



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica
Farmacia Clínica

**DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN LA
UNIDAD GERIÁTRICA AGUDA DEL HOSPITAL CLÍNICO DE LA
UNIVERSIDAD DE CHILE.**

Informe final de Internado en Farmacia Clínica para Optar al Título de Química
Farmacéutica

EUGENIA FERNANDA LEÓN SOTO.

Profesor Patrocinante
QF Marcela Jirón.

Director de Internado
QF Marcela Jirón.

Codirector de Internado
QF Daniel Palma.

Santiago – Chile
2015

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios ante todo, por cada experiencia vivida en este camino, que no ha sido fácil, del que he aprendido y seguiré aprendiendo, encontrando mi pasión y a través de mi profesión servir de la mejor forma a los demás.

Mi familia, que ha sido mi pilar y mi luz en todo momento. Mis hermanos Claudio y Cristian, mi papá y por sobretodo mi mamá, una mujer a todo terreno. Siempre me brindó su incondicionalidad, amor, apoyo y abnegación en todo momento, me soportó hasta en los momentos en que sentía que no podía más.

Mis amigas lindas que conocí en este proceso, Sandra, Cami, Ester, Aye, Ale y Belén. También aquellas hermosas y locas que conocí en el internado, Susy y Maripa. Gracias por los momentos vividos, espero que sean muchos más y los lazos sigan ahí por mucho tiempo más.

Agradezco a todas las personas que conocí en la Universidad e internado, que me aportaron amor, conocimiento, tiempo, apoyo, amistad, comprensión y momentos de alegría. Soy bendecida de todo lo que viví y conocí.

Estaré eternamente agradecida por la oportunidad de ser una química farmacéutica. Espero hacer mi parte de la mejor manera posible.

Con amor a todos ustedes,

Fernanda.

ÍNDICE

	Página
ABSTRACT	II
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	43

ABSTRACT

Introduction: Chile is suffering a demographic and epidemiological transition that has demonstrated the aging of his population. This has defined a profile typical of morbidity and disability favorable to the susceptibility of adverse events as the Adverse Drug Reactions (ADR).

Investigations about the ADR in the older people have developed with ends of prevention and determination of variables associated with his appearance, which allow to identify the patients more capable of suffering them. Nevertheless, the feasibility and evidence of this information is limited national level, by this it study was considered to be pertinent

Objective: To determine the frequency and characteristics of the RAM in older patients of the Acute Geriatric Unit (AGU) of the Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH)

Material and Method: Across a prospective observational study there were registered the suspicions of ADR in hospitalized older patients in the AGU of the HCUCH during a period of six months.

The Detected ADRs were compared with the values obtained in ADR's predictive scale in older patients, GerontoNET. In addition, the anticholinergic burden of the treatment of the patients was measured, according to the ARS scale and his association with ADR's risk. The Statistical analysis was realized

by the program STATA®, being considered to be confidence intervals of 95 % and a statistical significance of 5 % by two tails.

Results: Of 83 older patients who fulfilled the selection criteria, 14,5 % experienced an ADRs during the hospitalization, being the most frequent constipation (n=3) associated with the use of opioids analgesics, cholestatic injury (n=3) and nephrotoxicity (n=2) secondarily to antibiotics. The drugs most involved in the ADRS were ceftriaxone (21,4 %), vancomycin (14,3 %) and morphine (14,3 %) The anticholinergic burden to the hospital admission, it was the only risk factor to develop some RAM ($p < 0,005$). On the other hand, the scale GerontoNET, it classified of low risk 10 of 12 patients who had ADRs.

Conclusion: ADR's frequency detected in the AGU, it was comparatively minor to other studies, and the characteristics both of the patients and of the therapeutic implied groups were similar to previous investigations. This is concordant to the model interventional multidisciplinary, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), implemented in the AGU, which possesses the incorporation of a pharmacist trained to reduce the risks in the treatment of the older patients.

RESUMEN

Introducción: Chile está sufriendo una transición demográfica y epidemiológica que ha evidenciado el envejecimiento de su población. Esto ha definido un perfil característico de morbilidad y discapacidad favorable a la susceptibilidad de eventos adversos como las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Investigaciones sobre las RAM en el adulto mayor (AM) se han desarrollado con fines de prevención y determinación de variables asociadas a su aparición, que permitan identificar a los pacientes más susceptibles de padecerlas. Sin embargo, la factibilidad y evidencia de esta información es limitada nivel nacional, por lo que se consideró pertinente su estudio.

Objetivo: Determinar la frecuencia y características de las RAM en pacientes AM de la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

Material y Método: A través de un estudio de seguimiento prospectivo y observacional, se registraron las sospechas de RAM detectadas pacientes AM hospitalizados en la UGA del HCUCH durante un período de seis meses.

Las RAM detectadas se compararon con los valores obtenidos en la escala predictiva de RAM en AM, GerontoNET. Además, se midió la carga anticolinérgica del tratamiento de los pacientes, según la escala ARS y su asociación con el riesgo de RAM. El análisis de significancia estadística se

realizó con el programa STATA®, considerándose intervalos de confianza de un 95% y una significación estadística de un 5% con dos colas.

Resultados: De los 83 pacientes AM que cumplieron los criterios de inclusión, el 14,5 % experimentó alguna RAM durante la hospitalización, siendo las más frecuentes constipación (n=3) asociado al uso de analgésicos opiodes, daño colestásico (n=3) y nefrotoxicidad (n=2) secundario a antibióticos. Los medicamentos más involucrados en las RAM fueron ceftriaxona (21,4 %), vancomicina (14,3%) y morfina (14,3%)

La carga anticolinérgica al ingreso, destacó como el único factor de riesgo para desarrollar alguna RAM ($p < 0,005$). Por otra parte, la escala gerontoNET, clasificó de bajo riesgo a 10 de los 12 pacientes que tuvieron RAM.

Conclusión: La frecuencia de RAM detectadas en la UGA, fue comparativamente menor a otros estudios, y las características tanto de los pacientes como de los grupos terapéuticos implicados fueron similares a investigaciones anteriores. Esto es concordante al modelo intervencional multidisciplinario, *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*, implementado en la UGA, que cuenta con la inclusión de un farmacéutico entrenado para reducir los riesgos en el tratamiento de los pacientes AM.

INTRODUCCIÓN

Chile en la actualidad, está sufriendo una transición demográfica en etapa avanzada y consecuentemente epidemiológica, que ha evidenciado envejecimiento de su población, proceso que continúa su tendencia, de aumento rápido y progresivo del número y la proporción de personas mayores de 60 años de edad como nunca ha sido visto en décadas anteriores ^[1].

El envejecimiento define un perfil característico de morbilidad y discapacidad ^[1]. Como resultado se encuentran cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, pluripatologías, aparejadas a un incremento de consumo de medicamentos por períodos más prolongados que el resto de la población y multiplicidad de regímenes de fármacos en el tratamiento o polifarmacia ^[2-6].

En este contexto, los adultos mayores (AM) son particularmente susceptibles a la aparición de eventos adversos como las reacciones adversas a medicamentos (RAM) ^[2-6]. Las RAM corresponden a “una respuesta nociva y no intencionada, que tiene lugar cuando éste se administra un fármaco en dosis utilizadas normalmente en seres humanos con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica” ^[7,9].

Las RAM se clasifican de acuerdo a su causalidad, tipo de mecanismo y severidad ^[10]. Para objetivar el criterio de causalidad, se han diseñado diversos

algoritmos, siendo el de Naranjo et al. uno de los más utilizados y categoriza si un evento sospechoso relacionado con un medicamento es una RAM posible, probable o probada ^[11].

En relación al mecanismo de las RAM, se tipifican sistemáticamente en dos principales categorías ^[12]. Las tipo A, asociadas con la acción farmacológica de un medicamento y la dosis, son comunes, predecibles y de baja mortalidad. Mientras que, las tipo B son impredecibles y de naturaleza más severa que las tipo A ^[12]. En la actualidad, se han adicionado otras clasificaciones que son menos utilizadas y más complejas ^[13].

En cuanto a severidad, las RAM que van desde de manifestaciones que no necesitan antídoto, ni prolongación de la hospitalización, hasta constituir directa o indirectamente la muerte del paciente, se clasifican como leves, moderadas, graves y letales ^[14].

Por otra parte, se ha observado que las RAM contribuyen a la hospitalización en pacientes AM, como causal directa o indirecta ^[15]. Además, la situación se dificulta, puesto que las RAM, suelen presentarse inicialmente con síntomas inespecíficos que dificultan su identificación y que pueden inducir incluso la utilización de nuevos medicamentos que compliquen la situación del paciente ^[2].

