



UNIVERSIDAD DE CHILE

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

**EVALUACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN ADULTOS  
MAYORES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE UN  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO.**

Memoria en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar el Título profesional  
de Químico Farmacéutico.

**RICARDO ARNOLDO BRAVO GUERRERO**

Profesor Patrocinante:

Dra. Elena Vega

Directores:

QF. Tamara Sandoval

Dra. Elena Vega

Santiago de Chile, 2016

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero que todo, hay que agradecer a quienes nos dieron la vida, y que gracias ellos estamos donde estamos, valga la redundancia. Gracias a mis padres, en especial a mi madre Gabriela, quien siempre ha estado ahí para ayudarme, aconsejarme y sobretodo apoyarme. A mi hermana Laura quien siempre me motivo a dar lo mejor de mí y ser el mejor siempre, gracias a ella logre entrar a la universidad y eso es algo que nunca se olvida.

A mis amigos (as) con quienes nos fuimos formando en esta etapa que finaliza, Alejandra, Macarena, Patricia, Belén, gracias por todo el apoyo, los consejos, los momentos de estudio, de enojo, de felicidad y un sinfín de anécdotas. Gracias a las internas del Servicio de Medicina Interna Yanira y Mabel, su apoyo y el estar juntos en todo momento en esta última etapa, es algo que siempre estará presente en mi corazón.

Gracias a la profesora Elena Vega y a la Químico Farmacéutico Tamara Sandoval, por toda su entrega, apoyo, ayuda, paciencia, sobretodo paciencia en estos meses. Al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, y al Servicio de Medicina Interna por brindarme el espacio para realizar este trabajo.

Gracias a mi pareja, quien llego al final de esta larga etapa, pero su apoyo y paciencia fueron fundamentales y finalmente gracias a esta vida que todos vivimos por darme la satisfacción y oportunidad de ser un profesional de la salud.

## TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	II
TABLA DE CONTENIDOS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	VII
ÍNDICE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	7
Objetivo General:.....	7
Objetivos Específicos: .....	7
METODOLOGÍA.....	8
Tipo de estudio.....	8
Selección de la muestra.....	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Recolección de información:.....	9
Diseño del estudio:.....	9
Recopilación de datos:.....	10

Análisis de datos: .....	10
a) Incidencia de las RAMs.....	10
b) Gravedad de las sospechas de RAM.....	11
c) Naturaleza de las sospechas de RAM:.....	11
d) Evaluación de causalidad de las sospechas de RAM: .....	12
e) Evaluación de la preventabilidad de los EAM .....	15
f) Evaluación del riesgo de presentar una RAM .....	18
Registro de la información:.....	20
RESULTADOS.....	21
1.Características sociodemográficas y mórbidas de la población en estudio.	22
2.Caracterización de las sospechas de RAM .....	24
a) Incidencia de las RAMs.....	24
b) Frecuencia de sospechas de RAM .....	24
c) Clasificación de sospechas de RAM según gravedad.....	26
d) Clasificación de las sospechas de RAM según su naturaleza.....	26
e) Causalidad de las sospechas de RAM .....	27
f) Preventabilidad de las sospechas de RAM .....	27
g) Riesgo de presentar una RAM .....	28
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES .....	41

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS .....	47
ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	47
ANEXO 2: NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM) .....	49

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

<b>TABLA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Tabla 1:</b> Descripción de los criterios de gravedad de las RAMs.	11
<b>Tabla 2:</b> Descripción de los tipos de RAMs según su naturaleza	12
<b>Tabla 3:</b> Algoritmo de Naranjo	13
<b>Tabla 4:</b> Escala de preventabilidad de un evento adverso a medicamentos	16
<b>Tabla 5:</b> Escala GerontoNet: parámetros considerados para su aplicación	19
<b>Tabla 6:</b> Distribución de los 163 pacientes estudiados según sus características sociodemográficas y mórbidas	23, 24
<b>Tabla 7:</b> Distribución de las sospechas de RAM según frecuencia en los 163 pacientes del estudio.	25
<b>Tabla 8:</b> Distribución de las variables evaluadas en la escala GerontoNet durante el periodo de estudio al momento del ingreso, durante la hospitalización y al alta hospitalaria de los pacientes	29
<b>Tabla 9:</b> Análisis de sensibilidad y especificidad de la escala GerontoNet	31
<b>GRÁFICO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Gráfico 1:</b> Distribución de las sospechas de RAM según criterios de gravedad.	26
<b>Gráfico 2:</b> Distribución de las sospechas de RAM según su naturaleza	27
<b>Gráfico 3:</b> Preventabilidad en las 40 sospechas de RAM pesquisadas en los pacientes hospitalizados del estudio	28
<b>Gráfico 4:</b> Aplicación de escala GerontoNet en pacientes del estudio al ingreso (n=163) y alta hospitalaria (n=163)	30
<b>Gráfico 5:</b> Distribución de RAM según puntaje en la escala GerontoNet	30

## ÍNDICE FIGURAS

<b>FIGURA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1:</b> Flujograma de trabajo de la metodología	20
<b>Figura 2:</b> Distribución de pacientes estudiados según sospecha de RAM y sexo durante el tiempo del estudio.	21



## RESUMEN

Introducción: A lo largo del siglo pasado se ha comprobado la necesidad de establecer distintos sistemas de Farmacovigilancia (FV), sobre todo en los pacientes Adultos Mayores (AM), cuyas características los hacen más propensos a sufrir algún Evento Adverso al Medicamento (EAM). Diversos estudios han confirmado que los pacientes que sufren RAM durante la hospitalización, están más días en el hospital que los pacientes que no las sufren.

Objetivo: Determinar la incidencia de EAM en AM hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna (SMI) de un hospital de alta complejidad.

Método: Estudio retrospectivo observacional en el periodo abril-agosto 2015 y prospectivo observacional en el periodo septiembre 2015 – enero 2016 en adultos de 60 o más años, hospitalizados en el SMI por más de 48 horas. Los criterios de exclusión fueron pacientes sin autonomía cognitiva en que no fue posible contactar cuidador.

Las RAMs se clasificaron según su gravedad, naturaleza, causalidad, preventabilidad y se determinó el riesgo de cada paciente de padecer una RAM. La causalidad se evaluó a través del algoritmo de Naranjo, la preventabilidad se clasificó según la escala de preventabilidad de Olivier et al. Y se utilizó la

herramienta de predicción de RAM GerontoNet para determinar el riesgo de tener una RAM.

Resultados: Un total de 163 AM fueron estudiados, con edad promedio de  $72,0 \pm 10,0$  años y principalmente mujeres (56,4%). El promedio de días de hospitalización de los pacientes fue de  $6,0 \pm 4,0$  días. El 24,5% de los pacientes presentó al menos una RAM, de las cuales el 47,0% fue leve, un 57,0% tipo A, el 60,0% de las RAMs era probable y un 38,0% inevitable. De los pacientes que obtuvieron un puntaje entre 4-5 pts en la escala GerontoNet, el 37,5% presentó RAM.

Los pacientes que presentaron RAM estuvieron, en promedio,  $7,9 \pm 4,7$  días de hospitalización, mientras que los pacientes sin RAM que presentaron un promedio de  $5,7 \pm 4,1$  días de estadía hospitalaria ( $p = 0,01$ ).

Conclusiones: El 24,5% de los pacientes del estudio presentó al menos una RAM, manifestándose un problema sobre la detección y prevención de las mismas, sobre todo en los AM quienes son los más propensos a padecer estos problemas de salud. Los pacientes que presentaron una RAM permanecieron más días en el hospital que aquellos que no presentaron RAM.

## ABSTRACT

Introduction: Throughout the last century, the need to establish different systems of Pharmacovigilance (PV) has been proven, mainly among Older Adults (OA) patients, whose characteristics make them more likely to suffer an Adverse Drug Event (ADE). Several studies have confirmed that the patients who suffer an ADR during hospitalization, stay in the hospital for more days than those who don't.

Objective: Determine the incidence of ADE in EA hospitalized in the Department of Internal Medicine (DIM) of a tertiary care hospital.

Methodology: Retrospective observational study in the period from April to August 2015 and prospective observational in the period from September 2015 to January 2016 in adults between the ages of 60 years old and more, hospitalized in the DIM for more than 48 hours. The deferral criteria were patients without cognitive autonomy wherewith there was no possibility to contact a caregiver.

The ADR were classified according to their severity, nature, causality and preventability. The risk of suffering an ADR was determined for each and every patient. The causality was evaluated through the Naranjo algorithm. The preventability was classified according to the Olivier et al. Preventability Scale and

finally, the Gerontonet ADR Risk Score was used to determine the risk of suffering an ADR.

Results: A total of 163 EA were observed, with an average age of 72,0 years old  $\pm$  10,0 years old, who were mainly women (56,4%). The average number of days of hospitalization was 6,0  $\pm$  4,0. A 24,5% of the patients of the study suffered at least one ADR, of which a 47,0% were minor, a 57,0% were Type A, a 60,0% of the ADRs were probable and a 38,0% were inevitable. Amongst the patients who scored between 4 and 5 points in the GerontoNet ADR Risk Score, a 37,5% showed an ADR.

The patients who suffered an ADR were hospitalized for an average of 7,9  $\pm$  4,7 days, whereas the patients that did not suffer an ADR, who were hospitalized for an average of 5,7  $\pm$  4,1 days ( $p = 0,01$ ).

Findings: A 24,5% of the patients of the study suffered at least one ADR, which demonstrates a problem regarding the detection and prevention of the same, particularly among the OA who are more likely to have these health problems. The patients who suffered an ADR stayed in the hospital for more days than those who did not.

## INTRODUCCIÓN

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo numerosos medicamentos para el tratamiento de enfermedades, se trata de productos que son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo<sup>1</sup>.

La introducción de fármacos se ha acompañado de graves accidentes, como en 1937, en donde se comercializó un elixir de sulfanilamida con dietilenglicol que dió lugar a más de 100 muertes<sup>2</sup>. También, en Alemania ocurrió la epidemia de focomelia entre los hijos de madres a las cuales se les administró talidomida durante el embarazo a principio de los años sesenta<sup>3</sup>.

