos hepatobiliares. En la búsqueda activa, 33 de las 53 sospechas desembocaron en trastornos de la sangre y del sistema linfático, siendo el 100% de estas por eosinofilia (Anexo N°7).

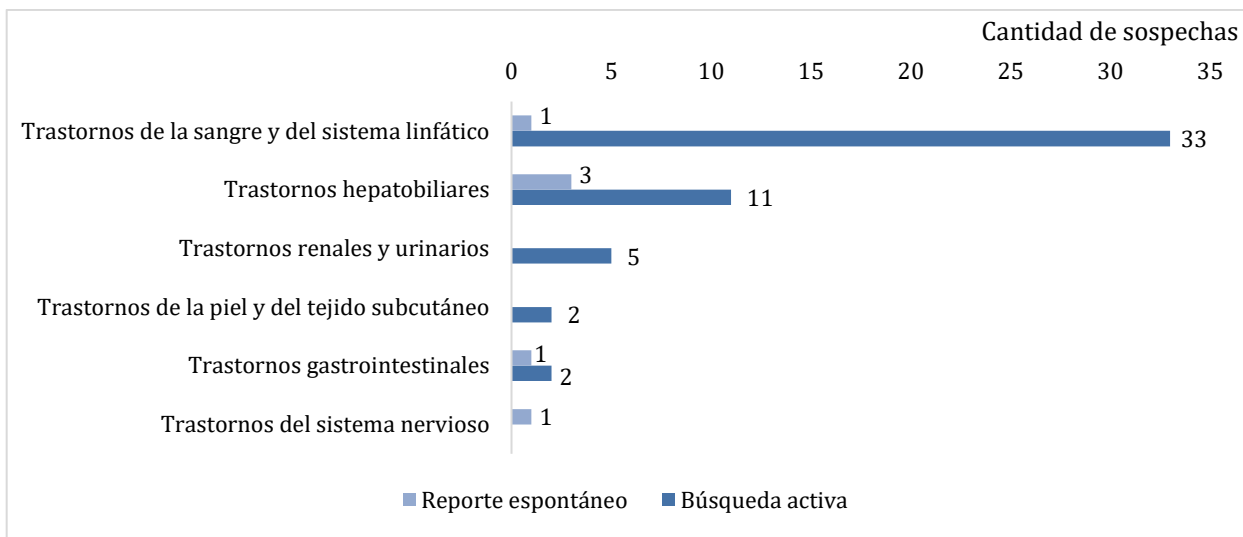


Figura N°9: Comparación de los sistemas afectados por las RAM

En la Figura N°10, la Imagen A muestra el grupo de reportes espontáneos, donde 4 de las 6 sospechas fueron causadas por la familia de los betalactámicos y 2 de estas 4 fueron producidas por ceftriaxona. En el grupo de la búsqueda activa, el 81% de las sospechas fueron causadas por betalactámicos, donde la ceftriaxona produjo el 40,0% de estas (Anexo N°8).

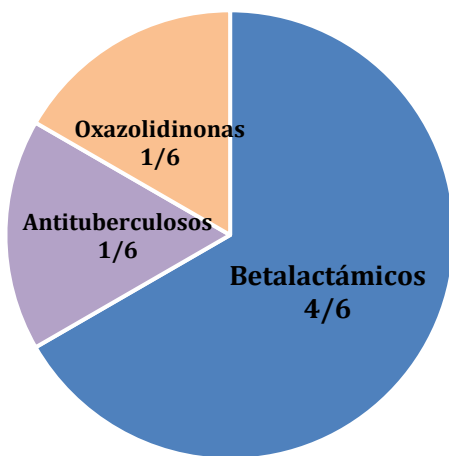


Imagen A: **Reporte espontáneo**

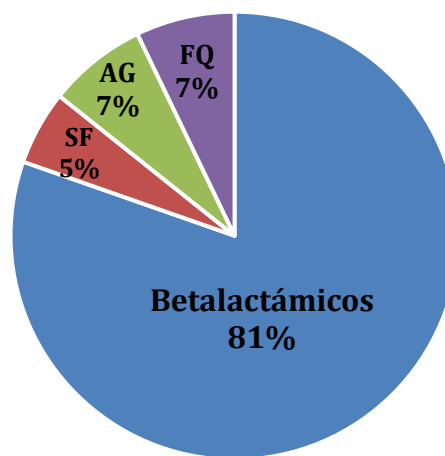


Imagen B: **Búsqueda activa**

Figura N°10: Comparación de familias de fármacos sospechosos

SF: Sulfonamidas; AG: Aminoglicósidos; FQ: Fluoroquinolonas

DISCUSIÓN

El presente trabajo aporta con información sobre las características de los pacientes con sospechas de RAM a antibióticos en el Departamento de Medicina Interna (DMI) del Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), así como las características de dichas sospechas, en el período 2019-2021 y 2022. Además, el estudio proporciona una comparación de dos métodos de seguimiento de sospechas de RAM en el año 2022, evidenciando los diferentes resultados obtenidos con una farmacovigilancia pasiva prospectiva y una farmacovigilancia activa retrospectiva.