Por otro lado, se estima que la proporción de ingresos hospitalarios asociados a RAM es de 16,6 % en pacientes geriátricos comparado con el 4,1

% de pacientes jóvenes. Otro estudio específico en adultos mayores encontró que el 24 % de los pacientes ingresaron a un hospital a causa de una RAM y el 14 % experimentó alguna como paciente interno [16,17].

Asimismo, las RAM en AM podrían tener consecuencias médicas y económicas severas que incluirían un incremento del riesgo de enfermedades graves con potencial discapacidad a largo plazo, institucionalización y muerte, con el consecuente aumento de gastos en atención médica [18].

La mayoría de los eventos adversos asociado a fármacos, incluido las RAM (68,9 %) se cree que son evitables [17,19]. En la prevención de las RAM existe un gran potencial para mejorar los resultados clínicos en pacientes y reducir los gastos en salud.

Por lo tanto, los riesgos, las variables condicionantes y la identificación de las RAM en la población de AM más susceptible de padecerlos, cobra gran importancia [2-5]. Algunas investigaciones internacionales han creado escalas que permiten predecir el riesgo de aquellos pacientes ancianos de sufrir una RAM [4, 20-22]

Una de las herramientas utilizadas para predecir el riesgo de RAM es el GerontoNET, escala desarrollada por el grupo italiano de farmacoepidemiología del AM, estratifica a los pacientes ancianos acorde a su riesgo de presentar una RAM. Esta herramienta considera seis variables: número de comorbilidades y medicaciones, enfermedad renal, insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática y

previo antecedente de RAM ^[4]. Sin embargo a la fecha, ninguna herramienta ha sido validada y se desconoce su la factibilidad de su aplicabilidad.

Para que cualquier escala de predicción de RAM pueda ser ampliamente adoptada en la práctica clínica debe ser válida y reproducible. Ciertos estudios han buscado la aplicabilidad de dichas herramientas ^[23]. Sin embargo, en la actualidad el principal mecanismo para identificar aquellos fármacos o factores poblacionales asociados con RAM, son los sistemas nacionales de farmacovigilancia ^[13].

A nivel nacional, a partir de Diciembre 2011, el Decreto 3 “Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Médico” establece que los hospitales, industrias y profesionales de la salud, deben realizar Farmacovigilancia (FV) y reportar sospechas de RAM al Sub-Departamento de FV de ANAMED ^[24].

Sin embargo, Chile carece de estudios enfocados particularmente al problema de las RAM en AM y la factibilidad sobre escalas predictivas de RAM en la población geriátrica nacional, como GerontoNET.

Por otro lado, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) también se ha descrito como un importante factor de riesgo de RAM en pacientes adultos mayores ^[25-27]. Un estudio reportó un 83 % de riesgo de RAM en pacientes AM que recibieron medicamentos definidos como potencialmente

inapropiados, según los criterios *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* (STOPP) [28].

Entre los MPI, según los criterios STOPP y Beers 2012 se incluyen fármacos con actividad anticolinérgica. La toxicidad anticolinérgica es una problemática común en el AM, contempla diversos efectos desde sequedad bucal, constipación, deterioro visual (efectos periféricos) hasta confusión, delirium, deterioro cognitivo (efectos centrales) e incluso la muerte [29].

Además, el sistema nervioso central de los pacientes AM es más sensible a los efectos anticolinérgicos debido a la significativa disminución de neuronas colinérgicas o receptores cerebrales, reducción del metabolismo hepático, excreción renal de los medicamentos y el incremento de la permeabilidad de la barrera capilar cerebral [30].

Por consiguiente, diversas escalas han sido introducidas y publicadas en la literatura: *the Anticholinergic Drug Scale* (ADS), *the Anticholinergic Risk Scale* (ARS) y *the Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) [31-33]. Todas con el intento de estimar la carga anticolinérgica total en el tratamiento de un paciente, asignando puntajes a las medicaciones con efecto anticolinérgicos.

A consecuencia de que en nuestro país, no se ha abordado directamente el estudio de las RAM en los AM, pareció conveniente estudiar la población de la Unidad Geriátrica Aguda para poder detectar sospechas de RAM, variables asociadas en su aparición y la factibilidad de herramientas predictivas cuya aplicabilidad se desconoce.

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la frecuencia y características de las RAM en pacientes AM de la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

ESPECÍFICOS:

- Caracterizar e identificar los medicamentos implicados en el desarrollo de las RAM detectadas.
- Determinar la causalidad de las sospechas de RAM a través del Algoritmo de Naranjo, producción y severidad de las RAM detectadas.
- Comparar los resultados obtenidos utilizando GerontoNET.
- Caracterizar las RAM detectadas por sistemas afectados.
- Medir la carga anticolinérgica en el tratamiento de los pacientes.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio, población y duración

A través de un estudio de seguimiento prospectivo y observacional, fueron registradas las sospechas de RAM detectadas en los pacientes adultos mayores hospitalizados en la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA) del HCUCH durante un período de seis meses de Lunes a Viernes.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 65 años o más edad.
- Ambos sexos.
- Cuyo médico tratante sea Geriatra.
- Hospitalizados en la UGA durante el período de seguimiento y que permanezcan por un lapso superior a 24 horas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que ingresen por cuidados paliativos de una enfermedad terminal a la UGA.

Una **RAM** fue definida como “una respuesta nociva y no intencionada, que tiene lugar cuando se administra un fármaco en dosis utilizadas normalmente

en seres humanos con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica” [8,9].

La causalidad de la relación entre el medicamento sospechoso y la RAM, fue evaluada basándose en el puntaje del Algoritmo de Naranjo et al. **Ficha1 (Anexo 1)**. Las RAM fueron clasificadas como probadas (puntaje ≥ 9), probable (5-8 puntos) y posible (1-4 puntos) [11].

La severidad de las RAM fue definida como leve, moderada, grave y letal. Leve fue entendida como aquella que no necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización, la moderada requiere cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento. La reacción grave constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico. Finalmente, la reacción letal contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente [14].

El mecanismo de las RAM se definió Tipo A (dosis dependiente) o B (dosis independiente), según la clasificación de Rawlins y Thompson [12].

Los pacientes fueron definidos con riesgo alto de RAM (puntaje ≥ 8 en el GerontoNET), medio (puntaje 6 a 7) y bajo (puntaje de 0 a 5).

Los diagnósticos clínicos utilizados en el estudio, se definieron acorde a los criterios del equipo médico de la UGA. Sin embargo, la enfermedad renal se

entendió cuando el paciente presentaba una velocidad de filtración glomerular menor a 60 mL/min según las estimaciones de Cockcroft-Gault, aMDRD (*Abbreviated Modified Diet Renal Disease*) y MDR7.

Por otra parte, los valores mayores a dos veces el límite superior del valor normal de las transaminasas hepáticas o un diagnóstico clínico de patología hepática establecido por el equipo médico definieron enfermedad hepática [34].

Los antecedentes de RAM se definieron como cualquier RAM ocurrida en el pasado.

Protocolo

En todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se realizó seguimiento diario en la UGA, considerando evolución clínica, farmacoterapia indicada y administrada.

Con la información al ingreso de los pacientes, se determinó el puntaje del GerontoNET y su respectiva clasificación. Para ello, se consideraron los exámenes de laboratorio coincidentes con el día de ingreso o hasta aproximadamente \pm 5 días de esa fecha. Los pacientes que no contaban con perfil hepático y sin diagnóstico clínico de alguna enfermedad asociada, se les asignó un puntaje cero en dicha variable. **Ficha 2 (anexo 2).**

Frente a cualquier evento clínico considerado sospecha de RAM por el equipo médico y farmacéutico, se recolectó información sobre el (los) posible(s) medicamento(s) implicado(s), evaluándose causalidad, severidad y mecanismo de las RAM.

En el análisis de los casos de existencia de sospecha de RAM, se trabajó conjunto a un geriatra de la UGA, con la finalidad de esclarecer y atribuir la causalidad del evento al medicamento o a las condiciones clínicas del paciente.

El resultado de cada RAM detectada fue comparado con la categorización del paciente obtenida según la escala predictiva de reacciones adversas a medicamentos GerontoNET.

Los medicamentos sospechosos de RAM, se clasificaron según los códigos ATC ^[35].

Finalmente, se midió la carga anticolinérgica, con la escala ARS, al principio, durante y al final de la hospitalización. Considerando los fármacos administrados en el primer día de hospitalización (inicio), día intermedio (durante) y último día en la UGA.