El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente<sup>4</sup>, como consecuencia, se modificaron legislaciones, para una correcta supervisión de la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, junto a la formación de comités de seguridad de medicamentos<sup>5</sup>.

Al momento de su comercialización, los medicamentos, dejan atrás el ámbito científico, seguro y de resguardo que tienen los ensayos clínicos<sup>7</sup>. Una vez comercializado, el medicamento empieza a ser usado por un número mayor de personas de características más diversas, por periodos largos de tratamiento

y siendo administrado junto a otros, aumentando así la posibilidad de observar eventos adversos infrecuentes<sup>6,8</sup>.

Un Evento Adverso a Medicamento (EAM) es cualquier incidencia perjudicial que pueda estar presente durante el tratamiento con un fármaco, pero no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento<sup>9</sup>. Es decir, un EAM ocurre mientras el paciente lo está tomando, pero no necesariamente será atribuible al mismo<sup>10</sup>.

Cuando se determina que el tratamiento farmacológico es responsable de un EAM, existen dos posibilidades, una es que sea un Efecto Adverso (EA), los cuales son usualmente detectados por exámenes de laboratorio y la otra es que sea una Reacción Adversa al Medicamento (RAM) que es la manifestación clínica (signos y/o síntomas) de los EAM<sup>11,12</sup>.

RAM se define como la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica<sup>13</sup>.

Surge la necesidad de identificar, prevenir o reducir los EAM para incrementar la seguridad del paciente, lo que conlleva a tener en marcha un buen sistema organizado de Farmacovigilancia (FV)<sup>14</sup>. La FV es la ciencia y las

actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los EAM o cualquier otro problema relacionado con ellos.

En 1968 se inició el desarrollo de un sistema de reporte voluntario de RAMs, junto a la creación del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos<sup>16,17</sup>. Este sistema empezó con 10 centros en aquel año y se expandió a nivel mundial con una red de 123 países a enero de 2016<sup>18</sup>.

Existen principalmente dos métodos para la detección de las RAM, la FV pasiva y la activa, la primera es un método de recepción de casos espontáneos de RAM. La FV activa involucra una metodología destinada a detectar casos de RAM que puedan estar sucediendo a través del seguimiento exhaustivo<sup>19</sup>.

En 1985 Costa Rica inició un plan piloto de FV utilizando el método de notificación voluntaria de sospechas de RAMs. En Chile, en 1995 el Instituto de Salud Pública (ISP) creó el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF)<sup>21</sup>. En los últimos años, se ha consolidado el sistema de FV, a través de la difusión y capacitación permanente<sup>22</sup>.

Cuando se origina un EAM, es necesario establecer si tal evento es consecuencia de la enfermedad del paciente o del tratamiento que recibe<sup>23</sup>. La evaluación de la causalidad de los EAM surge como respuesta a tal necesidad<sup>24</sup>.

Una de las poblaciones más susceptibles a presentar RAMs son los adultos mayores (AM), debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que presentan, junto a una mayor prevalencia de comorbilidades, discapacidad y polifarmacia<sup>25,26</sup>. Alrededor del 80% de los pacientes mayores de 65 años de edad toma medicamentos<sup>27</sup>.

Las principales RAMs de los AM son causadas por opioides (delirium, caídas y constipación), seguidas de trastornos electrolíticos<sup>26,28</sup>, otro estudio indica que el 19,4% de las RAMs son vértigo, caídas y fracturas, mientras que un 8,9% es constipación<sup>29</sup>. En cuanto a los días de hospitalización, un estudio arrojó que los pacientes que presentan una RAM tienen una estancia más larga (6 a 17 días) comparado con aquellos que no la tuvieron (4 a 14 días) ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup>.

La gravedad de las RAMs es determinada a través de la evaluación del paciente con respecto a esta y su contexto, se ha estudiado que un 35% son leves, 47% moderadas, 18% graves<sup>25</sup>. Este mismo estudio determinó que, en cuanto a la naturaleza de la RAM, un 65% son tipo A y un 35% tipo B<sup>25</sup>.

Las principales RAMs en AM han sido clasificadas mayoritariamente según un estudio multicéntrico en, definitiva 3%, probable 76% y posible en un 20%<sup>25</sup>, mientras que otro estudio que realizó un monitorio de RAMs arrojó que son clasificadas en: definitiva >1%, probable en 5,4%, posible en 93,2% e incierta en un 0,3%<sup>27</sup>.



Una serie de algoritmos existen para ayudar en la determinación de la causalidad incluyendo algoritmo de los Jones<sup>32</sup>, el algoritmo de Naranjo<sup>33</sup>, el algoritmo de Yale<sup>32</sup>, etc. El algoritmo de Naranjo asigna la causalidad sobre la base de una lista de preguntas ponderadas, que examinan factores tales como la asociación temporal de la administración del fármaco y la aparición de eventos<sup>31</sup>. Entre sus ventajas se encuentra la buena reproducibilidad intra e inter-evaluador, es fácil de aplicar y puede usarse para diferentes tipos de RAM<sup>33</sup>.

La prevención de las RAMs mediante la identificación de los pacientes que poseen un alto riesgo de presentarlas es fundamental para mejorar el cuidado de estos pacientes<sup>30</sup>. Las RAMs son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la práctica hospitalaria<sup>34</sup>.

Varios estudios han determinado la preventabilidad de las RAMs en AM, mayoritariamente estas son evitables en un 51%<sup>25</sup>, definitivamente evitable en 68,1%<sup>26</sup>, seguidas de las RAMs total o parcialmente evitables en 49% de los casos<sup>25</sup> y las posiblemente evitable en 21,9%<sup>26</sup>. También existen estudios , donde se menciona que un 66% de las RAMs son definitivamente no prevenibles y solo un 25% son prevenibles<sup>35</sup>.

Existen varias formas de determinar la preventabilidad de las RAMs, de ahí sus variados porcentajes y la clasificación que se le da a cada una de ellas. También, algunas escalas son de difícil interpretación por parte del evaluador. La

escala francesa revalidada de preventabilidad de *Olivier et al,2005* es la más sencilla de utilizar, donde existe una ponderación de las clasificaciones de preventabilidad y cada ítem a evaluar está simplificado<sup>36</sup>.

A través de la identificación de los pacientes AM y sus características farmacológicas y sociodemográficas, se pueden determinar los factores de riesgo que presentan los AM en padecer una RAM<sup>37</sup>. La escala GerontoNet que predice el riesgo de tener una RAM, fue examinada para determinar su aplicabilidad clínica y su capacidad de predecir las RAM en pacientes AM hospitalizados<sup>38</sup>. La escala GerontoNet se basa en asignar una ponderación a cada factor riesgo que presenten los AM<sup>30</sup>. La ponderación va desde 0 puntos a 10 puntos. La literatura nos indica que el 28% de los pacientes con un puntaje mayor o igual a 8 puntos presentan al menos una RAM<sup>37</sup>.

Dado estos antecedentes se plantea el propósito de este estudio que es evaluar las sospechas de EAM detectadas en pacientes adultos mayores (AM) hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna (SMI) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH), para, así, tener información acerca de las características de los EAM en este grupo etario en la población chilena.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Evaluar la incidencia y las características de los EAM en AM hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna (SMI) de un hospital de alta complejidad.

### **Objetivos Específicos:**

- Caracterizar los tipos de EAM detectados según medicamento utilizado, gravedad y naturaleza.
- Evaluar la causalidad de los eventos adversos detectados.
- Analizar la preventabilidad de reacciones adversas a los medicamentos en pacientes adulto mayor hospitalizados.
- Categorizar pacientes AM, según el riesgo de presentar una RAM

## METODOLOGÍA

### **Tipo de estudio:**

El estudio llevado a cabo fue de tipo retrospectivo observacional, con el seguimiento de las fichas clínicas en el periodo entre abril y agosto del año 2015, y un estudio prospectivo observacional, con la realización de un seguimiento intensivo de los tratamientos farmacológicos de los AM hospitalizados en el SMI del HCUCH entre septiembre del año 2015 y enero del año 2016. El presente estudio está enmarcado en el proyecto FONIS del SMI del HCUCH.

### **Selección de la muestra:**

Los pacientes estudiados cumplieron los siguientes criterios de selección:

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes hospitalizados en el SMI del HCUCH.
- Pacientes  $\geq 60$  años de ambos sexos, con consentimiento informado firmado.
- Permanecer hospitalizados por un periodo mayor a 48 horas.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin autonomía cognitiva en que no fue posible contactar cuidador.

**Recolección de información:****Diseño del estudio:**

La selección de los pacientes fue realizada por un químico farmacéutico, quien evaluó la elegibilidad de estos para el estudio. Tres veces por semana (martes, miércoles y jueves), se revisaron las fichas clínicas de los AM ingresados al estudio.

Para identificar un posible EAM, se buscaron señales de alerta escritas en la ficha clínica de los pacientes, estas señales fueron cualquier palabra o frase que indicara la presencia de alguna anomalía causada por un medicamento, como por ejemplo (hipokalemia, rash cutáneo, constipación, ...posible reacción adversa a medicamento..., etc.). También, se revisaron exámenes, teniendo como señal de alerta alteraciones de distintos parámetros. Toda sospecha de EAM que se originó en el SMI los demás días, fue informada al memorista para su análisis.

Con la sospecha de EAM identificada, se procedió a la recolección de datos en la ficha diseñada por la ANAMED levemente modificada para notificar la misma, que constó de datos del paciente, descripción de la RAM, fecha de inicio y duración de esta, fármaco sospechoso y otros concomitantes, y exámenes de relevancia en la RAM (Anexo 2).

## **Recopilación de datos:**

Los datos descritos se recolectaron desde los documentos e información que se señalan a continuación:

- Fichas electrónicas del sistema “TiCares” del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
- Plataforma electrónica “Laboratorio Consulta”.

Desde la ficha clínica del paciente, se recolectaron antecedentes sociodemográficos y mórbidos, medicamentos indicados antes de la hospitalización, durante ésta y medicamentos al alta, exámenes de laboratorio y todos los parámetros necesarios para el análisis de los EAMs detectados. La ficha de recolección de datos fue especialmente diseñada para el estudio y se presenta en el Anexo 1.