En cuanto a las características de los pacientes del estudio, se observó que el grupo etario más afectado por las sospechas de RAM en esta investigación fueron los adultos mayores, de 60 años o más en un 54,5% en el grupo transversal y 72,9% en el grupo de cohorte. La literatura indica en los estudios de países asiáticos, que el grupo etario mayormente afectado son los adultos de 19 a 59 años³⁸⁻⁴³, sin embargo, en un estudio realizado en Brasil, los pacientes de 60 años o más representaron el 58,6%⁴⁴ de la muestra, lo cual es semejante a los resultados de nuestra investigación.

La Hipertensión Arterial (HTA) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) destacaron como las comorbilidades predominantes en el estudio, lo cual se condice con hallazgos previos de investigaciones como las de Ahmed y Jaly³⁸ y de Kyonen y col⁴⁵, este último estudio llevado a cabo en Chile.

En esta investigación, el principal sistema afectado en el grupo transversal fueron los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (31,0%), lo cual tiene similitud con estudios realizados en países asiáticos^{38,40-42,46} y en Chile⁴⁵, donde el sistema más afectado son dichos trastornos, desde un 45,1% hasta un 56,7%, a diferencia de los resultados del grupo de cohorte donde los trastornos mencionados tuvieron una baja frecuencia (3,8%), esto

puede deberse a que la pesquisa de dichas RAM es más sencilla al estar en contacto con el paciente y se le presta bastante atención cuando ocurre, pero se dificulta al realizar una búsqueda retrospectiva en fichas clínicas a causa del sesgo de información.

Los trastornos gastrointestinales fueron el principal sistema afectado en el resto de los estudios, realizados en países como EEUU²⁹, Uganda⁴⁷ y Bulgaria⁴⁸, desde un 22,2% hasta un 50,0%, además de ser el segundo sistema más afectado en los estudios mencionados previamente en países asiáticos^{39-42,46}, sin embargo, fue poco representado en nuestra investigación debido al poco reporte de las RAM que afectan dicho sistema por el personal de salud, ya que, muchas veces se consideran poco importantes o que están dentro de lo esperado, lo que a su vez también provoca que no se deje constancia en la ficha clínica del paciente.

Los trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron afectados desde un 0,6% hasta un 15% en los estudios encontrados, los cuales fueron realizados en EEUU²⁹, países asiáticos^{39,40,43,46} y Chile⁴⁵, esto es cercano a la realidad del grupo transversal (21,4%), pero mucho menor al grupo de cohorte (62,3%), donde fue el principal sistema afectado, el 100% de las sospechas RAM en este sistema fueron eosinofilia, la cual muchas veces es pasada por alto o no se pesquisa por el equipo clínico, debido a que encuentran el alza de los eosinófilos como algo sin mayor importancia o como un dato poco claro.

Si bien, las principales causas de la eosinofilia son enfermedades alérgicas o parasitarias, los fármacos son otra causa frecuente de este trastorno, siendo los antibióticos la segunda clase de fármacos que más provoca eosinofilia, después del alopurinol^{49,50}. El detectar este trastorno como sospecha de RAM es importante debido a que puede ser el primer indicador de una reacción inmunológica, podría estar representando una gravedad potencial o podría ser una guía para interrumpir y/o personalizar el tratamiento^{50,51}.

En el presente estudio, la familia farmacológica que estuvo implicada en la mayor cantidad de sospechas de RAM fueron los betalactámicos, 19% y 80,4% en grupo transversal y cohorte, respectivamente, el BL que causó la mayoría de las sospechas de RAM fue la ceftriaxona (37,5% en grupo transversal y 40% en grupo cohorte). Consecuentemente con los estudios realizados en EEUU²⁹, países asiáticos^{38-43,46,52,53} y Chile⁴⁵, dicha familia fue la que más sospechas de RAM causó, desde un 30,7% hasta un 70,6%, además, en los estudios de EEUU²⁹, de Agrawal et al.⁴⁰ de India y de Chile⁴⁵, la ceftriaxona fue el BL que estuvo implicado en más sospechas de RAM, desde un 28,1% hasta un 39,7%.

Si bien, los estudios realizados en EEUU, países asiáticos y Chile fueron en un hospital de atención terciaria, consideraron a todos los servicios del establecimiento, lo cual difiere del presente estudio que se centró en el DMI y en el SMI. A pesar de aquello, los resultados mostraron similitud en cuanto a la familia de farmacológica que generan más sospechas de RAM.

La familia de los betalactámicos es la más empleada en los hospitales chilenos⁵⁴, aunque, el simple hecho de utilizar en más ocasiones un fármaco, no significa un aumento de la probabilidad de RAM, si conlleva a una mayor cantidad de sospechas de RAM que pueden ser pesquisadas. Para poder sobrepasar esta limitación, se podría normalizar por cantidad de prescripciones realizadas²⁹, lo cual sería interesante de investigar en posterior.

Con respecto a los principales fármacos sospechosos de causar RAM, se encuentran el cotrimoxazol con un porcentaje de 17,1% en el grupo transversal, seguido de ceftriaxona (14,6%), este último, es el fármaco más frecuente en el grupo de cohorte (32,1%). En estudios realizados en EEUU²⁹, Asia^{40,42,47} y Brasil⁴⁴, el fármaco que causa más RAM es la ceftriaxona, desde un 18,3% hasta un 35,71%. En otras investigaciones de Asia^{39,47}, el

cotrimoxazol fue el fármaco que más frecuentemente se le asociaron sospechas de RAM, desde un 11,4% hasta un 31%.

