



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Reacciones adversas a medicamentos y su prevención en el Servicio de Medicina Interna de un hospital universitario

Informe de internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al título de Química Farmacéutica

Profesora Patrocinante y directora:
Dra. Marcela Jirón A.
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Codirector:
Dr. Matías Martínez Olguín
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

Natalia Carrillo Gaete

Santiago, Chile

2023

A las mujeres de mi vida

*“La vida no es fácil para nadie, ¡y que importa!
Hay que tener perseverancia y confianza en uno mismo,
creer que se tiene un don para algo, y que ese algo debe ser realizado”
Marie Skłodowska-Curie.*

Contenido

Tabla de contenido	III
Indice de tablas	IV
Indice de anexos	IV
Resumen	V
Abstract	VII
Introducción	1
Objetivos	5
a) Objetivo general	5
b) Objetivos específicos	5
Metodología.....	6
a) Diseño del proyecto	6
b) Selección de pacientes	6
c) Recolección de datos	7
d) Detección de sospechas de RAM	7
e) Caracterización de sospechas de RAM	9
f) Sistemas afectados y medicamentos involucrados en cada sospecha de RAM	12
g) Caracterización de intervenciones	12
h) Comparación de sospechas de RAM	12
Resultados.....	14
a) Población en estudio	14
b) Caracterización de pacientes	14
c) Sospechas de RAM al momento del ingreso y durante la hospitalización	16
d) Sistemas afectados y medicamentos involucrados en cada sospecha de RAM	18
e) Intervenciones dirigidas a evitar RAM	22
f) Subnotificación de sospechas de RAM	24
Discusión	27
Conclusión.....	34
Bibliografía.....	35
Anexos	39

Índice de Tablas

Tabla N°1. Tipos de reacciones adversas a medicamentos según Edwards y Aronson.

Tabla N°2. Criterios de Schumock y Thornton adaptados, para evaluación de potencial prevención de RAM.

Tabla N°3. Caracterización sociodemográfica de la muestra.

Tabla N°4. Caracterización de sospechas de RAM.

Tabla N°5. Sospechas de RAM detectadas según sistema fisiológico afectado.

Tabla N°6. Clasificación medicamentos involucrados en sospechas de RAM según grupo anatómico principal del sistema de clasificación ATC.

Tabla N°7. Descripción sospechas de RAM notificadas al ISP y presentes en el estudio

Índice de Anexos

Anexo N°1. Ficha de seguimiento farmacoterapéutico.

Anexo N°2. Algoritmo de Naranjo, escala de evaluación de causalidad de RAM.

Anexo N°3. Caracterización sociodemográfica según sospechas de RAM.

Anexo N°4. Descripción de sospechas de RAM detectadas al momento del ingreso y durante la hospitalización junto a los medicamentos involucrados.

Anexo N°5. Medicamentos involucrados en sospechas de RAM al ingreso y durante la hospitalización según grupo terapéutico del sistema de clasificación ATC.

Resumen

Antecedentes: La farmacovigilancia (FV) es una actividad indispensable para conseguir terapias farmacológicas seguras y efectivas. Esta disciplina incluye el análisis de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y la posterior difusión de la información obtenida. Los sistemas de FV activa aumentan la detección de RAM, aportando significativamente en el conocimiento de la realidad local en materia de subnotificación y prevención de estos eventos.

Objetivo: Caracterizar las RAM de los pacientes hospitalizados y las intervenciones dirigidas a evitarlas en el Servicio de Medicina Interna (SMI) de un hospital universitario de alta complejidad.

Metodología: Un estudio prospectivo de intervención se realizó en pacientes hospitalizados en el SMI de un hospital universitario. La vigilancia farmacológica intensiva se llevó a cabo por medio de visitas diarias, revisión de ficha clínica y entrevistas a los pacientes, desde el ingreso hasta el egreso de cada participante, con el fin de detectar sospechas de RAM. Cada sospecha fue caracterizada según causalidad, seriedad, tipo y potencial prevención de la RAM. Para ello se utilizó el algoritmo de Naranjo, la clasificación según la OMS, la clasificación de Edwards y Aronson y los criterios de Schumock y Thornton adaptados, respectivamente.