## **Análisis de datos:**

### **a) Incidencia de las RAMs**

Para calcular la incidencia de las RAMs se utilizó la siguiente fórmula.

$$\text{Incidencia de pacientes con al menos una RAM} = \frac{\text{Número pacientes con al menos una RAM}}{\text{Número total pacientes}} \times 100$$

RAM: Reacción Adversa al Medicamento

## b) Gravedad de las sospechas de RAM

La gravedad de una sospecha de RAM se evaluó tomando en cuenta su intensidad o severidad, es decir, la magnitud del efecto provocado por una RAM en un individuo, según afecte, y en qué medida, el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente<sup>39</sup>. La gravedad se establece en 4 categorías<sup>14</sup>, según lo indica la tabla 1:

**Tabla 1: Descripción de los criterios de gravedad de las RAMs.**

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
<b>Leve</b>	Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización.
<b>Moderada</b>	La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
<b>Grave</b>	La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
<b>Letal</b>	Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, regulación e institutos. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia. Buenos Aires, Argentina. 2009

## c) Naturaleza de las sospechas de RAM:

Las RAMs pueden producirse a través de variados mecanismos. La Norma General Técnica 140 de nuestro país, indicó los tipos de mecanismos por los cuales se producen las sospechas, los cuales pueden ser según como lo indica la tabla 2<sup>22</sup>.

**Tabla 2: Descripción de los tipos de RAMs según su naturaleza**

<b>Tipo</b>	<b>Descripción</b>
<b>Tipo A (reacciones del fármaco)</b>	Son aquellas que se deben a los efectos farmacológicos, son relativamente frecuentes (> 1%), dosis dependientes, pueden prevenirse y se pueden reproducir en forma experimental. Se previenen usando dosis más apropiadas para cada paciente individual.
<b>Tipo B (reacciones del paciente)</b>	No guardan relación con los efectos farmacológicos. Son raras, poco frecuentes (< 1%), no están relacionadas con la dosis, son impredecibles, pueden ser graves y a veces mortales, su causalidad es incierta. Pueden ser reacciones inmunológicas o no inmunológicas y no se pueden prevenir, salvo en lo relativo a la exposición al riesgo.
<b>Tipo C</b>	La utilización del medicamento aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”, a menudo por razones desconocidas. Estos efectos pueden ser graves y frecuentes, pueden estar relacionados con efectos prolongados, no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco, su mecanismo es desconocido y son difíciles de detectar como casos individuales.
<b>Desconocidas</b>	Aquellas cuyo mecanismo no permite clasificarlas en los tipos anteriores.

Norma General Técnica N° 140, sobre sistema nacional de Farmacovigilancia de productos de uso humano,

Resolución exenta N° 381/2012. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile (junio 20. 2012).

#### **d) Evaluación de causalidad de las sospechas de RAM:**

Para evaluar la causalidad, se utilizó el Algoritmo de Naranjo<sup>33</sup>, el cual es utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de efectos adversos a medicamento, utiliza 10 preguntas que se responden con SI o NO, se desconoce / o no aplica, tal como lo muestra la tabla 3. A cada respuesta se asignan puntos, y la suma de estos corresponde a un grado de causalidad.



En este contexto, si se obtienen 9 o más puntos la causalidad es definitiva, entre 5-8 puntos la causalidad es probable, si la suma de puntajes esta entre 1-4 puntos es posible y si se obtiene un puntaje inferior a 0, la causalidad es de carácter dudoso.

**Tabla 3: Algoritmo de Naranjo**

Algoritmo Naranjo		Si	No	No Sabe	Puntos
1. ¿Existen Notificaciones concluyentes sobre esta reacción?		1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?		2	-1	0	
3. ¿Mejoro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?		1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras re administración del fármaco?		2	-1	0	
5. Existen alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si misma?		-1	2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar placebo?		-1	1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en		1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?		1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?		1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?		1	0	0	
<b>PUNTUACION TOTAL</b>					
<b>Puntuación:</b>	Definitiva ( $\geq 9$ ptos)	Probable (5-8 ptos)	Posible (1-4 ptos)	Dudosa ( $\leq 0$ ptos)	

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. Clin. Pharmacol. Ther. 1981; 30(2):239-245.

Esta clasificación considera que una RAM puede ser definitiva, probable, posible o dudosa:

1. Definitiva: para que una RAM sea considerada demostrada o definitiva es necesario que aparezca después de la administración del medicamento, que se suprima una vez retirado este (por supuesto solo en aquellos casos que sea reversible), y que vuelva a aparecer cuando el mismo medicamento se readministre. En aquellos casos en los cuales la reacción es reconocidamente un efecto lateral de un determinado medicamento, no se considera necesario probar que reaparece con la readministración.
2. Probable: se considera cuando aparece después de la administración del medicamento y desaparece después de suprimirlo, pero no se ha ensayado la readministración.
3. Posible: cuando además de la administración del medicamento existen otras circunstancias que pueden explicarla con fundamento equivalente.
4. Dudosa: cuando otra circunstancia aparece como causa más probable que la administración de un medicamento.

### **e) Evaluación de la preventabilidad de los EAM**

Los EAM se producen como resultado de un error de medicación, por medio de un error en el proceso de uso de medicamentos, tales como prescripción, dispensación o administración de los mismos, todos estos errores se consideran prevenibles y, por lo tanto, la importancia de evaluar si un EAM es prevenible o no<sup>40</sup>.

La preventabilidad se evaluó ocupando la escala de Olivier *et al*, que contiene numerosos ítems sobre el EAM, comunicación acerca del conocimiento de este, los factores de riesgo del paciente, la gestión de los medicamentos y las condiciones de prescripción y administración de éstos<sup>35</sup>.

La escala de preventabilidad para la evaluación de las RAMs, tiene su base en una puntuación global, tal como lo muestra la tabla 4, la escala se construye con cuatro parámetros. Las cuatro categorías de preventabilidad de RAM son: evitable, potencialmente prevenible, inevitables y no evaluables.

**Tabla 4: Escala de preventabilidad de un evento adverso a medicamentos.**

Parámetro		Puntaje	
<b>A) La(s) recomendaciones(s) (elija a, b o c)*</b>			
a-Respeto a la recomendación (s) o una falta de precaución (s) no ha jugado ningún papel en este caso		+3	
b-no evaluables (falta de información)		0	
c-La negligencia de la recomendación (s) por el médico o el paciente (sin ajuste de dosis o interacciones con otros medicamentos)		-5	
<b>B) Factor(es) de riesgo identificados en este paciente (elija a, b o c)</b>			
a-Presente(s), fácil de detectar (enfermedades concomitantes o reacciones adversas a los medicamentos, la asociación con otros fármacos en riesgo)		-3	
b-Presente(s), difíciles de detectar (enfermedades concomitantes o reacciones adversas a los medicamentos, la asociación con otros fármacos en riesgo)		-1	
c-Ausentes (s)		+2	
d-no evaluables (falta de información)		0	
<b>C) Adecuación de la prescripción a las condiciones de vida; y el entorno del paciente (elija a, b o c)</b>			
a-correcta		+1	
b-no evaluable (sin información)		0	
c-Inadecuado		-1	
<b>D) Prescripción (o automedicación) probablemente ineludible para el paciente (elija a, b o c)</b>			
a-Si		+2	
b-No evaluable		0	
c-No		-4	
<b>PUNTAJE FINAL</b>			
Prevenible (-13 y -8)	Potencialmente prevenible (-7 y -3)	No evaluable (-2 y +2)	Inevitable (+3 y +8)
*Una Recomendación (s) se basan en el resumen de características del producto (indicaciones, dosificación y forma de administración, contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso, y las interacciones).			

Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002;25(14):1035–44.

Para atribuir una puntuación global y así, poder evaluar la preventabilidad, las puntuaciones de cada parámetro se calculan punto a punto. El primer parámetro de ellos, el punto A tiene relación con las recomendaciones y está también basado en el resumen de las características del producto (indicaciones, dosis, forma de administración, contraindicación, advertencias, precauciones de uso y las interacciones).

El punto B se refiere al o a los factores identificados en el paciente que podrían dar lugar a una reacción adversa. El punto C se refiere a la adaptación de la receta a las condiciones de vida y entorno del paciente, y finalmente el punto D es acerca de la inevitabilidad de la prescripción para el paciente.

En cada parámetro a evaluar se debe elegir entre las opciones A, B, C o D y cada opción viene a un puntaje asociado. En este sentido si se obtiene un puntaje global de mayor o igual a 9 puntos, el EAM es definitivamente prevenible, un puntaje entre -1 y +8 es potencialmente prevenible, y por ultimo una puntuación menor o igual a -2, el EAM es difícilmente prevenible<sup>36</sup>.

#### **f) Evaluación del riesgo de presentar una RAM**

Para la evaluación del riesgo que tiene una persona en presentar una RAM, se empleó la escala de riesgo de reacción adversa a medicamentos GerontoNet, la cual se aplicó al momento del ingreso de los pacientes al SMI y al momento del alta hospitalaria. Tiene como objetivo, la aplicación de un método que identifica a los pacientes que están en mayor riesgo de tener una RAM dada sus características individuales<sup>37</sup>.

La escala considera la evaluación de distintos parámetros, los cuales se mencionan en la tabla 5 y pertenecen a, número de comorbilidades del paciente, si presenta falla cardíaca, si presenta falla hepática, cantidad de fármacos que el paciente consume, si ha presentado una RAM previamente y finalmente si padece de falla renal. La evaluación del riesgo consta en la asignación de un puntaje definido a cada parámetro, con un puntaje total de 10 puntos y un mínimo de 0 puntos<sup>37</sup>.