La ceftriaxona es el fármaco más utilizado en los hospitales chilenos⁵⁴ y como fue mencionado anteriormente, al ser prescrito en más ocasiones un fármaco, se pueden pesquisar una mayor cantidad de sospechas de RAM, lo cual podría explicar un porcentaje elevado de dicho fármaco.

Por su parte, el cotrimoxazol no fue estudiado por el grupo de Domínguez y col.⁵⁴, por ende, no tenemos datos de Chile para atribuirle el alto porcentaje al fármaco mencionado, pero en un estudio realizado en Francia²⁷, se menciona la alta prescripción del fármaco y reportan una gran variedad de RAM que puede provocar.

Para poder superar la limitante relacionada con una alta prescripción, se puede normalizar por número de prescripciones o por cantidad de pacientes que utilizaron el fármaco en cuestión²⁹, como se mencionó anteriormente. En el presente trabajo solo se estudió la frecuencia de uso del fármaco sospechoso en comparación con el total de fármacos utilizados. Otra variable que puede ser incluida en la normalización, es el tiempo de uso del fármaco, que también puede influir en la aparición de una sospecha de RAM²⁹.

En relación con la caracterización de las sospechas de RAM de este estudio, se obtuvieron en ambos grupos mayor porcentaje de tipo B, seguidas del tipo A. Esto se contrasta con resultados de estudios en atención terciaria en Asia^{42,48,52} y Brasil⁴⁴, donde se obtuvieron principalmente de tipo A. Dichos resultados difieren de los encontrados en esta investigación, así como también los sistemas de órganos afectados, ya que hay un alto porcentaje de trastornos del sistema gastrointestinal (entre 38,8% y 39,3%), no así los resultados de este estudio (2,4% en grupo transversal y 3,8% en grupo cohorte). Las RAM que alteran este sistema por lo general son de tipo A.

Las principales RAM de antibióticos que provocan trastornos del sistema gastrointestinal son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea⁴⁰, dichas RAM pueden ser catalogadas como tipo A⁵⁵, debido a que están relacionadas con el mecanismo de acción del antibiótico y son dosis dependientes.

En cuanto a la causalidad, se encontró en ambos grupos una mayor frecuencia de sospechas de RAM probables, seguidas de las posibles. En otras investigaciones donde se empleó el algoritmo de Naranjo, realizadas en India^{42,52} y Bulgaria⁴⁸, también se encontró un mayor porcentaje de las sospechas de RAM clasificadas como probables, desde un 68,2% hasta un 71,7%, no obstante, hay otros estudios realizados en Arabia Saudita³⁸, India⁵³ y Brasil⁴⁴ donde las sospechas correspondieron principalmente a posibles, desde un 54,8% hasta un 80%. La diferencia podría deberse al sesgo de información.

Los algoritmos de evaluación de causalidad están diseñados para ser inflexibles y reducir la variabilidad intra-evaluador e inter-evaluador, pero son propensos a entregar resultados diferentes según la disponibilidad de información al momento de su utilización^{56,57}, lo cual explicaría las diferencias encontradas, ya que la presente investigación y los estudios revisados, al ser retrospectivos están sujetos al sesgo de información o de clasificación errónea.

Dentro del estudio, en el grupo transversal hubo 4 (10,5%) sospechas de RAM serias, mientras que el grupo de cohorte fueron 2 (3,8%). Al revisar la literatura, estas reacciones han sido reportadas, en estudios de Asia^{41,42,46}, desde un 3% hasta un 7,1%. En un sistema de reporte espontáneo o farmacovigilancia pasiva, el cual corresponde al grupo transversal, muchas veces se le presta mayor atención a las sospechas de RAM que son serias y las no serias son pasadas por alto, por esta razón es que puede haber habido un porcentaje mayor de sospechas de RAM serias en ese grupo.

En cuanto a la prevenibilidad valorada por la escala de Schumock y Thornton modificada, se encontró un mayor porcentaje de sospechas no prevenibles, con un 81,6% en grupo transversal y un 96,2% en grupo de cohorte, seguidas de probablemente prevenibles (7,9% en grupo transversal y 5,8% en grupo de cohorte) y hubo definitivamente prevenibles solo en el grupo transversal (10,5%). Estos resultados tienen semejanza con los obtenidos por Akalu y Belavadi⁵³, de la India, donde las sospechas fueron principalmente no prevenibles (57%), seguidas de las definitivamente prevenibles (10,5%). Existe una limitación de estudios en Latinoamérica con los que el presente estudio se puede comparar.

En cuanto a la comparación de los métodos de farmacovigilancia en 2022, se encontró en el grupo de reporte espontáneo un total 6 sospechas de RAM, a diferencia del grupo de búsqueda activa, donde se pudieron pesquisar 53 sospechas, lo cual denota una sub-notificación de las sospechas RAM. Además, hay una disminución en la cantidad de notificaciones a medida que avanzó el tiempo, ya que, en los años 2019, 2020 y 2021, hubo 21, 10 y 7 sospechas reportadas, respectivamente.

Si bien, en los años 2020 y 2021 se vivió la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, el año 2022 hubo un retorno a las actividades presenciales y la vuelta de los farmacéuticos clínicos e internos de química y farmacia al HCUCH, por consiguiente, se hubiera esperado un mayor número de reportes, ya en estudio realizado en Chile se evidencia que la presencia de un fármaco aumenta la detección de RAM en un 15,4% (IC_{95%} = [4,8-49,1])⁵⁸, lo cual no ocurrió. Se puede atribuir dicha baja de reportes a que en el año 2022 todavía se estaba organizando la salida de la pandemia, lo cual centraba actividades y esfuerzos en otro foco, descuidando la farmacovigilancia.