La carga anticolinérgica de cada paciente se calculó como la sumatoria del puntaje asignado a cada medicamento (1,2 o 3) según la escala ARS, en cada período correspondiente de hospitalización. **Ficha 3 (anexo 3).**

Recolección de datos

La información del paciente se obtuvo a través de la ficha clínica electrónica TiCares®, disponible en el hospital y de las visitas o rondas médicas. Lo anterior, se registró diariamente en la ficha farmacéutica, especialmente diseñada para el estudio y que consideraba los diagnósticos, exámenes de laboratorio, signos vitales, evolución clínica, farmacoterapia prescrita y administrada. Además de otras variables como deposiciones, orina, administración de insulina, entre otros. **Ficha 4 (anexo 4).**

Los antecedentes de RAM, fueron extraídos directamente del paciente (en ausencia de delirium o deterioro cognitivo) y/o con su familiar o cuidador.

El puntaje del GerontoNET y los medicamentos con carga anticolinérgica de cada paciente fueron registrados en una ficha diseñada para el estudio. **Ficha 2 (anexo 2).**

Plan de análisis

La información obtenida de los pacientes, fue recopilada y codificada en Microsoft Office Excel 2010, para después ser analizadas mediante estadísticas descriptivas y comparativas utilizando el programa STATA®, considerándose intervalos de confianza de un 95 % y una significación estadística para los test de un 5% con dos colas.

RESULTADOS

Caracterización de los pacientes

Los datos fueron obtenidos de 83 pacientes seleccionados en el estudio, correspondieron en su mayoría 48 (57,8%) al sexo femenino, con una edad promedio de $82,9 \pm 7,7$ (65 a 97) años, y el tiempo de hospitalización promedio en el HCUCH fue de $17,1 \pm 12,0$ días. Como se observa en la Tabla 1, la unidad médica de origen de traslado más frecuente de los pacientes de la UGA correspondió a medicina interna (47%). La presencia de 5 o más medicamentos del tratamiento farmacológico, destaca en el 92,7 % de los pacientes al inicio de la hospitalización y .4 o más comorbilidades en el 80,7 % , siendo la más frecuente hipertensión arterial 73 %. Estas últimas características se exponen con detalle en la Tabla 5 en las variables del GerontoNET.

Tabla 1. Resumen de caracterización de pacientes adultos mayores hospitalizados seleccionados en el estudio (n=83)

Características	N (%)	$\bar{X} \pm D.E$
Sexo		
Masculino	36 (43,4)	
Femenino	47 (56,6)	
Edad		$82,9 \pm 7,7$
Unidad médica de origen de traslado		
Medicina interna	39 (47,0)	
Cirugía	7 (8,4)	
Nefrología	7 (8,4)	
Servicio de Urgencia	6 (7,2)	
Cirugía	7 (8,4)	
Otros	17(20,6)	

Comorbilidades	
Totales	467
Pacientes con 4 o más	67 (80,7)
Hipertensión arterial	61 (73,5)
Diabetes Mellitus	32 (38,6)
Desnutrición	23 (27,7)
Insuficiencia Cardíaca	16 (19,3)
Otras	335
Falla renal	
CG	50 (60,2)
MDRD7	31 (37,3)
MDRD	25 (30,1)
Días de hospitalización	
HCUCH	17,1±12,1
UGA	9,6±7,3

\bar{X} = promedio; D.E.= desviación estándar; N^o= número

Caracterización de las RAM

El número total de sospechas de RAM detectadas fueron 14, experimentadas en 12 pacientes, durante la hospitalización, siendo categorizadas el 92,9 % como probable y el 7,14 %, como posible, basado en el Algoritmo de Naranjo et al ^[11] . En 11 de estos pacientes se identificó una RAM y, en uno de ellos 3 RAM, fueron caracterizadas por mecanismos dosis dependientes tipo A en 78,6 % de los casos. El 21,4 % de las RAM fueron severas, 64,3 % moderadas y el 14,3 % leves.

Las RAM más frecuentes fueron constipación (n=3) asociado a analgésicos opiodes, daño colestásico (n=3) y nefrotoxicidad (n=2) secundario a antibióticos (Anexo 5). Además, esta última corresponde al episodio de mayor severidad junto al de hematoma y sangrado (n=1). En la Tabla 2, se exponen las medidas de tratamiento más comunes que fueron suspender el

medicamento sospechoso y administrar un fármaco, cada una con 4 de los casos de las RAM totales detectadas. La recuperación de las RAM al egreso se dio en un 35,7 %.

En un paciente el resultado clínico se clasificó como “No definido”, puesto que, no se realizaron intervenciones directas en su tratamiento, sólo sugerencias a su médico tratante en la hoja de egreso, desconociendo el estado final de su situación.

Tabla 2. Caracterización de las RAM, según causalidad, mecanismo, gravedad, tratamiento y resultado clínico. (n=14)

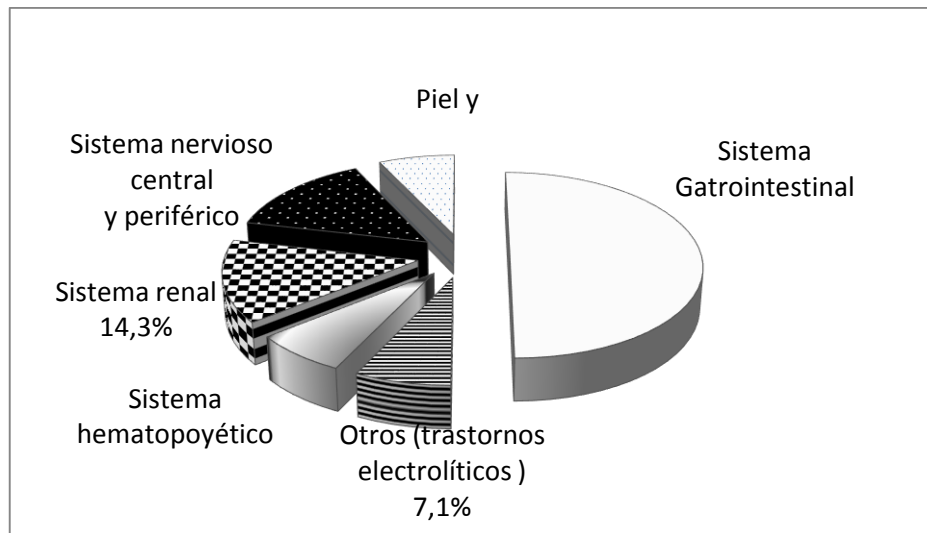
	Características	Número de RAM (n=14)
Causalidad de la sospecha de RAM	Posible	1
	Probable	13
	Probada	0
Mecanismo	Dosis dependiente	11
	Dosis independiente	3
Gravedad	Leve	2
	Moderada	9
	Severa	3
Tratamiento	Administración de un fármaco	4
	Suspensión del medicamento	4
	Disminución dosis	2
	Suspensión y cambio en el tratamiento por otro fármaco	1

	Administración de un fármaco y cambio en el tratamiento por otro	1
	Ninguno	2
Resultado	En evolución	8
	Recuperado	5
	Fatal	0
	No definido	1
	RAM totales	14

RAM: Reacción Adversa a Medicamento. N: Número de RAM.

Los sistemas más afectados por las RAM de los pacientes, correspondieron al gastrointestinal en un 50 % de los casos, seguido por el sistema renal (14,3 %) y nervioso central y periférico (14,3%). Lo anterior, se observa en la figura 1.

Figura 1: Sistemas afectados por las RAM durante la hospitalización. (n=14)



N= número de sospecha de RAM:

Medicamentos involucrados en las RAM

Los medicamentos más frecuentemente involucrados en las RAM fueron ceftriaxona (21,4 %), vancomicina (14,3%) y morfina (14,3%) y se presentaron en 6 de las 7 mujeres que experimentaron RAM en la UGA, como se indica en la tabla 3. Según la clasificación ATC, se observó que aquellos medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso y los antiinfecciosos para uso sistémico, fueron los más implicados en el desarrollo de las RAM como se indica en la Tabla 4.

Tabla 3: Resumen de medicamentos más frecuentes involucrados en las RAM según sexo (N=12).

Fármaco implicado en sospecha de RAM	Sexo Femenino (n=7)	Sexo Masculino (n=5)
Ceftriaxona	3	0
Morfina	2	0
Vancomicina	1	1
Otros	1	4
Total	7	1

N: Número de pacientes con sospecha de RAM.

Tabla 4: Medicamentos involucrados en las RAM según clasificación ATC (n= 16)

Clasificación ATC			Medicamento
Sistema	Grupo	Código	Cantidad
Sistema digestivo y Metabolismo A	Antidiarreicos, antiinflamatorios y antiinfecciosos intestinales	A07	1
Sangre y órganos hematopoyéticos B	Agentes antitrombóticos	B01	1
Sistema Cardiovascular C	Agentes que actúan sobre sistema renina angiotensina	C9	2
	Agentes que reducen lípidos séricos	C10	1
	Total sistema C		3
Antiinfecciosos en general para uso sistémico J	Antibacterianos para uso sistémico	J01	5
Sistema nervioso N	Analgésicos	N02	4
	Antiparkinsonianos	N04	2
	Total sistema N		6
Total			16

ATC. Anatómica, terapéutica y química. N: Número de medicamentos involucrados en sospechas de RAM.