**Tabla 5: Escala GerontoNet: parámetros considerados para su aplicación.**

<b>Escala GerontoNet</b>		
<b>Variable</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Criterios para la asignación del puntaje</b>
<b>≥ 4 morbilidades</b>	1	Se obtiene el puntaje 1, cuando el paciente presenta 4 o más morbilidades.
<b>Falla Cardíaca</b>	1	La falla cardíaca se definió como el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca con capacidad funcional III – IV asignando 1 punto <sup>38</sup> .
<b>Enfermedad hepática</b>	1	La falla hepática se asigna 1 punto, si el paciente presenta ambos niveles de las transaminasas GOT y GPT elevadas al doble de su margen superior <sup>30</sup> .
<b>Fármacos:</b>		(Solo elegir una de las tres opciones)
<b>≤ 4 fármacos</b>	0	Paciente consume 4 o menos fármacos <sup>38,30</sup> .
<b>5-7 fármacos</b>	1	Paciente consume de 5 a 7 fármacos <sup>38,30</sup> .
<b>≥ 8 fármacos</b>	4	Paciente consume 8 o más fármacos <sup>38,30</sup> .
<b>RAM previa</b>	2	Si el paciente presentó una RAM previa, se asignó 2 puntos
<b>Falla Renal*</b>	1	La falla renal se definió con la evaluación de la Velocidad de Filtración Glomerular medida según la fórmula de Cockcroft-Gault, en caso de presentar una VFG < 60 ml/min se asignó 1 punto <sup>37,38,30</sup> .
<b>Puntaje Total</b>	10 ptos (Max)	
<b>* Falla renal se considera con VFG &lt; 60 ml/min</b>		

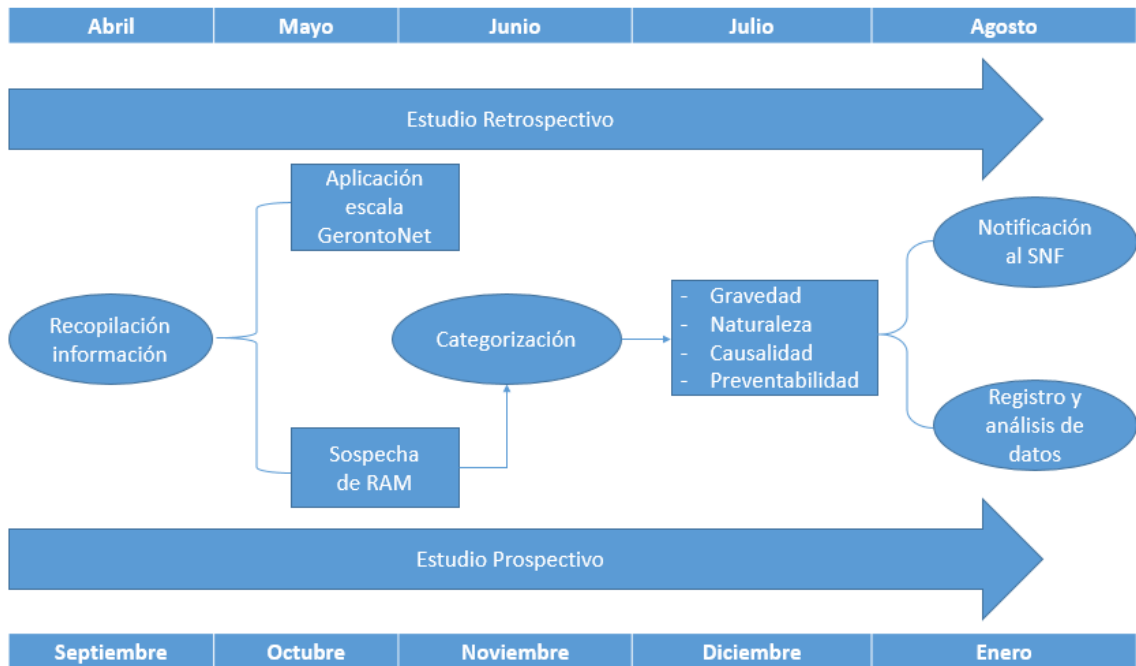
Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older The GerontoNet ADR Risk Score. 2010;170(13):1142–8.

### Registro de la información:

La información obtenida se organizó en una base de datos en el Microsoft Office Excel 2007®. Las variables que se analizaron fueron, la incidencia de RAM detectadas, categorización de causalidad de las sospechas de RAM, clasificación de preventabilidad y porcentaje de riesgo de presentar una RAM. Todas las variables se analizaron mediante estadística descriptiva y test student para el caso de los días de hospitalización.

A continuación, se presenta un esquema de la metodología aplicada:

**Figura 1: Flujograma de trabajo de la metodología**



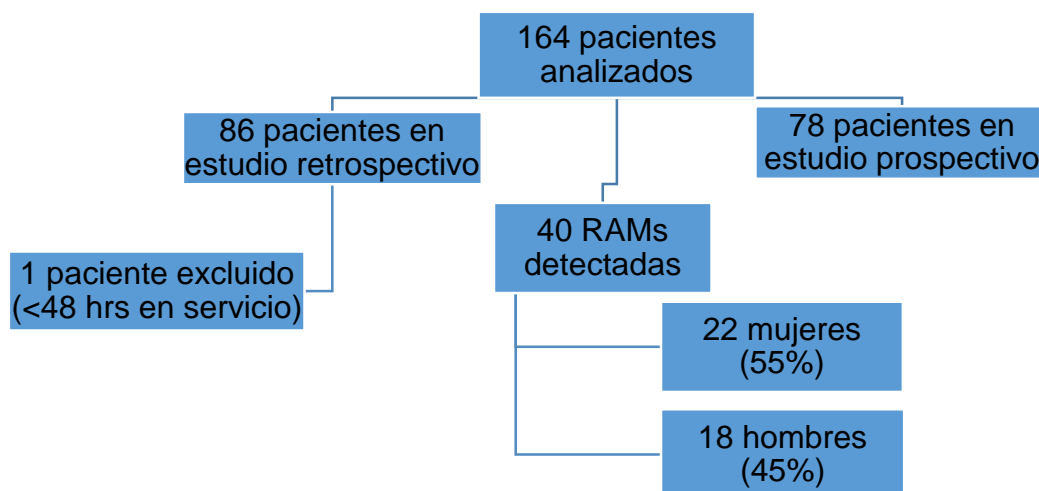
SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilancia  
RAM: Reacción Adversa al Medicamento



## RESULTADOS

La figura 2 muestra la distribución de las RAMs de los 164 pacientes estudiados durante el tiempo de su hospitalización, un paciente se excluyó del estudio porque, pese a ser incorporado a este, no cumplió el requisito de permanecer más de 48 horas en el SMI, ya que a las 24 horas de haber ingresado al servicio tuvo que ser trasladado.

**Figura 2: Distribución de pacientes estudiados según sospecha de RAM y sexo durante el tiempo del estudio.**



RAM: Reacción Adversa al Medicamento

## **1. Características sociodemográficas y mórbidas de la población en estudio.**

En el lapso de tiempo estudiado se incorporaron 163 pacientes a la investigación. En la tabla 7 se muestra la distribución de las características sociodemográficas y mórbidas de los pacientes estudiados. En ella se observa que el 56,4% eran mujeres, con una edad promedio de  $72 \pm 10$  años y un 55,9% tenían FONASA de previsión.

Las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 no insulino requiriente, e insuficiencia cardiaca con un 60,8%, 25,1% y 12,8%, respectivamente. Respecto a la presencia de alergias, el 76,7% no las presenta. Los pacientes que presentaron RAM estuvieron en promedio  $7,9 \pm 4,7$  días de hospitalización, mientras que los pacientes sin RAM estuvieron en que promedio de  $5,7 \pm 4,1$  días de estadía hospitalaria ( $p = 0,01$ ).

En cuanto al consumo de tabaco, alcohol y drogas, el 33,1% de los pacientes manifestó haber suspendido el consumo de tabaco antes del presente estudio, el 34,4% si bebían alcohol, y el 98,1% no consumía drogas.

**Tabla 6: Caracterización sociodemográfica y mórbida de los pacientes estudiados (n=163).**

Variable	n (%)				Total estudio (n=163)
	Estudio retrospectivo (n=85)		Estudio prospectivo (n=78)		
	Sin RAM	Con RAM	Sin RAM	Con RAM	
<b>Sexo</b>					
Hombres	24 (28,2)	12 (14,1)	29 (37,2)	6 (7,7)	71 (43,6)
Mujeres	37 (43,5)	12 (14,1)	33 (42,3)	10 (12,8)	92 (56,4)
<b>Edad promedio, <math>\bar{X}</math> años <math>\pm</math> D.E</b>					
	72,0 $\pm$ 12,8	72,1 $\pm$ 7,8	72,5 $\pm$ 7,9	72,0 $\pm$ 9,3	72,2 $\pm$ 10,0
<b>Hospitalización promedio, <math>\bar{X}</math> días <math>\pm</math> D.E</b>					
	5,5 $\pm$ 4,0	8,3 $\pm$ 4,9	5,9 $\pm$ 4,1	7,4 $\pm$ 4,4	6,2 $\pm$ 4,3
<b>N° medicamentos utilizados al ingreso, <math>\bar{X}</math> N° medicamentos <math>\pm</math> D.E</b>					
	6,6 $\pm$ 3,2	6,7 $\pm$ 3,7	5,5 $\pm$ 3,1	6,0 $\pm$ 3,0	6,1 $\pm$ 3,3
<b>Previsión</b>					
Fonasa	39 (45,9)	12 (14,1)	33 (42,3)	7 (8,9)	91 (55,9)
Isapre	19 (22,4)	10 (11,8)	20 (25,6)	9 (11,5)	58 (35,6)
Ley urgencia	3 (3,5)	2 (2,4)	5 (6,4)	0 (0)	10 (6,1)
Otro	0 (0)	0 (0)	4 (5,1)	0 (0)	4 (2,4)
<b>Alergias</b>					
Si	12 (14,1)	7 (8,2)	15 (19,2)	4 (5,1)	38 (23,3)
No	49 (57,6)	17 (20)	47 (60,3)	12 (15,4)	125 (76,7)
<b>Tabaco</b>					
Si	5 (5,9)	1 (1,2)	3 (3,8)	2 (2,6)	11 (6,7)
No	40 (47,1)	14 (16,5)	38 (48,7)	6 (7,7)	98 (60,1)
Suspendido	16 (18,8)	9 (10,6)	21 (26,9)	8 (10,3)	54 (33,1)
<b>Alcohol</b>					
Si	16 (18,8)	8 (9,4)	26 (33,3)	6 (7,7)	56 (34,4)
No	42 (49,4)	13 (15,3)	33 (42,3)	9 (11,5)	97 (59,5)
Suspendido	3 (3,5)	3 (3,5)	3 (3,8)	1 (1,3)	10 (6,1)
<b>Drogas</b>					
Si	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,3)	0 (0)	3 (1,8)
No	60 (70,6)	23 (27,1)	61 (78,2)	16 (20,5)	160 (98,1)
<b>Comorbilidades</b>					
HTA	35 (41,2)	17 (20)	38 (48,7)	9 (11,5)	99 (60,8)
DM 2 NIR	10 (11,8)	5 (5,9)	22 (28,2)	4 (5,1)	41 (25,1)