En el grupo de reporte espontáneo se registraron principalmente trastornos hepato biliares (3 de 6 sospechas), en la búsqueda activa se encontraron las sospechas de RAM que

ocasionaron los mencionados trastornos, además de una mayor cantidad de sospechas que afectaron dicho sistema (11 sospechas). Esto nos indica que, si bien, se están encontrando RAM que afectan a dicho sistema, hay varias sospechas que han pasado desapercibidas, debido a que los equipos clínicos podrían no detectar las RAM o consideren que no es importante realizar el reporte.

Más del 60% de los casos de DILI se atribuyen a antibióticos y a antiepilépticos⁵⁹; DILI es una RAM poco común, pero potencialmente mortal, donde los farmacéuticos podemos desempeñar un importante papel a la hora de enfrentar dicha sospecha, especialmente en pacientes que consumen múltiples medicamentos. Debido a esto es que se podría poner énfasis en la evaluación de las sospechas de DILI en el DMI.

En la búsqueda activa se encontraron una gran cantidad de sospechas de RAM que provocaron trastornos de la sangre y del sistema linfático (62,3%) y como fue mencionado anteriormente, todas corresponden a eosinofilia, sin embargo, no fue así en el reporte espontáneo, donde hubo un bajo reporte de sospechas que afectaron dicho sistema (1 de 6 sospechas), además, ninguna correspondió a eosinofilia. Como fue discutido anteriormente, es importante reconocer a la eosinofilia como signo ante una complicación aún mayor, inclusive se puede asociar con un aumento de la mortalidad por todas las causas (RR = 1,4; IC_{95%} = [1,2-1,7])⁶⁰.

Para finalizar, este estudio presentó una serie de limitaciones relacionadas a su carácter retrospectivo, esto implica que los datos fueron recolectados y registrados en el pasado, lo que puede resultar en información incompleta o inexacta debido a errores humanos o a la falta de documentación detallada. Además, la calidad de los datos depende en gran medida de la precisión y exhaustividad con la que los profesionales de salud registraron las

reacciones adversas a los medicamentos o los datos necesarios para detectarla, en la ficha electrónica o en la plataforma de laboratorio clínico.

El estudio inicialmente iba a incluir alrededor de 90 sospechas en el grupo transversal, debido a que primero se utilizó un resumen de sospechas de RAM en los años investigados, el cual contiene los datos que solicita el formulario de REDRAM, donde pide indicar en qué servicio ocurrió la sospecha, pero no aparecen varios servicios que posee el HCUCH, por ende, en esos casos se nos informó con posterioridad que se completó el reporte con el SMI. De esta manera, en el resumen había más datos en SMI, luego, al solicitar las bases de datos con el detalle de las sospechas en los años investigados, se evidenció un menor número de sospechas en el SMI (21) y para poder ampliar los datos se incluyó todo el DMI.

Respecto a la duración de las sospechas RAM, en variadas ocasiones no se contaba con la información del día exacto del término de esta, ya que muchas veces no se explicitaba en la ficha clínica la desaparición de esta, no se realizaba el examen de laboratorio que confirmara su término o el paciente se daba de alta aun presentando la sospecha de RAM. De esta manera, no se ahondó en esta variable de temporalidad.

En relación con el tiempo de uso de los fármacos sospechosos, solo se analizaron los días totales en que estuvieron indicados en el sistema, sin determinar si el fármaco fue el óptimo para la correspondiente infección, ni si la duración de tratamiento fue la correcta según las guías clínicas o las recomendaciones del mismo hospital. El análisis de este último punto nos permitiría determinar si en los días en que no se consideraba apropiado el empleo del antibiótico, se detectó la aparición de alguna sospecha de RAM.

A pesar de aquello, la investigación tiene una serie de fortalezas, ya que es un estudio que abarca a todo tipo de pacientes, de distintas edades, así como también contiene una amplia variedad de características de RAM, incluyendo a los fármacos que más causan sospechas

de RAM de antibióticos, los sistemas más afectados, la causalidad, seriedad, tipificación y prevenibilidad, además de proponer un método estandarizado para detectar retrospectivamente sospechas de RAM en el HCUCH.

Los resultados obtenidos nos abren las puertas a futuras investigaciones, donde se pueda investigar en profundidad y de manera activa las sospechas de RAM a antibióticos, no solo en el SMI o en el DMI, si no que en todo el hospital y considerando todas las familias de antibióticos. Esto ayudaría a determinar qué servicios están realizando un sub-reporte de sospechas de RAM, identificar las familias terapéuticas implicadas y los sistemas afectados. Sumado a lo anterior, sería interesante investigar si el sub-reporte de sospechas de RAM es debido a que el equipo clínico no las detecta o, sí las detectan, pero no las reportan a la encargada de farmacovigilancia del hospital.

Variables como el uso concomitante de otros grupos de medicamentos y las variaciones en las prácticas clínicas no se estudiaron, sin embargo, pueden tener un impacto significativo en la presentación de RAM, debido a las interacciones que podrían potenciar o inhibir los efectos farmacológicos, así como una gestión inadecuada o subóptima del tratamiento. Sería interesante investigar su asociación con las sospechas de RAM, en un futuro.