Predicciones de las RAM según GerontoNET

El GerontoNET categoriza el riesgo de los pacientes, con respecto a ciertas variables que se detallan en la Tabla 5. En base a estas, también se compararon los pacientes que presentaron RAM, con aquellos que no la experimentaron. De estos grupos, se encontró que no existen diferencias significativas en edad, sexo, falla renal (con las distintas fórmulas de estimación), insuficiencia cardíaca, antecedentes de RAM, número de comorbilidades y de medicamentos (exceptuando enfermedad hepática donde no fue evaluable).

Tabla 5. Variables Predictivas de las RAM según gerontoNET (n=83)

Variable	RAM (n=12)	SIN RAM (n=71)	p-Value
Edad			>0,005
65-74	3 (25,0)	11(15,5)	>0,005
75-84	4 (16,7)	24(33,8)	>0,005
≥ 85	5 (41,2)	36(50,7)	>0,005
≥ 4 comorbilidades	11(91,7)	56 (78,9)	>0,005
Falla renal			
CG	5 (41,2)	45 (62,5)	>0,005
MDRD	1 (8,3)	24 (33,3)	>0,005
MDRD7	2 (16,7)	29(40,8)	>0,005
Insuficiencia cardíaca	2 (16,7)	14 (19,4)	>0,005

	1 (8,3)	0 (0,0)	Sin determinar
Enf. Hepática			
N° de medicamentos			
<5	1 (8,3)	5(7,0)	>0,005
5-7	7 (58,3)	34 (47,2)	>0,005
≥8	4 (33,3)	32(43,1)	>0,005
RAM previo	2 (16,7)	11(15,3)	>0,005

CG: Cockroft Gault. RAM: Reacción adversa a medicamento. MDRD: *Modified Diet Renal Disease*

N: Número de pacientes.

En el análisis, se integró la carga anticolinérgica en la hospitalización, otro parámetro que no pertenece a la escala predictiva del gerontoNET. Para ello, se midió la carga anticolinérgica del tratamiento de todos los pacientes, al inicio, durante y final de la hospitalización, donde el único período en que se encontró significancia estadística asociada al riesgo de RAM ($p < 0,005$) fue al inicio de la estancia hospitalaria, como se expone en la tabla 5.

Tabla 6. Comparación de la carga anticolinérgica entre los pacientes con y sin RAM, al inicio de la hospitalización (n=83)

Puntaje de carga ACh	RAM(n=12)	SIN RAM(n=71)	p-Value
0	4 (33,3)	39 (54,9)	< 0,005
1	2 (16,7)	24 (33,8)	
≥2	6 (50,0)	8 (11,3)	

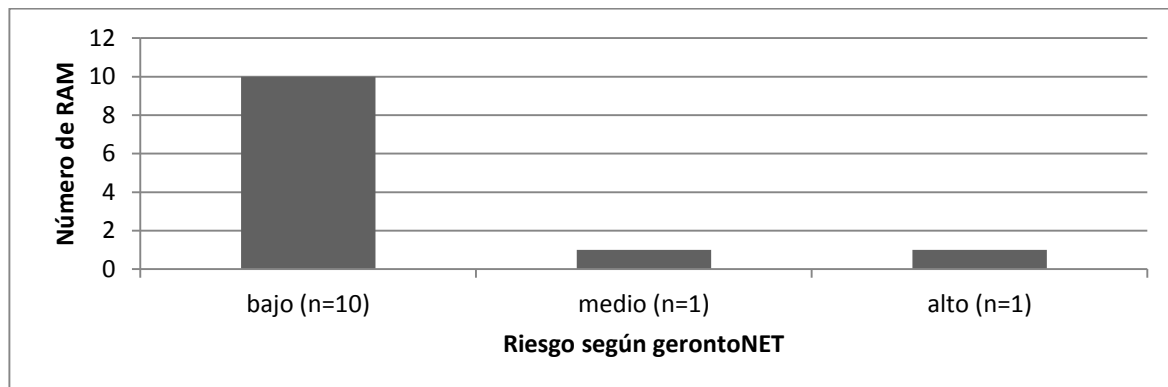
RAM: Reacción Adversa a Medicamento. N: Número de pacientes.

Como se expuso en la Tabla 5, las variables que contribuyeron con mayor frecuencia al puntaje del GerontoNET, en el grupo de pacientes que

presentaron RAM, fueron el número de comorbilidades (91,7%), polifarmacia (91,6%) y la presencia de falla renal (66,7%).

De los 12 pacientes que experimentaron RAM, 10 tuvieron puntaje del GerontoNET con riesgo bajo y presentaron 10 de las RAM totales. Sólo un paciente de riesgo alto padeció una RAM. Lo anterior, se expone en la figura 2.

Figura 2: Predicción del GerontoNET en pacientes con sospecha de RAM. (n=12)



n: Número de pacientes con sospecha de RAM.

Fármacos con riesgo anticolinérgicos prescritos en el periodo de hospitalización.

En la tabla 7, se exponen los fármacos con riesgo anticolinérgico indicados de los pacientes, en el periodo de hospitalización. El número de medicamentos con riesgo anticolinérgico prescritos variaron de 43 al inicio, 36

durante a 37 al final de la hospitalización. En su mayoría categorizados con 1 del total de 3 puntos de carga anticolinérgica según la escala ARS.

Tabla 7. Número de medicamentos indicados con riesgo anticolinérgico según su puntaje en la escala ARS

Puntaje del fármaco según ARS	Fármacos ach al inicio	Fármacos ach Durante	Fármacos ach al Final
1	40 (93,0%)	36 (100 %)	37 (100%)
2	2 (4,7 %)	0	0
3	1 (2,3%)	0	0
Total	43	36	37

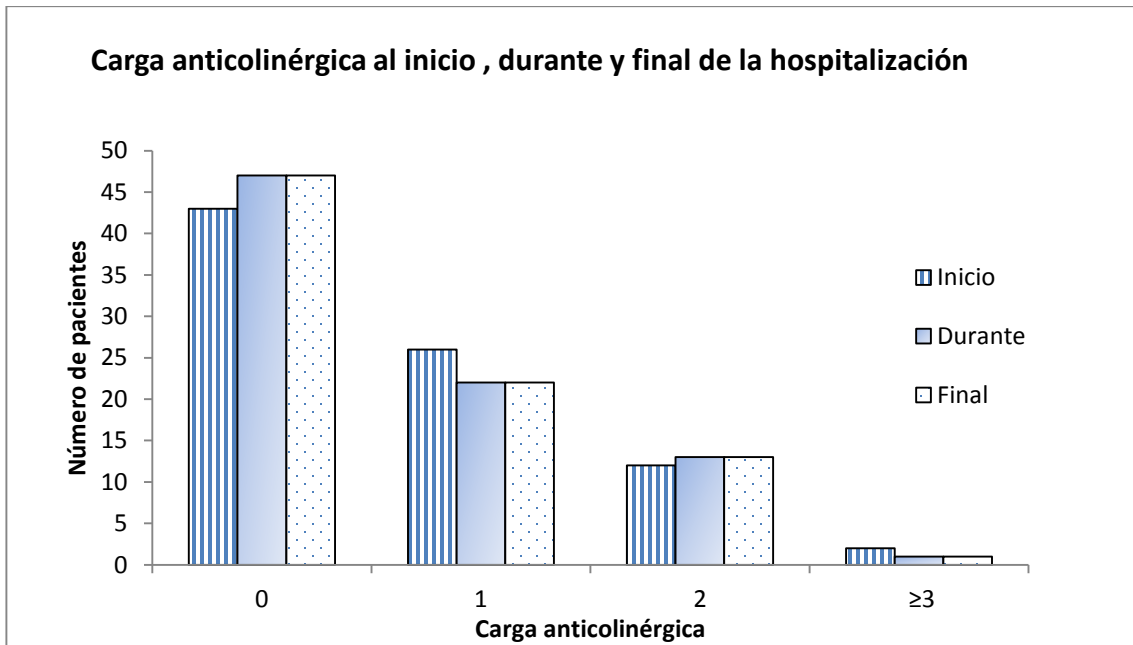
ACh: Anticolinérgico. ARS: *Anticholinergic Risk Scale*.

Los medicamentos con mayor número de indicaciones de riesgo anticolinérgico, correspondieron a quetiapina y trazodona, en todo el período hospitalario (anexo 6).