**Tabla 6: Caracterización sociodemográfica y mórbida de los pacientes estudiados (n=163). (Cont).**

Variable	n (%)				Total Estudio (n=163)
	Estudio retrospectivo (n=85)		Estudio prospectivo (n=78)		
	Sin RAM	Con RAM	Sin RAM	Con RAM	
<b>Comorbilidades</b>					
Hipotiroidismo	8 (9,4)	6 (7,1)	7 (8,9)	3 (3,8)	24 (14,7)
IC	6 (7,1)	5 (5,9)	5 (6,4)	5 (6,4)	21 (12,8)
DM 2 IR	7 (8,2)	1 (1,2)	4 (5,1)	1 (1,3)	13 (7,9)
Dislipidemia	4 (4,7)	1 (1,2)	7 (8,9)	1 (1,3)	13 (7,9)
Artrosis	6 (7,1)	1 (1,2)	4 (5,1)	1 (1,3)	12 (7,3)
EPOC	5 (5,9)	2 (2,4)	4 (5,1)	1 (1,3)	12 (7,9)
ERC	5 (5,9)	0 (0)	6 (7,7)	1 (1,3)	12 (7,4)
DHC	5 (5,9)	1 (1,2)	4 (5,1)	0 (0)	10 (6,1)
Obesidad	2 (2,4)	0 (0)	7 (8,9)	1 (1,3)	10 (6,1)
Asma	2 (2,4)	1 (1,2)	6 (7,7)	0 (0)	9 (5,5)

RAM: reacción adversa al medicamento; D.E: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DM 2 NIR: diabetes mellitus 2 no insulino requiriente; IC: insuficiencia cardiaca; DM2 IR: diabetes mellitus 2 insulino requiriente; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; DHC: daño hepático crónico.

## 2. Caracterización de las sospechas de RAM

### a) Incidencia de las RAMs

El 24,5% (n=40) de los pacientes evaluados en el presente estudio presentó al menos una RAM durante el periodo del estudio, se detectaron 40 RAMs, de estas, 24 eran del estudio retrospectivo y 16 RAMs del estudio prospectivo.

### b) Frecuencia de sospechas de RAM

En la tabla 7 se muestra la distribución de las 40 sospechas de RAM según su frecuencia relativa. En ella se destaca que el 5,5% correspondió a hipokalemia, seguidas por rash (3,1%) e hipotensión (2,5%).

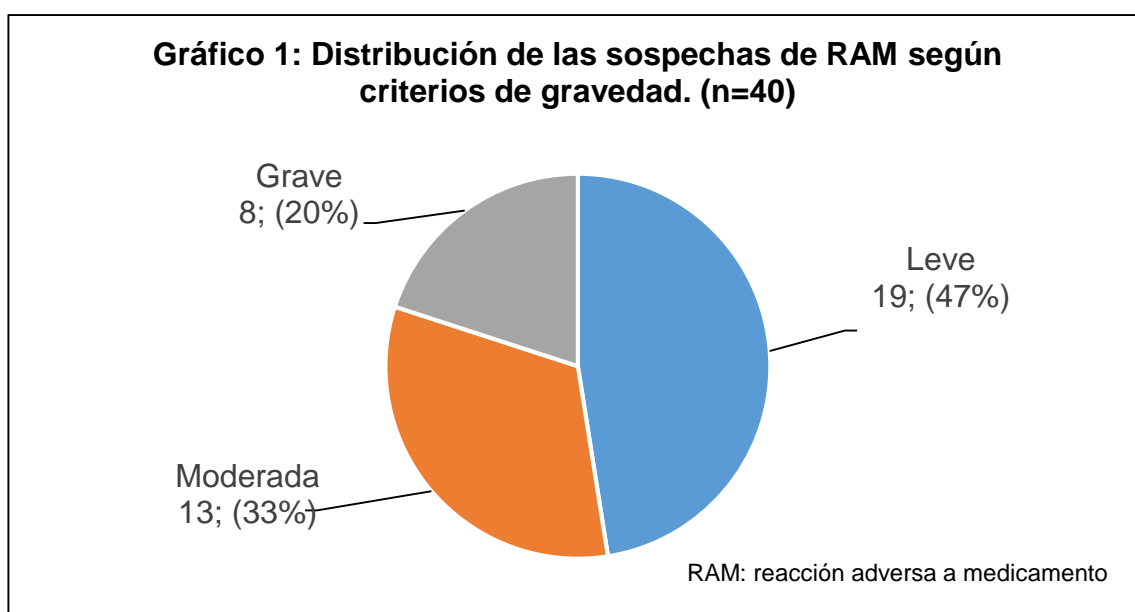
**Tabla 7: Distribución porcentual de las sospechas de RAM y medicamentos involucrados.**

<b>Sospecha de RAM (n = 40)</b>	<b>Frecuencia en el estudio (%)</b>	<b>Fármacos sospechosos</b>
<b>Hipokalemia</b>	5,5%	Furosemida Insulina NPH Fenoterol Hidroclorotiazida
<b>Rash cutáneo</b>	3,1%	Ceftriaxona Levofloxacino Cotrimoxazol Forte Cefadroxilo
<b>Hipotensión</b>	2,5%	Propranolol Losartán Atenolol Carvedilol
<b>Constipación</b>	1,8%	Buprenorfina Quetiapina Tramadol
<b>Falla renal aguda</b>	1,8%	Gentamicina, Furosemida
<b>Diarrea</b>	1,2%	Colchicina, Levofloxacino
<b>Hiperkalemia</b>	1,2%	Espironolactona Losartán
<b>Trombocitopenia</b>	1,2%	Dalteparina Temozolamida
<b>Colelitiasis</b>	0,6%	Metimazol
<b>Enfermedad pulmonar intersticial difusa</b>	0,6%	Metrotexato
<b>Hepatitis</b>	0,6%	Atorvastatina
<b>Hiperglicemia</b>	0,6%	Dexametasona
<b>Hipoglicemia</b>	0,6%	Glibenclamida
<b>Taquicardia</b>	0,6%	Teofilina
<b>Somnolencia</b>	0,6%	Lorazepam
<b>Leucocitosis</b>	0,6%	Prednisona
<b>Nefritis</b>	0,6%	Cotrimoxazol Forte
<b>Hiponatremia</b>	0,6%	Carbamezapina

RAM: reacción adversa al medicamento

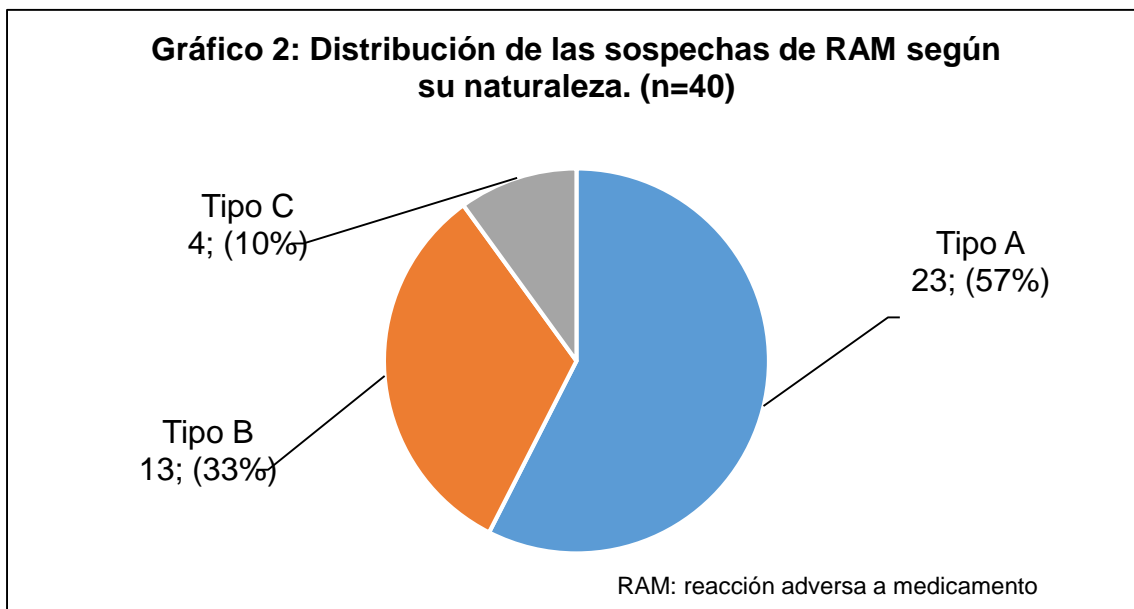
### c) Clasificación de sospechas de RAM según gravedad

En el gráfico 1 se muestra la clasificación de las sospechas de RAM según el criterio de gravedad. En ella se destaca que, de las 40 sospechas de RAM detectadas en los pacientes hospitalizados, un 33% fueron moderadas, mientras que un 20% fueron graves.



### d) Clasificación de las sospechas de RAM según su naturaleza.

En el gráfico 2 se muestra la distribución de las sospechas de RAM según su naturaleza. De este gráfico se concluye que el 57% fueron sospechas de reacciones tipo A, es decir, aquellas que se deben a los efectos farmacológicos y son dosis dependiente.