Los resultados de esta investigación se asemejan a lo encontrado en literatura, no obstante, hay diferencias principalmente en el grupo cohorte, dado el uso de un sistema de búsqueda activa que permite detectar las sospechas de RAM que pueden pasar desapercibidas en un sistema de farmacovigilancia pasiva. De todas maneras, los resultados obtenidos proporcionan información actual sobre las características de las sospechas de RAM a antibióticos y los pacientes que las presentaron en un hospital clínico, contribuyendo con las ciencias médicas y farmacéuticas, proyectando generar futuras investigaciones para guiar la toma de decisiones sobre administración de dichos fármacos y manejo de sus RAM.

CONCLUSIONES

Los pacientes del grupo transversal son en su mayoría hombres adultos mayores de 60 años o más, con comorbilidades tales como Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2, con 1 reporte de antecedentes de sospechas de RAM a antibióticos.

El sistema de órganos trastornos de la piel y del tejido subcutáneo se presentaron en 1 de cada 3 pacientes donde el rash cutáneo fue el más frecuente. En cuanto a las familias de antibióticos, los betalactámicos estuvieron implicados en 2 de cada 5 sospechas, con la ceftriaxona representando la mayoría de las sospechas de esta familia. Dentro de todos los antibióticos, los que más sospechas de RAM se le atribuyeron, son el cotrimoxazol en 1 de cada 6 sospechas, seguido de la ceftriaxona en 1 de cada 7.

Las sospechas correspondieron a tipo B en un 78,9% de los casos, probables con un porcentaje de 89,5%, no prevenibles con una frecuencia de 81,6% y con 4 sospechas de carácter serio reportadas.

En el grupo de cohorte los pacientes fueron hombres adultos mayores de 60 años o más, con comorbilidades tales como Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2, con antecedentes de sospechas de RAM a antibióticos de 2 fármacos.

Las sospechas de RAM provocaron trastornos de la sangre y del sistema linfático en 3 de cada 5 pacientes, correspondiendo en su totalidad eosinofilia. Por otro lado, los betalactámicos estuvieron implicados en 4 de cada 5 sospechas de RAM, donde la ceftriaxona fue la principal responsable de esta familia. Dentro de todos los antibióticos, al que más sospechas de RAM se le atribuyeron, es el último fármaco mencionado en 3 de cada 10 sospechas.

Además, se determinó que las sospechas fueron tipo B en un 86,6% de las veces, probables con una frecuencia del 94,3%, no prevenibles con un porcentaje del 96,2% y con 2 sospechas de RAM de carácter serio.

Por otra parte, en el año 2022 se evidenció un sub-reporte de la notificación espontánea (6 sospechas) en comparación con la búsqueda activa (53 sospechas). Tuvo, una cantidad menor de sospechas de RAM a antibióticos que provocaban trastornos de la sangre y del sistema linfático, 1 de 6 sospechas en reporte espontáneo vs 33 de 53 sospechas en búsqueda activa. Aun así, los betalactámicos fueron la familia a la cual se le atribuyó la mayor cantidad de sospechas de RAM, 4 de 6 sospechas en reporte espontáneo vs 45 de 53 sospechas en búsqueda activa.

REFERENCIAS

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Farmacovigilancia [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/>
2. Juan Roldán QF. FARMACOVIGILANCIA: DATOS SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE ESTA DISCIPLINA EN CHILE. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de septiembre de 2016;27(5):585-93.
3. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):744-7.
4. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther*. 1 de diciembre de 2018;40(12):1991-2004.
5. 2° Consenso de Granada. *Ars Pharmaceutica*. 2002;43:175-84.
6. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med*. octubre de 2016;16(5):481-5.
7. Bansal A, Agrawal A, Sharma L, Jain S. A comparative study of active and passive adverse drug reaction reporting systems in terms of false reporting rate. *Scr Med (Brno)*. 2020;51(4):223-30.
8. Zhuo L, Farrell PJ, McNair D, Krewski D. Statistical methods for active pharmacovigilance, with applications to diabetes drugs. *J Biopharm Stat*. 2014;24(4):856-73.
9. Pharmacovigilance [Internet]. The Medicines, Technologies, and Pharmaceutical Services (MTaPs) Program. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.mtapsprogram.org/our-work/pharma-systems-areas/pharmacovigilance/>
10. Contreras-Salinas H, Barajas-Hernández M, Baiza-Durán LM, Vázquez-Álvarez AO, Bautista-Castro MA, Rodríguez-Herrera LY. Active Pharmacovigilance in Peruvian Population: Surveillance of a Timolol/Brimonidine/Dorzolamide Ophthalmic Fixed Combination. *Clin Ophthalmol*. 16 de febrero de 2021;15:583-90.
11. Red-PARF O. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2010. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51553/9789275331606_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
13. ISP. Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/InstrNotReaccAdv6ED-05022020.pdf>