Medición de la carga anticolinérgica de los pacientes en el periodo de hospitalización.

En la Figura 3, se detalla la variación de la carga anticolinérgica en el periodo hospitalario, siendo al inicio de cero, en el 51,8 % de los pacientes, luego en el 56,6 % durante y al final de la hospitalización. Aquellos pacientes con carga de riesgo mayor o igual a 3 se dieron con menor frecuencia, en un 2,4% al inicio, disminuyendo a 1,2 % durante y al final de la estadía hospitalaria.

Figura 3. Carga anticolinérgica de los pacientes según escala ARS.



DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio establecen, en primera instancia, que el 14,5 % de los pacientes adultos mayores de la UGA experimentaron alguna RAM durante la hospitalización, donde la carga anticolinérgica al ingreso, destacó como el único factor de riesgo con significancia estadística para desarrollar alguna RAM. Por otra parte, la escala GerontoNET, no fue un predictor confiable, al clasificar de bajo riesgo a 10 de los 12 pacientes que tuvieron RAM.

La frecuencia de RAM encontrada (14,5 %) fue inferior a otros estudios y comparable al de validación del GerontoNET ^[4,23]. Sin embargo, en relación a los factores de riesgo asociados al desarrollo de RAM, donde sólo se halló la carga anticolinérgica al ingreso, los resultados distan bastante con otras publicaciones, que destacan diversas variables, como la polifarmacia, carga de comorbilidades, edad, medicamentos potencialmente inapropiados y falla renal. ^[4,23].

Las RAM tipo A, dosis dependiente, se experimentaron en la mayoría de los casos y es comparable a lo establecido en otros estudios ^[36]. Asimismo, en concordancia a otras investigaciones, pacientes de sexo femenino fueron más susceptibles de presentar RAM ^[37] y entre los medicamentos asociados a RAM en la UGA, correspondieron a los grupos de fármacos de mayor riesgo de

causarlas en los pacientes geriátricos, según la evidencia, entre ellos antibióticos y anticoagulantes [38].

Los medicamentos con mayor frecuencia de RAM en la UGA, fueron ceftriaxona, vancomicina y morfina. Con respecto a ellos, se aprecia una mayor evidencia de los mecanismos dosis dependientes causantes de la nefrotoxicidad de vancomicina [39] y molestias gastrointestinales de los opiáceos [40]. En contraste, el daño colestásico de la ceftriaxona, se da en raras oportunidades, siendo un mecanismo asociado con la idiosincrasia del paciente [41].

La carga anticolinérgica de los pacientes en todo el periodo hospitalario, predominó en ser de bajo riesgo (Puntaje ARS = 0) y con tendencia a la disminución de aquellas prescripciones de medicamentos anticolinérgicos presentes al comienzo de la estancia hospitalaria.

La frecuencia de RAM comparativamente menor a otras investigaciones [23], carga anticolinérgica de bajo riesgo y reducida confiabilidad del gerontoNET, como herramienta predictiva de RAM en estos pacientes, puede ser esperable en un contexto de modelo de trabajo multidisciplinario de la UGA correspondiente a una metodología *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA), en que se desarrolló el estudio. El equipo de la unidad, está entrenado para reducir los riesgos en el tratamiento de los pacientes adultos mayores y con ello, aminorar el número de casos pesquisables de RAM.

En el estudio en que se desarrolló el GerontoNET, no se esclarece un modelo de trabajo CGA y por consiguiente la utilidad en este tipo de equipos especializados. La metodología CGA constituye una evaluación integral de los problemas de salud, identificados en un paciente geriátrico, desde sus implicancias médicas, funcionales, psiquiátricas y sociales, por parte de un equipo multidisciplinario, con la finalidad de realizar un manejo apropiado. De esta manera, con la inclusión de un farmacéutico en el equipo, se pueden identificar y prevenir potenciales problemas relacionados a medicamentos, entre ellos las RAM [42,43].

Tanto el trabajo de un farmacéutico, como el modelo intervencional CGA, al mejorar la calidad de la prescripción y con ello, disminuir el riesgo de enfermedades relacionadas con medicamentos, ha demostrado ser efectiva en reducir la aparición de RAM en pacientes geriátricos, favoreciendo su detección y prevención, lo que fue confirmado según lo obtenido en UGA [44,45].

El seguimiento diario y el tratamiento intervencional de los problemas de salud de los pacientes, por parte del equipo, que contaba con un farmacéutico, podría favorecer también la detección oportuna de las sospechas de RAM que se puedan presentar. A diferencia, de otras unidades de salud, que por motivos de mayor volumen de atención, carga asistencial, entre otras, sea más complejo el estudio y análisis exhaustivo del tratamiento farmacológico de los pacientes.

En relación al análisis de las distintas ecuaciones utilizadas para estimar la función renal, no se estableció diferencias significativas entre ellas, como factor predictor de RAM en los pacientes del estudio. Sin embargo, la fórmula MDRD, fue la única más cercana pero sin lograr ser un factor significativo en la presencia de RAM ($p= 0,006$) que podría esclarecerse con un tamaño muestral mayor de pacientes.

La obtención del valor de creatinina sérica de los pacientes, necesaria para la estimación de la función renal, está afecta a diversas variabilidades. En primer lugar, de edad, género y masa muscular. En otro aspecto, la variación metodológica mediante la recolección de orina en 24 horas, en los pacientes AM, debido a la inexactitud en el tiempo de registro o la recolección incompleta de orina que se podría dar en pacientes con incontinencia. Además, la secreción tubular de la creatinina no permite un factor de corrección constante ^[51] y puede variar diariamente en una persona ^[46].

Por lo tanto, considerando los factores que afectan el valor de creatinina, se puede cuestionar si corresponde al indicador más representativo y apropiado para el cálculo de la estimación de función renal en AM, según las distintas ecuaciones, y categorizar por ende, el riesgo de RAM de un paciente, en base a un valor que puede variar diariamente como resultados de diversos factores.

El análisis de la medición de la carga anticolinérgica de los pacientes, estableció una tendencia a la disminución, desde el inicio de la hospitalización, tanto del puntaje ARS como del número de prescripciones con actividad anticolinérgica atribuible. Los valores de la carga anticolinérgica cero, en el 51,6 % de los pacientes (al ingreso hospitalario) según ARS, son comparables a otros estudios ^[47,48]. Sin embargo, esta reducción a la exposición de riesgo anticolinérgico, en los pacientes de la UGA , se dio en contexto intervencional multidisciplinario *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA).

El modelo CGA de la UGA, realizó la revisión al ingreso del tratamiento farmacológico de los pacientes adultos mayores, práctica que ha demostrado ser significativamente efectiva en reducir la exposición a medicamentos con actividad anticolinérgica mediante la suspensión del fármaco, reducción de dosis o cambio a otro de menor riesgo en la escala ARS ^[49] lo que podría implicar una menor probabilidad de presentar efectos adversos asociados a este tipo de medicamentos, como limitaciones en las funciones físicas y cognitivas ^[50]. Es por ello que el riesgo de RAM encontrado en el estudio sólo se asoció con la carga anticolinérgica al ingreso hospitalario, momento donde aún no está la intervención del modelo CGA en el tratamiento del paciente.

Las prescripciones anticolinérgicas de mayor número, quetiapina y trazodona correlacionan su utilización con la presencia de delirium en el 57,8% de los pacientes de la UGA. No obstante, podría existir subestimación o

sobreestimación del riesgo anticolinérgico, dependiendo de la escala utilizada. Por ejemplo, la escala ARS, para realizar el análisis, asigna 1 punto a quetiapina y la escala ACB 3 puntos.

En la actualidad, al no existir un consenso de los medicamentos anticolinérgicos, el nivel de riesgo asignado a ellos, las formas farmacéuticas incluidas, ni tampoco un *gold standar* para establecer un punto de comparación objetivo entre las escalas, se dificulta un análisis imparcial de este parámetro. Los listados no son intercambiables. Es por ello que puntajes y riesgos diferentes son otorgados a un mismo fármaco entre las distintas escalas anticolinérgicas, que podría explicarse en relación a la metodología aplicada para desarrollar cada una de las escalas ^[51].

Las limitaciones del estudio, se basan en parte, al tamaño de muestra de los pacientes incorporados, que al ser reducido, podría haber dificultado el análisis de significancia estadística, los resultados obtenidos y, por ende, las conclusiones que se puedan establecer. Se podría apreciar en algunas variables, como la falla renal con MDRD, cierta cercanía como factor significativo de RAM que pudo haber sido esclarecida con un mayor número de pacientes

La realización de un estudio de detección de RAM en la UGA, que cuenta con un equipo entrenado para reducirlas, de cierta forma puede dificultar la aparición de casos y la pesquisa de ellos, en el tiempo en que se realizó el

estudio (6 meses). Lo anterior, puede determinar que el período de seguimiento deba ser mayor que en otros servicios con modelos menos especializados para alcanzar un número de RAM que permita estudiar el desempeño del GerontoNET.