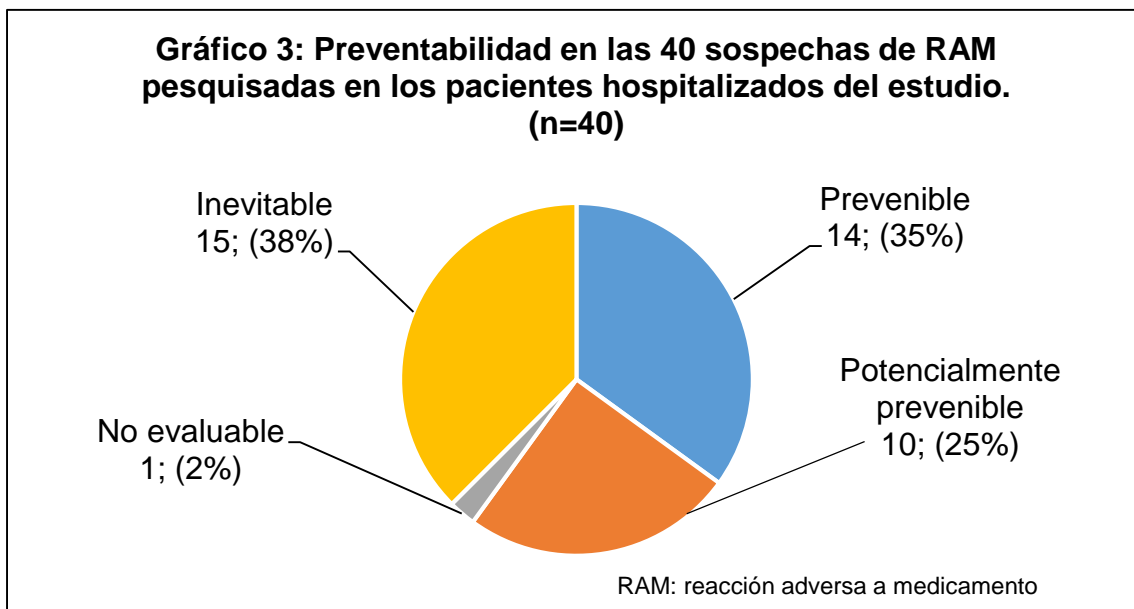


#### **e) Causalidad de las sospechas de RAM**

La causalidad de las sospechas de RAM al aplicar el método de Algoritmo de Naranjo, arrojaron que el 60% de las sospechas de RAM fueron clasificadas como probable y ninguna de ellas fue clasificada como definitiva o dudosa.

#### **f) Preventabilidad de las sospechas de RAM**

En el gráfico 3 se visualiza la preventabilidad de las sospechas de RAM al aplicar la escala de Olivier *et al.* En ella se destaca que el 38% de las RAMs fueron clasificados como inevitables, mientras que el 2% fueron no evaluables.



#### **g) Riesgo de presentar una RAM**

En la tabla 8 se muestran todas las variables evaluadas en la escala GerontoNet durante el periodo del estudio, aplicadas durante el ingreso, hospitalización y alta hospitalaria de los pacientes. En ella se destaca que la variable de presentar 4 o más morbilidades aumenta desde 44,2% a 63,2% entre el ingreso y el alta hospitalaria.

También, se visualiza que el consumo de más de 8 fármacos disminuyó de 39,8% a 31,3% entre el ingreso y el alta hospitalaria, además la aparición de RAM durante el estudio se vio reflejada en tal variable (N° de fármacos) al momento del alta.

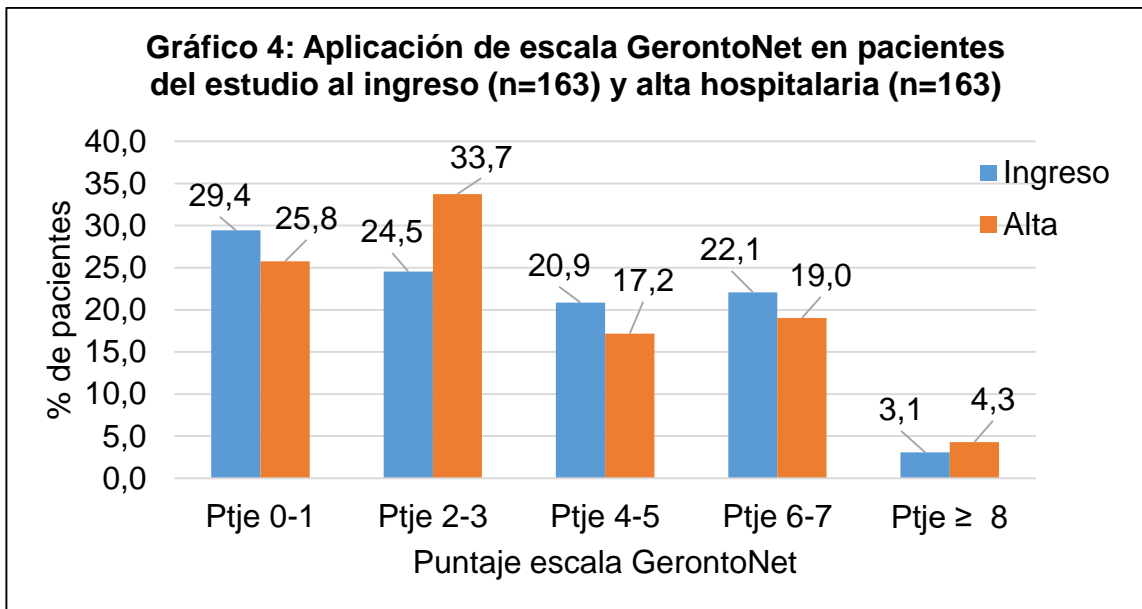


**Tabla 8: Distribución de las variables evaluadas en la escala GerontoNet durante el periodo de estudio al momento del ingreso, durante la hospitalización y al alta hospitalaria de los pacientes.**

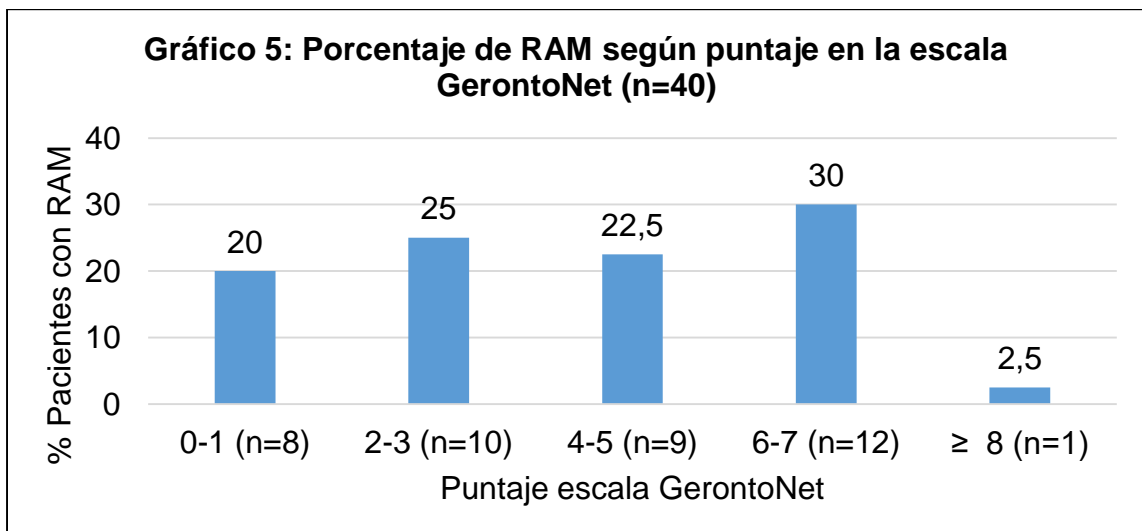
Variable	Total N (%)	
	Ingreso	Alta hospitalaria
≥ 4 morbilidades	72 (44,2)	103 (63,2)
Falla Cardíaca	21 (12,9)	29 (17,7)
Enfermedad Hepática	3 (1,8)	1 (0,6)
≤ 4 fármacos	52 (31,9)	53 (32,5)
5-7 fármacos	46 (28,2)	59 (36,2)
≥ 8 fármacos	65 (39,8)	51 (31,3)
RAM previa	42 (25,7)	44 (26,9)
Falla renal	59 (36,2)	58 (35,5)

RAM: reacción adversa al medicamento

En el gráfico 4 se visualiza la aplicación de la escala GerontoNet en los pacientes del estudio al momento de su ingreso y alta hospitalaria. En ella se destaca que al ingreso el 29,4% de los pacientes obtuvieron un puntaje entre 0-1, mientras que el 3,1% obtuvieron un puntaje mayor o igual a 8, también al alta hospitalaria, se destaca que el 33,7% de los pacientes obtuvieron puntaje entre 2-3.



En el gráfico 5 se muestra la relación entre puntaje obtenido en la escala GerontoNet de los pacientes en el estudio al ingreso y las sospechas de RAM detectadas durante el mismo. En ella se destaca que un 30% de los pacientes con un puntaje entre 6-7 presentaron sospecha de RAM, mientras que un 20% de los pacientes con puntaje 0-1 presentaron tal sospecha.



RAM: reacción adversa a medicamento

En la tabla 9, se aprecia los datos utilizados para un breve análisis de sensibilidad y especificidad de la escala GerontoNet, se obtuvo un 55% de sensibilidad y un 56,9% de especificidad.

**Tabla 9: Análisis de sensibilidad y especificidad de la escala GerontoNet**

<b>Pacientes</b>	<b>Con RAM</b>	<b>Sin RAM</b>
<b>Puntaje GerontoNet alto (4 o más ptos)</b>	22	53
<b>Puntaje GerontoNet bajo (1-3 ptos)</b>	18	70

## DISCUSIÓN

La evaluación de los eventos adversos ocurridos en un determinado servicio debe ser un estudio minucioso y detallado de todas las características del paciente (morbididades, tratamiento farmacológico, características físico y sociodemográficas, como así también el seguimiento de su tratamiento). En la actualidad existen diversas herramientas para realizar FV, pero es de importancia determinar cuál de ellas se adapta mejor a las condiciones que se presentan en los distintos servicios de salud.

La principal RAM en los AM fue la hipokalemia con un 5,5% de frecuencia relativa, que coincide con unas de las principales RAMs que presenta este grupo etario que son los trastornos electrolíticos<sup>26 28</sup>.