14. Commissioner O of the. What is a Serious Adverse Event? FDA [Internet]. 18 de mayo de 2023 [citado 14 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
15. Naranjo A, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz Itza, Roberts E, et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1 de septiembre de 1981;30:239-45.
16. Shajahan J, Parathoduvil A, Purushothaman S. An analysis of seriousness, predictability and preventability of adverse drug reactions reported at a tertiary care teaching hospital in Kerala, India: a retrospective observational record based study. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 24 de noviembre de 2018;7:2433.
17. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* junio de 1992;27(6):538.
18. Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B. Frequent Adverse Drug Reactions, and Medication Groups under Suspicion. *Dtsch Arztebl Int.* junio de 2018;115(23):393-400.
19. Jiang H, Lin Y, Ren W, Fang Z, Liu Y, Tan X, et al. Adverse drug reactions and correlations with drug–drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol.* 22 de agosto de 2022;13:923939.
20. MedlinePlus. Antibiotics [Internet]. National Library of Medicine; [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/antibiotics.html>
21. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integral.* 1 de diciembre de 2000;36(10):367-70.
22. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. 2019 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>
23. Britannica. Antibiotics [Internet]. 2019 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/antibiotic>
24. Morales PAH, Bastos JLG, Marín DG, Londoño LM, Tamayo AH, Cárdenas PAU, et al. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. *Med UPB.* 2021;40(1):55-64.
25. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de marzo de 2009;27(3):178-88.
26. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr.* octubre de 2021;44(5):161-4.
27. Coppry M, Duret S, Berdaï D, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, et al. Adverse drug reactions induced by cotrimoxazole: Still a lot of preventable harm. *Fundam Clin Pharmacol.* abril de 2022;36(2):421-6.

28. Fíca A, Lamas C, Olivares F, Ramírez D, Soto A, Porte L, et al. Cotrimoxazol en infecciones óseas: toxicidad e impacto clínico y económico. *Rev Chil Infectol*. diciembre de 2015;32(6):609-17.
29. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 1 de septiembre de 2017;177(9):1308-15.
30. Hagiya H, Kokado R, Ueda A, Okuno H, Morii D, Hamaguchi S, et al. Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study. *Intern Med*. 15 de septiembre de 2019;58(18):2621-5.
31. Facultad de Medicina de Universidad de Chile. Departamento de Medicina Interna [Internet]. SF [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://medicina.uchile.cl/facultad/campus-y-departamentos/campus-norte/medicina-interna>
32. Strouse PJ, Trout AT, Offiah AC. Editors' notebook: what is 'pediatric'? *Pediatr Radiol*. 2022;52(12):2241-2.
33. SENAMA | Servicio Nacional del Adulto Mayor [Internet]. [citado 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.senama.gob.cl/servicio-nacional-del-adulto-mayor>
34. PAHO. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud [Internet]. 2003 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume2.pdf>
35. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
36. ICH. Guía introductoria para la Versión 18.0 de MedDRA [Internet]. [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_18_0_spanish.pdf
37. WHOCC. ATC [Internet]. 2022 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
38. Ahmed Bakri H, Jaly AA. Antibiotics-Related Adverse Drug Reaction in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia: A Cohort, Retrospective Study. *Cureus*. 15(5):e38431.
39. Arulappen AL, Danial M, Sulaiman SAS. Evaluation of Reported Adverse Drug Reactions in Antibiotic Usage: A Retrospective Study From a Tertiary Care Hospital, Malaysia. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 16 de febrero de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.00809>
40. Agrawal M, Singh P, Joshi U. Antimicrobials associated adverse drug reaction profiling: a four years retrospective study (Pharmacovigilance study). *Alex J Med*. 1 de enero de 2021;57(1):177-87.

41. Rani S, Sharma B, Tarun, Kumar S, Saini R. Antibiotics-related adverse drug reactions at a tertiary care hospital in North India. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 25 de septiembre de 2019;8(10):2288-93.
42. Richa, Tandon V, Sharma S, Khajuria V, Mahajan V, Gillani Z. Adverse drug reactions profile of antimicrobials: A 3-year experience, from a tertiary care teaching hospital of India. *Indian J Med Microbiol*. 1 de julio de 2015;33(3):393-400.
43. Dhar K, Sinha A, Gaur P, Goel R, Chopra V, Bajaj U. Pattern of adverse drug reactions to antibiotics commonly prescribed in department of medicine and pediatrics in a tertiary care teaching hospital, Ghaziabad. *J Appl Pharm Sci*. 2015;078-82.
44. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública*. 1 de diciembre de 2007;41(6):1042-8.
45. Kyonen M, Fica A, Rivas C, Torres F, Reyes D, Scheinost C, et al. Efectos adversos asociados al uso de antibióticos en un hospital general. *Rev Médica Chile*. agosto de 2021;149(8):1119-28.
46. Jung IY, Kim JJ, Lee SJ, Kim J, Seong H, Jeong W, et al. Antibiotic-Related Adverse Drug Reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea. *BioMed Res Int*. 2017;2017:4304973.
47. Kiguba R, Karamagi C, Bird SM. Antibiotic-associated suspected adverse drug reactions among hospitalized patients in Uganda: a prospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2):e00298.
48. Stavreva G, Pendicheva D, Pandurska A, Marev R. Detection of adverse drug reactions to antimicrobial drugs in hospitalized patients. *Trakia J Sci*. 1 de enero de 2008;6.
49. An Overview of Eosinophilia [Internet]. Verywell Health. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/what-is-eosinophilia-401339>
50. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de mayo de 2022;10(5):1155-1167.e5.
51. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology*. 5 de diciembre de 2015;2015(1):92-7.
52. Shamna M, Dilip C, Ajmal M, Linu Mohan P, Shinu C, Jafer CP, et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. *Saudi Pharm J*. 1 de septiembre de 2014;22(4):303-8.
53. Akalu SD, Belavadi NG. Pattern of adverse drug reactions due to antibiotics in a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 22 de julio de 2017;6(8):2027-31.