Las intervenciones dirigidas a prevenir potenciales RAM realizadas al equipo médico tratante de una sala del SMI fueron registradas y caracterizadas. Por último, las sospechas de RAM identificadas por el equipo de internado clínico fueron comparadas con las sospechas notificadas al servicio nacional de FV con el propósito de estimar la subnotificación.

Resultados: Un total de 263 pacientes fueron incluidos, de los cuales 34 (12,9%) presentaron alguna sospecha de RAM al momento del ingreso hospitalario y 76 (29,3%) durante su hospitalización en el SMI. El 51,4% (19) de las sospechas de RAM eran de causalidad probable

al ingreso hospitalario y en un 57,4% (62) de los casos fue durante la hospitalización. De la misma manera, las sospechas de tipo A se presentaron en el 51,4% (19) y 69,4% (75) de los casos, al ingreso y durante la hospitalización, respectivamente.

Las intervenciones dirigidas a evitar potenciales RAM fueron aceptadas en un 77% (15) por el equipo médico tratante. Las principales intervenciones estaban dirigidas a cambiar dosis, frecuencia o vía de administración del medicamento, representando el 45% (9). Por último, la subnotificación de sospechas de RAM detectada en este estudio alcanzó el 93,8%.

Conclusión: Uno de cada 10 pacientes evaluados presentó alguna sospecha de RAM al momento de su ingreso al servicio. De la misma forma, uno de cada cuatro presentó al menos una sospecha de RAM durante su hospitalización. La presencia de sospechas de RAM de diversas características se sitúa como un problema importante en la muestra estudiada. Las intervenciones educativas y aquellas dirigidas a evitar potenciales RAM fueron bien recibidas por los pacientes y los equipos multidisciplinarios, siendo aceptadas en un 77%. Por último, la subnotificación obtenida fue cercana al 94%, cifra coincidente con la literatura disponible al respecto.

Abstract

Background: Pharmacovigilance (PV) has become an essential activity to achieve safe and effective pharmacotherapies. This discipline includes analysis of adverse drug reactions (ADR) and spreading the obtained information. Active PV systems increase the ADR detection, significantly contributing and shaping the knowledge of the local reality, in terms of under-reporting and preventability of these events.

Objective: To characterize ADR occurring on inpatients and the interventions aimed to prevent them in the internal medicine unit (IMU) of a highly complex university hospital.

Methodology: A prospective interventional study was made on inpatients in the IMU of a university hospital. The intensive pharmacovigilance was carried out through daily clinical rounds, medical record reviews and patient interviews, from their admission until their discharge, to detect potential ADR. Every suspected ADR was characterized by causality, severity, type, and preventability, based on the Naranjo algorithm, WHO classification, Edwards and Aronson classification, and Schumock y Thornton criteria, respectively.

The interventions aimed to prevent potential ADRs delivered to the attending medical staff of a IMU room were registered and characterized. The ADR suspicions identified by the clinical pharmacy internship team were compared to those notified to the national PV service to estimate the under-reporting.

Results: A total of 263 patients were included, from which 34 (12.9%) of them presented any suspected ADR at admission and 76 (29.3%) during its stay at the IMU. The 51.4% (19) of the ADR suspicions at admission were classified by causality as probable, as the 57.4% (62) of the ADR suspected during hospitalization. Type A suspicions were presented in 51.4% (19) and 69.4% (75) of the events, at admission and during their stay, respectively.

Interventions aimed to prevent potential ADRs were accepted in 77% (15) of the cases by the medical staff. Most of them focused on changing drug dosing, frequency, or route of administration, representing 45% (9) of them. Last, the suspected ADR under-reporting detected in this study achieved 93.8%.

Conclusion: One of every 10 patients presented any suspected ADR at admission to the unit. Also, one of every four patients had at least one suspected ADR during its stay at the unit. The presence of diverse types of suspected ADR was identified as a relevant problem in this sample. The educational interventions and those aimed to prevent potential ADRs were well received by patients and medical staff, being accepted in 77% of the cases. Finally, the under-reporting level detected was near 94%, in agreement with the available literature.

Introducción

La terapia farmacológica se ha vuelto parte inseparable del acto médico, siendo los medicamentos una herramienta fundamental en el manejo, estabilización y control de diversas patologías. Además, los fármacos son un factor clave en la prolongación de la esperanza de vida de la población y en el bienestar general de los pacientes ¹.