También, se determinó que los días de hospitalización de las pacientes con RAM fue mayor que en los pacientes que no presentaron RAM, con un promedio de  $5,7 \pm 4,1$  días en pacientes sin RAM versus  $7,9 \pm 4,7$  días en pacientes con RAM ( $p = 0,01$ ). Estos resultados coinciden con la literatura internacional, un estudio realizado en AM en la Universidad de Oulu, Finlandia se menciona que la estadía hospitalaria en los pacientes sin RAM fue de 4 a 14 días versus los que presentaron una RAM que fue de 6 a 17 días ( $p < 0,001$ )<sup>29</sup>.

Durante el periodo del estudio, el 24,5% de los pacientes presentó al menos una RAM, afectando mayoritariamente a mujeres (55%). Dos estudios sobre RAMs en AM determinaron que hay una incidencia entre el 25%<sup>30</sup> y 26%<sup>38</sup> en este grupo etario, lo que es similar a nuestro estudio.

La gravedad de las sospechas de RAM se analizó, teniendo como principal resultado la categoría de gravedad leve en los pacientes afectados (47%), ya que estas no influyen en la vida de estos, a diferencia de un estudio multicéntrico prospectivo que indica que un 47% de las RAMs son de gravedad moderada<sup>25</sup>. Estas diferencias posiblemente se deban al diseño del estudio, y al tamaño de la muestra. Además, el 33% de las RAMs fueron clasificadas como moderadas, ya que estas influyen en las actividades diarias de los pacientes.

También, es importante mencionar que hubo un 20% de RAM que fueron categorizadas como graves, cuyas manifestaciones principales fueron trombocitopenia, hipoglicemia y falla renal aguda. Estos resultados coinciden con la literatura que nos indica que un 18% de los pacientes obtuvieron tal gravedad de RAM<sup>25</sup>.

La naturaleza de las RAM fue analizada en el presente estudio, siendo principalmente de tipo A, mediante esta clasificación se determinó que la mayoría

de estas eran reacciones del fármaco. Estudios indican que un 65% de las RAMs son de tipo A<sup>25</sup>. También se observó que el 10% de las mismas fue categorizada como tipo C.

En el presente estudio se analizó la causalidad de las sospechas de RAM, se determinó que un 60% de las sospechas eran probables y un 40% posible. Un estudio determinó que las RAMs son en un 75% probables y un 20% posibles<sup>25</sup>, los resultados de este estudio se contradicen con un estudio que menciona que las RAMs son 5,4% probable y 93,2% posible<sup>27</sup>. Las diferencias entre distintas publicaciones de la literatura y el presente estudio podrían radicar en la dificultad de responder algunas preguntas del algoritmo de Naranjo.

Esta diferencia de probabilidad entre el uso del fármaco y la aparición de la RAM se deba a lo difícil que es recopilar toda la información necesaria para poder realizar una correcta evaluación al usar el Algoritmo de Naranjo. Por otra parte, el algoritmo contiene preguntas de juicio, como la pregunta 5, lo cual da la posibilidad de desacuerdos entre inter-evaluadores, además de realizar una pobre búsqueda en el contexto de tal pregunta, ya que se necesita una investigación exhaustiva y tener un profesional médico muy capacitado en el tema para su correcta aplicación en el algoritmo<sup>33</sup>.

Resulta difícil obtener información de los niveles plasmáticos del fármaco sospechoso, como así también la readministración del principio activo. Ambos tipos de información, niveles plasmáticos y readministración, no permiten modificar el puntaje que conllevaría pasar a la siguiente categoría.

Según la literatura se menciona que la dificultad en la aplicación del Algoritmo de Naranjo radica en que para ser clasificadas las sospechas como definitivas se requiere reexposición al fármaco, lo que es poco aplicable en la práctica, o bien la existencia de una reacción similar anterior al mismo que demuestra claramente la relación de causalidad<sup>25,33</sup>.

Entre las sospechas de RAM detectadas, se evaluó la preventabilidad de estas, siendo un 38% inevitables, ya que las recomendaciones para el uso del fármaco sospechoso estaban bien indicadas y no fueron determinantes en el desarrollo de la reacción, así mismo, los factores de riesgo que presenta el paciente fueron difíciles de detectar, junto a que la administración del fármaco sea adecuada a las condiciones del paciente y, por ende, sea ineludible la administración del mismo.

Por otra parte, se detectó que el 35,0% de las sospechas eran prevenibles, posiblemente porque la recomendación del fármaco fue incorrecta, ya sea por

contraindicación, ajuste de dosis o interacciones con otros medicamentos, también podría ser que los factores de riesgo del paciente son fácilmente detectables y la prescripción es inadecuada para este.

La literatura indica que un 66% de las sospechas de RAM son inevitables, y un 25% son potencialmente prevenibles<sup>35</sup>. La comparación de la preventabilidad se ve limitada por la heterogeneidad de los criterios usados en los estudios<sup>25</sup>, y para este estudio solo se encontró un trabajo científico que ocupó la escala de Olivier de preventabilidad<sup>36</sup>.

En cuanto a la aplicación de la escala de preventabilidad, esta se enfocó en el poder determinar los factores de riesgo que tiene el paciente dadas sus características y el obtener toda la información acerca del entorno del paciente, condiciones de vida, etc., para lograr una evaluación objetiva de la preventabilidad.

El riesgo de presentar una RAM, fue analizado en el presente estudio utilizando la escala GerontoNet. Un 22,5% de los pacientes con puntajes entre 4-5 presentaron una sospecha de RAM, la literatura científica indica que, en esta misma categoría, un 11,5% de pacientes AM hospitalizados presentaron una sospecha de RAM<sup>30</sup>. Quizás esta diferencia, se deba a los tipos de RAMs, a pesar



de que la mayoría fue clasificada como tipo A (reacciones predecibles), hay un alto porcentaje de ellos que son tipo B, y que son impredecibles.

Las diferencias entre el porcentaje del estudio y aquel encontrado en la literatura, podrían ser atribuidas al bajo número de pacientes de nuestra muestra (163 pacientes), como así también, que la mayoría de las RAMs eran inevitables y, por lo tanto, difícil de evaluar el riesgo de presentarla.

Respecto al análisis de la aplicación de la escala GerontoNet, se encontró que las variables (N° de comorbilidades, N° fármacos, falla renal, falla hepática, etc.) son determinantes en la asignación del puntaje en la escala. La escala se aplicó a los pacientes del estudio al momento del ingreso y alta hospitalaria. En cuanto al número de morbilidades de los pacientes, esta fue en aumento entre el ingreso y el alta, obteniéndose un 44,2% de pacientes con más de 4 morbilidades al ingreso y un 63,2% al alta.

El número de medicamentos que consumía cada paciente es fundamental en la asignación de puntaje en la escala, ya que, si un paciente consume 8 o más medicamento automáticamente ya obtiene un puntaje de 4, lo que es un alto riesgo de presentar una RAM según este estudio, en este contexto se pesquisa

que al momento del ingreso un 39,8% consume tal cantidad de fármacos, sin embargo, este disminuye a 31,3% al alta hospitalaria.

La sensibilidad de la escala fue de un 55%, mientras que la especificidad fue de un 56,9%. La literatura nos indica que la escala GerontoNet presenta un 68% de sensibilidad y un 65% de especificidad, todo el análisis de las variables que se aplican en la escala, hacen suponer que un buen corte para determinar si el test es sensible y específico, está entre los 3 y 4 puntos en la escala, por otra parte, es importante destacar que el análisis de la sensibilidad y especificidad de la escala GerontoNet no son partes de los objetivos de este trabajo.

Al momento de aplicar la escala GerontoNet es importante definir todas las variables en uso, ya que existen diferencias de estas definiciones en la literatura, es primordial saber que se entiende por falla cardíaca, por enfermedad hepática, y por falla renal.

La literatura es poco clara en cuanto a las definiciones de las variables utilizadas en la escala, por ejemplo, el requisito para asignar puntaje en caso de falla hepática, no se tenía claridad si tanto el examen GOT como el GPT tenían que estar alterados o solo uno de ellos, también el requisito de colocar puntaje en el caso de falla renal, habían estudios que diferían en la forma de evaluarla,

por lo que es importante adecuarlas al contexto de los pacientes a estudiar y de las condiciones del servicio de salud donde se evalúe la aplicación de la misma.

Todo método utilizado para el seguimiento de pacientes desde el punto de vista de la FV necesita ser adaptado a las condiciones del servicio, lamentablemente aún no existe un método universal totalmente validado para tales efectos. A su vez el tiempo invertido para la correcta aplicación de las escalas es una limitación en el presente estudio, ya que se necesita información determinada del paciente, que en algunos casos es imposible obtener.

Un análisis completo de los EAMs, la aplicación de todas las escalas del presente estudio, una correcta recopilación de la información genera una idea más amplia del comportamiento de las mismas, y, por ende, así, tomar decisiones en el equipo de salud para un correcto tratamiento y prevención.

Para un correcto análisis de las sospechas de RAM se requiere tener toda la información necesaria, sumado a un seguimiento exhaustivo del paciente. Los resultados del presente estudio fueron analizados con rigurosidad, sin embargo, algunos datos no pudieron incorporarse por falta de información, también al tener una parte retrospectiva solo se tiene la información recopilada en las fichas clínicas.

Las limitaciones de este estudio, radica principalmente en el tiempo dedicado al seguimiento de los pacientes, ya que no todos los días se hacía esta tarea. Por otra parte, la participación del equipo de salud es crucial para un buen análisis de los EAMs, y tal labor no se logró a cabalidad.

El presente estudio de la evaluación de los eventos adversos es uno de los pocos realizados en el SIM, lográndose concluir la importancia de realizar FV en el servicio, como así mismo la importancia de la presencia de un Químico Farmacéutico quien pueda hacer todo el seguimiento de los pacientes y así lograr realizar todas las evaluaciones aplicando las herramientas de FV existentes.

Para un próximo estudio de evaluación de eventos a adversos a medicamentos se debería incorporar el seguimiento intensivo del paciente, sumado a un estudio exclusivamente prospectivo, para lograr obtener la mayor cantidad de información sobre el paciente, su entorno y descripción del evento adverso.

## CONCLUSIONES

Uno de cada 4 pacientes del estudio presentó al menos una RAM, manifestándose un problema sobre la detección y prevención de las mismas, sobre todo en los AM quienes son los más propensos en presentar estos problemas de salud.