54. Domínguez I, Rosales R, Cabello Á, Bavestrello L, Labarca J. Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos: Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. *Rev Chil Infectol.* junio de 2016;33(3):307-12.
55. Types of Adverse Drug Reactions - Drugs [Internet]. Merck Manual Consumer Version. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/home/drugs/adverse-drug-reactions/types-of-adverse-drug-reactions>
56. Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Fam Med Prim Care.* septiembre de 2021;10(9):3303-8.
57. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(1):117-20.
58. Sánchez I, Amador C, Plaza JC, 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 Médica Chile.* agosto de 2014;142(8):998-1005.
59. Donna M. Drug-Induced Liver Injury: An Overview [Internet]. [citado 31 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-liver-injury-an-overview>
60. Hospers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Postma DS, Rijcken B. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow-up of 30 years in a general population sample. *Epidemiol Camb Mass.* mayo de 2000;11(3):261-8.

ANEXOS

Anexo N°1: Certificado aprobación comité de ética



CERTIFICADO

El Comité Ético Científico y de Investigación (CEIC) en Seres Humanos del Hospital Clínico Universidad de Chile, ha recibido el formulario de Solicitud para revisión de:
Fichas clínicas de pacientes y sus RAM a antibióticos, entre 2019 y 2021.

Cuyo título de trabajo es:
"Farmacovigilancia de Antibióticos en Medicina Interna en Hospital Clínico Universidad de Chile".

El Dr. Zoltán Berger, Director del Departamento de Medicina, afirma estar en conocimiento del trabajo mencionado y autoriza su realización.

Se otorga el certificado al investigador:
Sr. Marcelo Jara Gatica, Estudiante de Química y Farmacia. Participa como Investigador Responsable de proyecto, el Dr. Francisco González Andrade, del Servicio de Medicina Interna.

El estudio fue analizado en conformidad, en sesión ordinaria del 20 de septiembre de 2023, y no existen reparos éticos con su aprobación.

20-09-2023



Dra. Lucía Teresa Massardo Vega
Presidenta del Comité Ético Científico
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

N° 88/23

Anexo N°2: Carta de aprobación comité de ética

N° 92

Santiago, 28 de Septiembre 2023

APROBACIÓN PARA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Prof. Dr. Eduardo Tobar Almonacid, Director General del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, autoriza la solicitud para revisión de Fichas clínicas de pacientes y sus RAM a antibióticos, entre 2019 y 2021, del estudio denominado **“Farmacovigilancia de Antibióticos en Medicina Interna en Hospital Clínico Universidad de Chile”**.

Esta solicitud ha sido debidamente discutida y aprobada por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, según consta en el Certificado N° 88 del 20 de septiembre 2023 y será conducido el por Sr. Marcelo Jara Gatica, Estudiante de Química y Farmacia. Participa como Investigador Responsable, el Dr. Francisco González Andrade, del Servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital Clínico.

Dado que se han cumplido los requisitos establecidos para conducir estudios en seres humanos en nuestra Institución, este Estudio cuenta con la autorización de la Dirección del Hospital para su realización, en los términos que establece el protocolo antes mencionado.

Este documento de aprobación tendrá vigencia hasta finalizar el Estudio Clínico o hasta que la Aprobación Inicial sea revocada.

Eduardo Andrés
Tobar Almonacid
12.861.865-1
05/10/2023 - 08:35
UNIVERSIDAD
DE CHILE
ESTE DOCUMENTO CONTIENE FIRMA ELECTRÓNICA AVANZADA
<https://icropapel.uchile.cl/validacion/verificador>
C.V. 651482106964729272658807

PROF. DR. EDUARDO TOBAR A.
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE

Anexo N°3: Sospechas de RAM por sistemas. Grupo Transversal

Sistema afectado	Sospecha de RAM	n	(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		9	(21,4)
	Eosinofilia	4	(44,4)
	Trombocitopenia	3	(33,3)
	Leucocitopenia	1	(11,1)
	Pancitopenia	1	(11,1)
Trastornos hepatobiliares		4	(9,5)
	DILI colestásico	2	(50)
	DILI mixto	2	(50)
Trastornos gastrointestinales		1	(2,4)
	Náuseas	1	(100)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		13	(31,0)
	Rash cutáneo	7	(53,8)
	Exantema	3	(23,1)
	Sd. Hombre Rojo	1	(7,7)
	Prurito	1	(7,7)
	Vasculitis	1	(7,7)
	leucocitoclástica		
Trastornos renales y urinarios		10	(23,8)
	Hiperkalemia	1	(10)
	Hipokalemia	1	(10)
	Hiponatremia	1	(10)
	Injuria renal aguda	7	(70)
Trastornos del sistema inmunológico		2	(4,8)
	Anafilaxia	1	(50)
	DRESS	1	(50)
Trastornos del oído y del laberinto		1	(2,4)
	Hipoacusia	1	(100)
Exploraciones complementarias		1	(2,4)
	Elevación CK	1	(100)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		1	(2,4)
	Fiebre	1	(100)

DILI: Drug-induced liver injury; Sd: Síndrome; DRESS: Drug reaction with eosinophilia and system symptoms; CK: Creatinquinasa.