Un período de seguimiento más extenso y por ende, un mayor número de pacientes incorporados (mayor tamaño muestral) o el determinar un tamaño de muestra necesario para encontrar variables estadísticamente significativas pueden favorecer la potencia estadística y con ello, la capacidad y facilidad de detectar variables estadísticamente significativas que en el estudio realizado, en su mayoría, no lo fueron. Por lo tanto, no descarta que no exista una asociación entre las variables.

Por otra parte, las variables predictivas del GerontoNET, no fueron claramente definidas, en lo que respecta a enfermedad hepática, RAM previa y comorbilidades quedando así, sujetos a interpretaciones subjetivas de quiénes apliquen la escala e incluso a la información que pueda aportar el paciente. Por este motivo, se decidió trabajar comparativamente en base a las directrices del estudio de detección de RAM en AM que evaluó la utilidad del GerontoNET ^[23]

El desconocimiento con respecto al desarrollo del gerontoNET en un modelo CGA, puede afectar la representatividad de la muestra y su extrapolación a la práctica clínica de la UGA. La herramienta predictiva no tendría la misma utilidad en un grupo de pacientes, donde los profesionales

están entrenados y preparados para evitar RAM, en contraste a otro ambiente clínico que no cuentan con diversos especialistas con dominio en los efectos adversos de los medicamentos en pacientes geriátricos.

La causalidad que define a una RAM como tal, se evalúa mediante el Algoritmo de Naranjo, que establece en una sus preguntas, la asignación del puntaje dependiendo si el evento clínico es atribuible al medicamento u otras condiciones del paciente. Por lo tanto, el disponer con un profesional médico con conocimiento en diagnóstico diferencial, es necesario en este punto, que a la vez afecta la definición de RAM [52].

La complejidad en determinar si efectivamente el paciente geriátrico experimentó una RAM, es inherente, como consecuencia de su naturaleza progresiva, declinación funcional, entre otros factores. Los ensayos clínicos a menudo excluyen a los AM, lo que limita el entendimiento de los riesgos en esta población, y podría llevar a una extrapolación o generalización errónea sobre el perfil de seguridad de un fármaco en cuestión.

La reducción y prevención de las RAM, es un aspecto importante en la seguridad de los tratamientos farmacológicos, en especial en los pacientes geriátricos, quienes están expuestos a un mayor riesgo de experimentarlas y debe seguir siendo el foco de estudio de futuras investigaciones. Sin embargo, la representatividad y claridad sobre las variables que definen los modelos predictivos es fundamental, al momento de su implementación.

El GerontoNET, es una herramienta desarrollada para identificar el riesgo de RAM de los pacientes geriátricos. Sin embargo, no fue confiable en predecir el 83 % (10 de los 12 pacientes) de los casos que se presentaron en la UGA, posiblemente al modelo CGA implementado, en contraste a otras unidades de salud donde podría haber demostrado mayor utilidad. Para ello, futuras investigaciones que no trabajen con CGA permitirían dilucidar estas diferencias.

Los resultados en relación a la frecuencia de RAM detectada en la UGA y carga anticolinérgica, pueden ser extrapolables a otras unidades médicas que trabajen con un equipo multidisciplinario que evalúe el tratamiento de los pacientes. Al ser una práctica que aminora y previene eventos adversos de medicamentos y por ende, cerciora la seguridad en la terapia farmacológica de los pacientes.

El reconocimiento de las variables que aumentan el riesgo de experimentar alguna RAM en la población, requieren tamaños muestrales con mayor número de pacientes que los utilizados en UGA o mayor permanencia en ella, que permitan esclarecer diferencias significativas. A pesar de ello, el estudio de la UGA estableció la carga de los fármacos anticolinérgicos perteneciente al grupo medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en el AM como una variable de riesgo que podría considerarse en una versión

actualizada del GerontoNET, u otra escala predictiva, además de las interacciones que se han asociado de una manera importante a las RAM ^[53].

Durante la espera del desarrollo de herramientas predictivas confiables y válidas, la continuidad en la utilización en la práctica diaria de los criterios de prescripción que minimicen el riesgo a la exposición de los MPI en los pacientes geriátricos, como los criterios de Beers o STOPP, es recomendado. También, otras medidas como la reconciliación de los tratamientos farmacológicos desde el domicilio al hospital, evitar la prescripción en cascada e interacciones, optimizar el uso de los fármacos conforme a la función renal y hepática, pueden contribuir a reducir las RAM.

La investigación en la UGA, ha permitido destacar la importancia del trabajo multidisciplinario, en la seguridad del tratamiento de los pacientes. Esta práctica correspondió a una herramienta de preventiva de RAM por sobre a lo que se obtuvo con el GerontoNET. Por lo tanto, su implementación debería masificarse, mientras se desarrollan escalas predictivas de mayor fiabilidad.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de RAM detectadas en la UGA, correspondió a un 14,5 % y fue comparativamente menor a otros estudios. Las características tanto de los pacientes como de los grupos terapéuticos implicados no distan de investigaciones anteriores. Esto puede ser esperable en contexto de un equipo especializado multidisciplinario entrenado en reducir riesgos en el tratamiento de pacientes.

Los medicamentos más frecuentemente involucrados en las RAM fueron ceftriaxona, vancomicina y morfina. Aquellos que actuaron en el sistema nervioso y los antiinfecciosos para uso sistémico, fueron los más implicados

Las sospechas de RAM detectadas en la UGA fueron 14, experimentadas en 12 pacientes, siendo en su mayoría categorizadas como probables (92.9%), según el Algoritmo de Naranjo et al, dosis dependientes tipo A (78,6%) y moderadas en el 64,3% de las RAM. Los casos graves que se presentaron fueron 3.

En relación a los sistemas más afectados por las RAM correspondieron al gastrointestinal en el 50 % de los casos, seguido por el renal, nervioso central y periférico.

El modelo predictivo de RAM, GerontoNET, no demostró una exactitud confiable, aplicabilidad y utilidad significativa, en el grupo de pacientes de la UGA.

La carga anticolinérgica al ingreso, destacó como el único factor de riesgo con significancia estadística para desarrollar alguna RAM

En la actualidad, ninguna de las herramientas predictivas ha sido validada y ha demostrado su impacto clínico, mediante mediciones objetivas en la reducción de las RAM, calidad de vida o disminución de los días-cama. Por lo tanto, mientras se realizan investigaciones que permitan mejorar los modelos predictivos, es importante continuar con prácticas clínicas diarias de optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes AM y la implementación de modelos multidisciplinarios como CGA, asegurando y reduciendo así la probabilidad de experimentar alguna RAM.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Olivares P, Salazar E. Impacto del Envejecimiento en Gasto en salud: Chile 2002-2020. Departamento de Estudio y Desarrollo. 2006.[en línea] <
http://www.supersalud.gob.cl/documentacion/569/articles-4021_recurso_1.pdf>
[Consulta Marzo 2014]
- [2] Vilá A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. Medicina Clínica; 2003;16: 613-618.
- [3] Lucas Huget, María. Reacciones Adversas a los Medicamentos en el Adulto Mayor. Revista Biomedicina; 2011;1: 6-14.
- [4] Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, et al. Development and Validation of a Score to asses Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years Or Older. Archives of Internal Medicine; 2010;13:1143-1148.
- [5] Petrovic C, Van Der Cammen T, Onder G. Adverse Drug Reactions in Older People: Detection and Prevention. Drugs & Aging ;2012;29:453-454.
- [6] Gómez Ayala, Adela. Paciente Anciano: Tratamiento Farmacoterapéutico a este segmento de la población. Revista de la Oficina de Farmacia;2007;11(26):70-76.
- [7] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP Taxonomy of medication errors, 1998. [en línea] <
<http://www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm>> [Consulta: Abril 2014]

- [8] Holloway K, Green T. Comités de Farmacoterapia, Guía Práctica. WHO : 20; 2004; 65.
- [9] WHO. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Informe Técnico Definitivo, 2009;147.
- [10] Kavitha Dhar. Adverse drug reaction monitoring pharmacovigilance. J Pharm Res Health Care. 2010 ;127–134.
- [11] Naranjo C, Busto U, Sellers E et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology.1981;2:239-245.
- [12] Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM. Ed. Textbook of adverse drug reactions. 4ta edición, Oxford University Press. 1991:16-38.
- [13] Edwards R, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-9
- [14] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria significantly increase the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Archives of Internal Medicine 2011;46: 72-83
- [15] Manesse C, Derkx FH, Ridder MA, Veld AJ, Van Del Cammen TJ. Contribution of Adverse Drug Reactions To Hospital Admission of Older Patients. Age and Ageing;2000:29:35-39.
- [16] Gray S, Sager M, Lestico M, et al. Adverse drug events in hospitalized elderly. Journals of Gerontology A Biological Sciences Medicine. 1998; 53: 59-

- [17] Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *British Medical Journal* 2004; 329: 15-9
- [18] Ray W, Griffin M, Shorr R. Adverse drug reactions and the elderly. *Health Affairs* 1990; 9: 114-22
- [19] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria significantly increases the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 1013–9.
- [20] Fialová D ,Onder G. Medication Errors in Elderly People: contributing factors and future perspectives. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 67(6): 641–645.
- [21] Lacasa C, Ayestarán A. Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farmacia Hospitalaria*. 2012;36(5):356-367.
- [22] Fernández L, Barón B, Vázquez B y cols. Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farmacia Hospitalaria* 2006;5(30):280-283.
- [23] O' Connor M, Gallagher P, Byrne S, et al. Adverse Drug Reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable?. *Age and ageing*. 2012; 41: 771-776.