La hipokalemia fue la RAM más frecuente, seguida del rash cutáneo. Las mujeres presentaron más RAM que los hombres (55% y 45%) respectivamente. Los pacientes que manifestaron una RAM, estuvieron más días hospitalizados de los que no la manifestaron. La mayoría de las RAMs fueron de una gravedad leve, una causalidad probable, de naturaleza tipo A e inevitables.

Pacientes cuyo puntaje en la escala GerontoNet, fuera de 4 puntos o más, tienen un alto riesgo de presentar una RAM, también es importante tener un consenso de las definiciones de cada variable utilizada en la escala, para una correcta aplicación e interpretación.

El tipo de estudio implementado y su diseño es una limitante para abordar de una forma correcta la detección de RAMs, por lo que se debe impulsar nuevos trabajos, tendiendo de base este estudio, pero con un seguimiento más exhaustivo y netamente prospectivo de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología Médica*. 2008; 5:13–150.
2. Woodward WC. Elixir sulnilamide-Massengill, Report of the United States Secretary of Agriculture. *Cal West Med*. 1938;38(2):88–92.
3. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res*. 2015;105:140-156.
4. Laporte J-R, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2da edición. Barcelona: Masson-salvat; 1993;280.
5. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *The Lancet*. 1998;351(9110):1200–1.
6. Ruiz I. Pharmacovigilance and its status in Chile. *Rev. Farmacol. Chile*. 2011;4(1):6–10.
7. Instituto de Salud Pública, ANAMED. *Instructivo para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos 2015*. Santiago, 2015;(5),11.
8. Organización Mundial de la Salud. *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. 2004;(9):1–6.
9. Food, Medicine and Healthcare Administration and Control Authority of Ethiopia. *Guideline for adverse drug events monitoring (Pharmacovigilance)*. Third edition. Ethiopia; 2014.
10. Ducoffe A, Baehr A, Peña J, Rider B, Yang S, Hu D. Adverse drug events prevention: 2014 action plan conference. *American Journal of Medical*

- Quality. 2015;1-10.
11. Aronson JK. Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions: Implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring. *Drug Saf.* 2013;36(3):147–153.
  12. Aronson JK. Medication errors: Definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599–604.
  13. Bailey C, Peddie D, Wickham ME, Badke K, Small SS, Doyle-Waters MM, et al. Adverse drug event reporting systems-a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):17-29.
  14. Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, regulación e institutos. Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia. Buenos Aires, Argentina. 2009.
  15. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products. Geneva, Switzerland. 2002.
  16. Edwards IR, Bencheikh RS. Pharmacovigilance is ... vigilance. *Drug Saf.* 2016;39(4):281-5.
  17. González JC, Einarson TR. Encuesta sobre programas de farmacovigilancia en latinoamérica. *Pharm Care España.* 2006;8(3):96-146.
  19. Instituto de Salud Publica. Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa. [Internet]. Santiago, Chile: [acceso 10 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.ispch.cl>

20. Matamoros AB. Farmacovigilancia en latinoamérica. *Fármacos*. 1996;9(2):123–5.
21. Instituto de Salud Pública. Desarrollo de la farmacovigilancia en Chile [Internet]. Santiago, Chile: [acceso 9 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.ispch.cl>
22. Norma General Técnica N° 140, sobre sistema nacional de Farmacovigilancia de productos de uso humano, Resolución exenta N° 381/2012. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile (junio 20. 2012).
23. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med*. 2004; 140:795-801.
24. Segura-Bedmar I, Martínez P. Pharmacovigilance through the development of text mining and natural language processing techniques. *J Biomed Inform*. 2015;58:288–291.
25. Vilá A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(6):613-618
26. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Gallagher J, Cullinan S, et al. Prevention of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Older Patients Using a Software-Supported Structured Pharmacist Intervention: A Cluster Randomised Controlled Trial. *Drugs and Aging*. Springer International Publishing; 2016;33(1):63–73.
27. Carnovale C, Gentili M, Fortino I, Merlino L, Clementi E, Radice S. The



importance of monitoring adverse drug reactions in elderly patients: The results of a long-term pharmacovigilance programme. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(2):131–9.

28. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1558–66.
29. Laatikainen O, Sneek S, Bloigu R, Lahtinen M, Lauri T, Turpeinen M. Hospitalizations Due to Adverse Drug Events in the Elderly—A Retrospective Register Study. *Front Pharmacol.* 2016;7(10):1–8.
30. Petrovic M, Van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):453–62.
31. 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 journal of pharmacology.* 2014. p. 117–20.
32. Srinivasan R, Ramya G. Adverse Drug Reaction-Causality Assessment. *Int J Res Pharm Chem.* 2011;1(3):606–12.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30(2):239-245.
34. Benkirane R, Soulaymani-Bencheikh R, Khattabi A, Benabdallah G, Alj L, Sefiani H, et al. Assessment of a new instrument for detecting preventable

- adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2015;38(4):383–93.
35. Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002;25(14):1035–44.
  36. Egron A, Olivier-Abbal P, Gouraud A, Babai S, Combret S, Montastruc J-L, et al. Preventable and potentially preventable serious adverse reactions induced by oral protein kinase inhibitors through a database of adverse drug reaction reports. *Target Oncol.* 2015;10(2):229–34.
  37. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older The GerontoNet ADR Risk Score. 2010;170(13):1142–8.
  38. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age. Ageing.* 2012;41(6):771–6.
  39. Organización Panamericana de la Salud. Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las américas. Washington. 2010.
  40. Hakkarainen KM, Andersson K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35(2):105–26.

## ANEXOS

### ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Antecedentes generales:							
Datos del paciente:							
Código Paciente	Cama	Nª Ficha	Edad	Fecha nac.	Sexo		
					1. Masculino 2. Femenino		
Previsión:            Fonasa            Isapre            Ley Urgencia    Otro: _____							
Talla		Peso		IMC			
Consumo Sustancias:							
Tabaco		Alcohol		Drogas		Automedicación	
1. Si 2. No	3. \$	1. Si 2. No	3. \$	1. Si 2. No	3. \$	1. Si	2. No
Alergias Y RAM							
Alergias:				RAM			
1. Si _____				1. Si _____			
2. No				2. No			
Comorbilidades				Diagnostico Egreso			
1.	6.	1.	6.	2.	7.	2.	7.
2.	7.	3.	8.	3.	8.	3.	8.
3.	8.	4.	9.	4.	9.	4.	9.
4.	9.	5.	10.	5.	10.	5.	10.
5.	10.						
Medicamentos						Exámenes	
Ambulatorio		Ingreso		Alta		GOT	
1.						GPT	
2.						Crea	
3.						VFG (MDRS-4)	
4.						VFG (CG)	
5.							
6.							
7.							
8.							
9.							
10.							
11.							

GERONTONET					PREVENTABILITY	
Variable	Puntaje	Ambulatorio	Ingreso	Alta		
≥ 4 morbilidades	1					
Falla Cardíaca	1					
Enfermedad hepática	1					
≤ 5 fármacos	0					
5-7 fármacos	1				<b>NARANJO</b>	
≥ 8 fármacos	4				Definitiva	
RAM previa	2				Probable	
Falla Renal	1				Posible	
PUNTAJE FINAL	10				Dudosa	

## ANEXO 2: NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)

**Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido"**

### Datos del Paciente

Iniciales del paciente:  N° de Ficha:  Unidad/Servicio:  (Ejemplo: Medicina Interna)

Sexo:  M  F  Desconocido Edad:  (N°)  (Unidad. Ejemplo: años) Peso  Kg Talla  cm

Declaro ser originario de pueblo   (anote los dos dígitos correspondientes según el siguiente listado)

00 Ninguno	03 Aimara	06 Mapuche	09 Yámana (Yagán)	12 No Responde
01 Alacalufe (kawashkar)	04 Colla	07 Quechua	10 No Sabe	13 No es posible preguntar el dato
02 Atacameño (Lickan Antay)	05 Diaguita	08 Rapa Nui	11 Otro pueblo originario declarado:	

### Descripción de la Reacción Adversa (incluyendo datos de laboratorio)

FECHA INICIO RAM \*:  Duración de la RAM:  (marque con X la unidad de tiempo)

(dd/mm/aaaa) minutos  horas  días  meses  años

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:							
Exámenes de laboratorio:				Laboratorio origen:			
Examen	Día						Rango Ref.

	Recibió Fármaco Concomitante <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
--	--	--

S	C	Fármaco(s)	Marca®	Lote (esencial para productos biológicos)	Dosis	Frecuencia	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción

**Tratamiento de la RAM**

Paciente recibió tratamiento de RAM (incluyendo suspensión de fármacos o ajustes de dosis) *Si*  *No*  *Desconocido*

Describe:

**Resultado de la RAM**

Recuperado  No Recuperado  Muerte  Fecha de muerte

Causa de muerte

¿Se suspendió el fármaco sospechoso luego de la aparición de la RAM? *Si*  *No*  *Desconocido*

¿Tras disminuir o suspender el fármaco sospechoso disminuyó o desapareció la RAM? *Si*  *No*  *No Aplica*

¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo? *Si*  *No*  *No Aplica*

¿Reapareció o se intensificó la RAM luego de la readministración del fármaco sospechoso? *Si*  *No*  *No Aplica*

<b>Consecuencia de la RAM</b>	Requirió hospitalización	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Prolongó hospitalización	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Señale <input type="checkbox"/>
	Secuelas	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Describe secuelas	<input type="text"/>		

<b>Comentarios</b> (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)
Describe:          

<b>Informado por</b>				
Médico <input type="checkbox"/>	Químico Farmacéutico <input checked="" type="checkbox"/>	Enfermera <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	(Señalar): <input type="text"/>
Nombre:	<input type="text"/>			
Establecimiento (Donde se detecta la RAM):	Hospital Clínico Universidad de Chile		Fecha de Reporte:	<input type="text"/>
Dirección:	Santos Dumont 999, Independencia, Región Metropolitana, Chile		Teléfono:	<input type="text"/>
E-Mail:	<input type="text"/>		Ciudad:	<input type="text"/>
	Reporte Inicial:	<input checked="" type="checkbox"/>	Seguimiento:	<input type="checkbox"/>