Anexo N°4: Fármacos sospechosos por familia. Grupo Transversal

Familia de antibióticos	Fármaco	n	(%)
Betalactámicos		16	(39,0)
	Ceftriaxona	6	(37,5)
	Piperacilina/Tazobactam	1	(6,3)
	Cefazolina	5	(31,3)
	Ampicilina/Sulbactam	1	(6,3)
	Amoxicilina/Clavulanato	2	(12,5)
	Cefadroxilo	1	(6,3)
Sulfonamidas		7	(17,1)
	Cotrimoxazol	7	(100)
Aminoglicósidos		2	(4,9)
	Amikacina	1	(50)
	Gentamicina	1	(50)
Fluoroquinolonas		1	(2,4)
	Ciprofloxacino	1	(100)
Polipéptidos		7	(17,1)
	Vancomicina	4	(42,9)
	Daptomicina	3	(57,1)
Lincosamidas		2	(4,9)
	Clindamicina	2	(100)
Sulfonas		1	(2,4)
	Dapsona	1	(100)
Polimixinas		1	(2,4)
	Colistin	1	(100)
Oxazolidinonas		3	(7,3)
	Linezolid	3	(100)
Tetraciclinas		1	(2,4)
	Tigeciclina	1	(100)

Anexo N°5: Sospechas de RAM por sistemas. Grupo Cohorte

Sistema afectado	Sospecha de RAM	n	(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		33	(62,3)
	Eosinofilia	33	(100)
Trastornos hepatobiliares		11	(20,8)
	DILI colestásico	7	(63,6)
	DILI mixto	2	(18,2)
	DILI hepatocelular	1	(9,1)
	Barro Biliar	1	(9,1)
Trastornos gastrointestinales		2	(3,8)
	<i>Clostridium difficile</i>	2	(100)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		2	(3,8)
	Rash cutáneo	1	(50)
	Exantema	1	(50)
Trastornos renales y urinarios		5	(9,4)
	Hiperkalemia	3	(60)
	Hipokalemia	2	(40)

DILI: Drug-induced liver injury

Anexo N°6: Fármacos sospechosos por familia. Grupo Cohorte

Familia de antibióticos	Fármaco	n	(%)
Betalactámicos		45	(80,4)
	Ceftriaxona	18	(40)
	Piperacilina/Tazobactam	9	(20)
	Imipenem	5	(11,1)
	Cefazolina	1	(2,2)
	Ampicilina/Sulbactam	4	(8,9)
	Meropenem	4	(8,9)
	Ertapenem	3	(6,7)
	Amoxicilina/Clavulanato	1	(2,2)
Sulfonamidas		3	(5,4)
	Cotrimoxazol	3	(100)
Aminoglicósidos		4	(7,1)
	Amikacina	4	(100)
Fluoroquinolonas		4	(7,1)
	Ciprofloxacino	2	(50)
	Levofloxacino	2	(50)

Anexo N°7: Comparación de las sospechas de RAM por sistemas

Sistema afectado	Sospecha de RAM	Reporte espontáneo	Búsqueda activa	
		n	n	(%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		1/6	33	(62,3)
	Eosinofilia	0	33	(100)
	Trombocitopenia	1	0	(0)
Trastornos hepatobiliares		3/6	11	(20,8)
	DILI colestásico	1	7	(63,6)
	DILI mixto	1	2	(18,2)
	DILI hepatocelular	0	1	(9,1)
	Barro Biliar	1	1	(9,1)
Trastornos gastrointestinales		1/6	2	(3,8)
	<i>Clostridium difficile</i>	0	2	(100)
	Síndrome emético	1		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		0	2	(3,8)
	Rash cutáneo	0	1	(50)
	Exantema	0	1	(50)
Trastornos renales y urinarios		0	5	(9,4)
	Hiperkalemia	0	3	(60)
	Hipokalemia	0	2	(40)
Trastornos del sistema nervioso		1/6	0	(0)
	Convulsión	1	0	(0)

DILI: Drug-induced liver injury

Anexo N°8: Comparación de los fármacos sospechosos por familia

Familia de antibióticos	Fármaco	Reporte espontáneo	Búsqueda activa	
		n	n	(%)
Betalactámicos		4/6	45	(80,4)
	Ceftriaxona	2	18	(40)
	Piperacilina/Tazobactam	0	9	(20)
	Imipenem	1	5	(11,1)
	Cefazolina	0	1	(2,2)
	Ampicilina/Sulbactam	0	4	(8,9)
	Meropenem	0	4	(8,9)
	Ertapenem	0	3	(6,7)
	Amoxicilina/Clavulanato	1	1	(2,2)
	Cefadroxilo	0	0	(0)
Sulfonamidas		0	3	(5,4)
	Cotrimoxazol	0	3	(100)
Aminoglicósidos		0	4	(7,1)
	Amikacina	0	4	(100)
	Gentamicina	0	0	(0)
Fluoroquinolonas		0	4	(7,1)
	Ciprofloxacino	0	2	(50)
	Levofloxacino	0	2	(50)
Antituberculosos		1/6	0	(0)
	Antituberculosos	1	0	(0)
Oxazolidinonas		1/6	0	(0)
	Linezolid	1	0	(0)