- [24] Decreto Ley N° 3. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos farmacéuticos de Uso Humano. Diario Oficial de la República de Chile. Santiago, 25 de Junio 2011.
- [25] Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *British Journal Clinical Pharmacology* 2007; 63: 177–86
- [26] Lindley CM, Tully MP, Parasmorthy V et al. Inappropriate medications is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21: 294–300.
- [27] Klarin I, Wimo A, Fastbom J The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality. *Drugs Ageing* 2005; 22: 69–82.
- [28] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria significantly increases the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171: 1013–9.
- [29] Campbell N, Boustani M, Limbil T et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 225–233.
- [30] Tune LE. Anticholinergic effects of medications in elderly patients. *Journal Clinical of Psychiatry*. 2001;62:11–14.
- [31] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden.

Associations with serum anticholinergic activity. The journal of Clinical Pharmacology 2006; 46: 1481–1486.

[32] Rudolph J, Salow M, Angelini M, McGlinchey R. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. Archives of Internal Medicine, 2008; 5: 508-513.

[33] Boustani MA, Campbell NL, Munger S, Maidment I, Fox GC. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health 2008; 4: 311–320.

[34] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders Report of an International Consensus Meeting, Journal of Hepatology. 1990;11;272-6.

[35] WHO Collaborating Centre for Drug statistics Methodology. ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [En línea] [Visitado 9 de Diciembre del 2014]

[36] Bowman L, Carlstedt B, Hancock E, Black C. Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 1996;5:9–18

[37] Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, Schuler J. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2011; 49:577-86.

- [38] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*.1998;45:301–318.
- [39] Carreno J, Jaworski A, Kenney et al. Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin. *Journal of Infectious Disease*. 2013;2: 201-208.
- [40] Chau D, Walker V, Pai L, Lwin M. Opiates and elderly: Use and side effects. *Journal of Clinical Interventions in Aging*. 2008;3:273-278.
- [41] Kaur Ingerpal ,Jatinder Singh. Cholestatic hepatitis with intravenous ceftriaxone. *Indian Journal Pharmacology*. 2011;43:474-475.
- [42] Onder G, Lattanzio F, Battaglia , et al. The risk of adverse drug reactions in older patients: beyond drug metabolism. *Current Drug Metabolism* 2011;12:647-651.
- [43] Lampela P, Hartikainen S, Lavikainen P, et al. Effects of medication assement as part of a comprehensive geriatric assement on drug use a 1- year period: a population-based intervention study. *Drugs Aging* 2010;27: 507-521.
- [44] Schmader K, Hanlon J, Pieper C, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *American Journal of Medicine*. 2004; 116:394-401.
- [45] Van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacist' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.2004;13; 457-464.

- [46] Carrie B, Golbetz H, Michaels A, Myers B. Creatinine: an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *The American Journal of Medicine*. 1980; 69:177–182.
- [47] Reinhard M, Erlandsen E, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory investigation*. 2009;69:831-836.
- [48] Sian Tay H, Soiza R, Mangoni A. Minimizing anticholinergic drug prescribing in older hospitalized patients: a full audit cycle. *Therapeutic advances in Drug Safety*. 2014;5:121-128.
- [49] Kumpula E, Bell S, Soini H, Pitkala K. Anticholinergic Drug Use and Mortality Among Residents of Long Term Care Facilities: A prospective cohort Study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51:256-263.
- [50] Feinber Madeline. The Problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drug aging*. 1993;3:335-348
- [51] Lertxundi U, Domingo Echaburu S, Hernández R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13:17-21.
- [52] Altman D, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Statistics in Medicine Journal*. 2000; 19:453-473
- [53] Tulner L, Frankfort S, Gijzen G, et al. Drug–drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008; 25 : 343-55

ANEXOS

Anexo1. Algoritmo de Naranjo.

PREGUNTA		SI	NO	NO SE SABE
1	¿Hay informes concluyentes previos sobre esta reacción?	+1	0	0
2	¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento?	+2	-1	0
3	¿La reacción adversa mejoró cuando se suspendió el medicamento?	+1	0	0
4	¿Reapareció la Reacción adversa cuándo se administró el medicamento?	+2	-1	0
5	¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que pudieran por sí solas haber causado la reacción?	-1	+2	0
6	¿Reapareció la Reacción Adversa al Medicamento al administrar un placebo?	-1	+1	0
7	¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8	¿La reacción adversa fue más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9	¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0
10	¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0
Categoría		Puntaje		
Probada		≥ 9		
Probable		5-8		
Posible		1-4		

Anexo 2. Ficha de registro del puntaje GerontoNET para cada paciente.

Nombre paciente:
Rut:
Ingreso a UGA:
Egreso UGA:
Encargado:

Valor de tasa de filtración glomerular (al ingreso) Fecha:

Edad paciente:

Peso:

Creatinina sérica:

Nitrógeno ureico:

Albúmina sérica:

	Cockroft-Gault (mL/min)	MDRD	MRD7
	$\frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (CrS)} \times 0.85 \text{ (mujeres)}}$	$186 \times (\text{CrS})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer}).$	$170 \times (\text{Creatinina sérica})^{-0.999} \times (\text{edad})^{-0.176} \times (\text{Nitrógeno ureico})^{-0.170} \times (\text{albúmina sérica})^{0.318}$
Valor total			
Falla renal (<60mL/min)			

Puntaje de predicción de RAM según gerontoNET

Variable	Presencia de condición	Puntaje asignado	Puntaje paciente Con CG	Puntaje Paciente con MDRD	Puntaje Paciente MDRD7

≥4 condiciones de comorbilidad		1			
Falla al corazón		1			
Enfermedad al hígado		1			
N° de medicamentos					
≤ 5		0			
5-7		1			
≥8		4			
Antecedente previo de RAM		2			
Falla renal (<60mL/min)	MDRD__ MRD7__ CG__	1			
Total					

Riesgo RAM paciente/ MDR7 Bajo (0-5)___ Medio(6-7) ___ Alto (≥8)___

Riesgo RAM /C-G Bajo (0-5)___ Medio(6-7) ___ Alto (≥8)___

Riesgo RAM paciente/ MRDR Bajo (0-5)___ Medio(6-7) ___ Alto (≥8)___

***Asignar puntaje de enfermedad hepática cuando los valores de transaminasas sean superior a 2 veces de los valores normales o enfermedad hepática documentada. Fecha: _____**

Tipo de transaminasa	Valor transaminasa paciente	N° de veces elevada por sobre el valor normal
GOT o AST (17-59)		
GPT o ALT(9-52)		
Fosfatasa Alcalina (38-126)		
LDH (313-618)		
GGT (15-73/12-43)		

Presencia de RAM **Sí** _____ **No** _____

Anexo 3. Ficha de registro para cálculo carga anticolinérgica.