Los fármacos durante su desarrollo son sometidos a una serie de pruebas preclínicas y clínicas para asegurar su eficacia y seguridad previo a su comercialización. Estos estudios no aseguran un resultado idéntico en toda la población, ya que son realizados en un número acotado de sujetos, lo que limita la experiencia a la población estudiada ².

Asimismo, los estudios clínicos se realizan en condiciones estandarizadas, lo que restringe la extrapolación de resultados a las condiciones habituales de uso del medicamento. Estas pruebas pasan por alto factores relacionados con un mayor riesgo, como la presencia de comorbilidades y polifarmacia, entre muchos otros ³. Por consiguiente, ningún fármaco está exento de presentar una reacción adversa al medicamento (RAM) tras su comercialización.

Una RAM es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “respuesta que es nociva e indeseable y que ocurre a dosis normalmente administradas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica” ⁴. Además, estos eventos deben ser controlados y evaluados por medio de la Farmacovigilancia (FV) ⁵.

La FV es el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos relacionados con los medicamentos presentes en el mercado. Esta disciplina corresponde a una actividad indispensable para garantizar terapias farmacológicas seguras y efectivas ^{6,7}.

En el año 1968, la OMS solicitó la recopilación sistemática de información sobre RAM graves durante el desarrollo de nuevos fármacos. Además, el organismo puso especial énfasis en aquellos medicamentos que ya se encuentran a disposición de los pacientes. De esta forma, la OMS condujo a la formación del “Programme for International Drug Monitoring” (PIDM) ⁸.

El PIDM se formó inicialmente por países europeos que ya contaban con sistemas nacionales de registro de RAM. La adhesión de la mayoría de los países de América, Asia y África al programa se realizó durante las décadas de 1990 y 2000. Esto se debe a que las actividades de FV en estos países son más recientes y/o menos desarrolladas ⁹.

Actualmente los 123 estados miembros del PIDM envían informes sobre RAM a la base de datos global de la OMS (VigiBase). Estos informes son conocidos como “Informes de seguridad de casos individuales”. La base de datos es administrada y mantenida por el centro colaborador Uppsala Monitoring Center ⁸.

El método más utilizado para realizar seguimiento de los medicamentos por los países participantes del programa internacional de FV, es el sistema de notificación espontánea (SNE). Este método está basado en la detección de RAM por los profesionales de salud durante su práctica diaria, y cuya principal limitación es la subnotificación de los casos ^{7,9}.

El SNE tiene la ventaja de abarcar a un gran número de pacientes, es decir, toda la población expuesta a medicamentos, y una amplia gama de fármacos. Por lo tanto, es un método relativamente costo-efectivo para monitorear la seguridad de los medicamentos del mercado ¹⁰.

Chile cuenta actualmente con un sistema nacional de FV liderado por el Instituto de Salud Pública (ISP), formando parte del PIDM desde el año 1996. El ISP cuenta con un sistema de notificación de sospechas de RAM disponible en línea llamado Red-RAM. Este sistema está

destinado a facilitar el proceso de notificación y a constituir un sistema de registro local de las RAM notificadas, favoreciendo la gestión y la comunicación con el Centro Nacional de FV ¹¹.

El sistema Red-RAM es una aplicación electrónica a la que pueden acceder los establecimientos que, de acuerdo con la normativa vigente, deben notificar las sospechas de RAM al programa nacional de FV. Es decir, se incluyen establecimientos asistenciales, farmacias comunitarias y titulares de registros sanitarios ¹¹.

Internacionalmente la incidencia general de RAM se ha descrito cercana al 12% en pacientes hospitalizados. De ellas, el 22,6% se observa al momento del ingreso, mientras que el 77,4% restante ocurre durante la estancia hospitalaria ¹².

El subregistro estimado para el total de las RAM en el entorno hospitalario, sin importar su gravedad, es cercano al 96%. De la misma manera, para RAM serias el subregistro estimado es cercano al 95% ¹⁰. Esto se ve reflejado no solo en reacciones leves a medicamentos ya conocidos, sino que también a fármacos nuevos y reacciones graves ¹⁰.