RIESGO ANTICOLINÉRGICO

Inicio hospitalización (fecha_____)		Durante hospitalización (fecha_____)		Final hospitalización (fecha_____)	
Medicamento	Puntaje	Medicamento	Puntaje	Medicamento	Puntaje

ASIGNACIÓN DE PUNTAJE DE CARGA ANTICOLINÉRGICA SEGÚN ESCALA ARS

3 puntos	2 puntos	1 puntos
Trifluoperazina hidrocloreuro	Tolterodina tartrato	carbidopa levodopa
Amitriptilina hidrocloreuro	Amantadina	Entecapone
Productos atropina	Baclofeno	Haloperidol
Benztropina mesilato	Cetirizina hidrocloreuro	Metocarbamol
Carisoprodol	Cimetidina	Mirtazapina
Clorfeniramina maleato	Clozapina	Paroxetina
Ciproheptadina hidrocloreuro	Ciclobenzaprina	Pramipexole
Difehindramina hidrocloreuro	Desipramina	Quetiapina Fumarato
Flufenazina hidrocloreuro -hidroxicina pamoato	Loperamida hidrocloreuro	Ranitidina hidrocloreuro
Productos Hiosciamina	Loratadina	Risperidona
Imipramina hidrocloreuro	Nortriptilina hidrocloreuro	Selegilina
Meclizina hidrocloreuro	Olanzapina	Trazodona hidrocloreuro
Oxibutinina cloruro	Procloperazina maleato	Ziprasidona hidrocloreuro
Perfenazina hidrocloreuro	pseudoefedrina	
Prometazina hidrocloreuro		
Tiotixeno Hidrocloreuro		
Tizanidina Hidrocloreuro		

Anexo 4. Ficha de recolección de datos pacientes.

Nombre Paciente				N° Ficha	
Sexo: 1.Masculino 2.Femenino		Edad		Fecha Nacimiento	
Talla	Peso	IMC	Servicio: 1.UGA 2.MI		Institucionalizado: 1.Si 2.No
Tabaco 1.Si 2.No 3.¿		Alcohol 1.Si 2.No 3.¿		Drogas 1.Si 2.No 3.¿	
Cuidador				Teléfono	
Previsión: 0.FONASA 1.FONASA A 2.FONASA B 3.FONASA C 4.FONASA D 5.ISAPRE 6.OTRO					
Barthel Basal		Barthel Ingreso		Barthel Alta	
Katz Basal		Katz Ingreso		Katz Alta	
Lawton Basal		Lawton Ingreso		Lawton Alta	
Fecha Ingreso Hosp.		Fecha Ingreso UGAMI		Fecha Egreso UGAMI	
Fecha Alta					
Días Hosp. UGAMI			Días Hospitalización		
Egreso: 1.Casa 2.Otro Hospital 3.Residencia 4.UPC 5.Otro Servicio 6.Muerte					
Alergias:			Escolaridad:		
Antecedentes Mórtilos					
<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Fractura	<input type="checkbox"/> Insuf. Venosa			
<input type="checkbox"/> Dislipidemia	<input type="checkbox"/> TVP	<input type="checkbox"/> EPOC			
<input type="checkbox"/> Cardiopatía Coronaria	<input type="checkbox"/> AVE	<input type="checkbox"/> Deficit Sensorial			
<input type="checkbox"/> Arritmia	<input type="checkbox"/> DM2	<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo			
<input type="checkbox"/> IC-CF	<input type="checkbox"/> Obesidad	<input type="checkbox"/> Cáncer			
<input type="checkbox"/> IRC	<input type="checkbox"/> Desnutrición				
<input type="checkbox"/> IRA	<input type="checkbox"/> Osteoporosis				
<input type="checkbox"/> IAM	<input type="checkbox"/> Reflujo	<input type="checkbox"/> Quirúrgicos			
<input type="checkbox"/> ITU a repetición	<input type="checkbox"/> Úlcera				
<input type="checkbox"/> Incontinencia	<input type="checkbox"/> Alzheimer				
<input type="checkbox"/> HPB	<input type="checkbox"/> Parkinson				
<input type="checkbox"/> Inmovilismo	<input type="checkbox"/> Demencia	<input type="checkbox"/> Otro			
<input type="checkbox"/> Artritis	<input type="checkbox"/> Depresión				
<input type="checkbox"/> Artrosis	<input type="checkbox"/> Insomnio				
Medicamentos previo Hospitalización		Dejar	Medicamentos al alta		Dejar
Ingreso :					
.....					
.....					

Farmacoterapia					1	2	3	4	5
Medicamentos	Dosis	Frec.	Via	d/m					
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
Esquema I.C.									
CBV Mejana /Fecha									
Sedico									
Dietico									
Pulso									
Frecuencia respiratoria									
Temperatura									
Saturación									
Oxígeno									
HGT									
Insulina Crystina									
Deposiciones									
Orina día									
Lab.	Fecha	Antes			Lab.	Fecha	Antes		
Na (137-145)					Proteínas Totales (6.3-8.2)				
K (3.5-5.1)					Albumina (2.5-5)				
Cl (95-107)					GGT (17-59)				
BUN (7-17)					GPT (9-52)				
Creatinina (0.7-1.2)					Fosfatasa Alcalina (25-125)				
GGT					LDH (213-615)				
Glicemia (74-110)					Bilirrubina directa (0-0.3)				
Calcio (8.4-10.2)					Bilirrubina total (0.2-1.2)				
Mg (1.7-2.3)					GGT (15-73/12-43)				
Ac. Ureico (2.5-5.5)					Eq. Rotemón				
Fosforo (2.5-7.5)					Rotemón (70-100)				
Enzimas (4.2-5.7/4.5-9)					INR (1)				
col(40-54/27-47)					TTPK (25-35)				

Anexo 5. Detalle por paciente de las RAM desarrolladas en la UGA.

Paciente	Medicamento sospechoso	Manifestación clínica	Causalidad	severidad	Mecanismo	Tratamiento	Resultado	Riesgo GerontoNET		
								CG	MDRD	MDRD7
88	Espronolactona	Hiperkalemia	Probable	Moderada	Tipo A	Sabutamol	En evolución	medio	medio	medio
75	Loperamida	Constipación	Probable	Moderada	Tipo A	Lactulosa	Recuperado	Bajo	Bajo	bajo
86	Vancomicina	Nefrotoxicidad	Probable	Grave	Tipo A	Suspensión del fármaco, hidratación IV	En evolución	bajo	bajo	Bajo
82	Morfina	Constipación	Probable	Moderada	Tipo A	Lactulosa	Recuperado			
	Morfina	Somnolencia	Probable	Leve	Tipo A	Sin tratamiento	Recuperado	Medio	bajo	bajo
	Atorvastatina, Acetaminofeno	Aumento transaminasas	Probable	Moderada	Tipo A	Suspensión del fármaco	Recuperado			
82	Acenocumarol	Hematoma y sangrado en extremidades	Probable	Grave	Tipo A	Suspensión y administración de otro fármaco (warfarina)	En evolución	Bajo	Bajo	Bajo
91	Buprenorfina	Constipación	Probable	Moderada	Tipo A	Lactulosa	En evolución	Bajo	Bajo	Bajo
96	Vancomicina	Nefrotoxicidad	Probable	Grave	Tipo A	Suspensión del fármaco, hidratación IV	En evolución	Bajo	Bajo	Bajo
76	Ceftriaxona	Daño colestásico	Probable	Moderada	Tipo B	Suspensión del fármaco	En evolución	Bajo	Bajo	Bajo
89	Ceftriaxona	Daño colestásico	Posible	Moderada	Tipo B	Disminución de dosis	Recuperado	Bajo	Bajo	Bajo
71	ceftriaxona	Daño colestásico	Probable	Moderada	Tipo B	Disminución de dosis	En evolución	Bajo	Bajo	Bajo
70	Enalapril	Rash cutáneo	Probable	Moderada	Tipo B	Desloratadina	En evolución	Alto	Alto	Alto
70	Levodopa/carbidopa/entecapone (Stalevo®)	Movimientos diskinesicos	Probable	Leve	Tipo A	Ninguno	Sin definir	Bajo	Bajo	Bajo
	Levodopa/Benserazida (Prolopa®)									

F: Femenino M: Masculino

Anexo 6. Medicamentos con riesgo anticolinérgico indicados al inicio, durante y final de la hospitalización según escala ARS.

Medicamento Ach según ARS	Indicaciones inicio		Indicaciones Durante		Indicaciones Final		Puntaje en escala ARS
	Número	%	Número	%	Número	%	
Quetiapina	18	41,2	10	27,8	8	21,6	1
Trazodona	10	23,3	11	30,6	12	32,4	1
Mirtazapina	4	9,4	6	16,7	6	16,2	1
Risperidona	4	9,4	5	13,9	8	21,6	1
Clorfenamina	1	2,3	0	0	0	0	3
Haloperidol	1	2,3	1	2,8	0	0	1
Entecapone	1	2,3	1	2,8	1	2,7	1
Pramiprexole	1	2,3	1	2,8	1	2,7	1
Carbidopa/levodopa	1	2,3	1	2,8	1	2,7	1
Loperamida	1	2,3	0	2,8	0	0	2
Olanzapina	1	2,3	0	2,8	0	0	2
Total	43	100	36	100	37	100	

Ach: anticolinérgico.

ARS: Anticholinergic Risk Scale