Un estudio realizado en Chile, y publicado el año 2014 concluyó que la implementación de un sistema de FV activa, realizada por un farmacéutico clínico, aumenta la detección de RAM ³. Además, este método disminuye la subnotificación existente y promueve su prevención por medio de intervenciones al equipo clínico ³.

Por otra parte, para que la FV influya realmente en la seguridad del paciente, es necesario el análisis de las notificaciones y la posterior difusión de la información obtenida ⁷. Este análisis incluye la seriedad de la reacción, los estudios de causalidad, el mecanismo por el que se produjo, entre otras categorizaciones.

Para el análisis de seriedad de las RAM, la OMS implementó una clasificación utilizada internacionalmente que las clasifica entre grave, moderada, leve o incidental, según las

consecuencias médicas ocasionadas. Las RAM serias son aquellas reacciones que “sea mortal o que pueda poner en peligro la vida o que implique incapacidad o invalidez grave o que tenga por consecuencia la hospitalización o prolongación de esta”. Estas últimas resultan de especial interés por su impacto en el paciente y en el sistema sanitario ^{4,11}.

El análisis de la relación causa-efecto puede ser complejo, tomando en cuenta la cantidad de medicamentos administrados simultáneamente y la presencia de diversos síntomas debido a los diagnósticos médicos del paciente. Para enfrentar este proceso existen diversas herramientas, siendo una de ellas el algoritmo de Naranjo y col ¹³. Esta herramienta clasifica las sospechas entre probada, probable, posible y dudosa, incluyendo entre otros factores, la plausibilidad de la relación y la secuencia temporal de los hechos ¹³.

El mecanismo por el cual se produjo la RAM es de suma importancia para aplicar el tratamiento correcto posterior a su aparición. Las reacciones relacionadas con la dosis y los efectos tóxicos del fármaco deben ser diferenciadas de aquellas no relacionadas con la dosis. De igual manera, las reacciones alérgicas, las reacciones ligadas a dosis acumuladas o de aparición tardía deben ser identificadas de forma oportuna. Por último, identificar reacciones causadas por abstinencia del fármaco o fallos inesperados de la terapia nos permitirá actuar de forma correcta ¹⁴.

Por otra parte, también es necesario determinar si la reacción pudo ser evitada o no por el personal a cargo. Diversos estudios informan que más del 50% de las RAM podrían ser evitadas, en pacientes de todas las edades ¹⁵⁻¹⁷. En el año 2000, un informe estimó que el costo total de las RAM prevenibles para EE. UU., incluyendo la pérdida de ingresos y de producción familiar, la discapacidad y los costos de salud, fue entre 17 y 29 mil millones de dólares ³.

En base a lo anteriormente expuesto, el presente estudio tuvo como propósito caracterizar las sospechas de RAM en la realidad local de pacientes hospitalizados y estimar la ocurrencia de subnotificación de estas sospechas de RAM en el Servicio de Medicina Interna (SMI) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH).

Objetivo

Objetivo general

- Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos e intervenciones dirigidas a evitarlas en pacientes adultos hospitalizados en el SMI de un hospital universitario.

Objetivos específicos

- Determinar la causalidad, seriedad, tipo y potencial de prevención de las sospechas de RAM detectadas.
- Caracterizar intervenciones dirigidas a prevenir potenciales RAM en los pacientes atendidos en una sala del SMI y estimar su nivel de aceptación.
- Estimar la subnotificación de sospechas de RAM al servicio nacional de FV por medio de la comparación con las sospechas documentadas durante el estudio.

Metodología

Diseño del proyecto

El presente estudio fue de tipo prospectivo de intervención, realizado entre los meses de marzo y agosto del año 2018, en pacientes adultos hospitalizados en el SMI del HCUCH. El SMI contaba con 31 camas para pacientes, en 5 salas divididas por sexo, cada una de estas a cargo de un médico internista miembro del staff.

El presente estudio formó parte de la atención de pacientes participantes del proyecto FONIS “SA14ID0141”, cumpliendo con los aspectos éticos requeridos. La información médica de cada paciente fue registrada por el equipo clínico a cargo en el sistema de ficha clínica electrónica, desde el ingreso hasta el egreso del SMI.

Selección de pacientes

Los pacientes hospitalizados en el SMI fueron invitados a participar considerando los siguientes criterios de selección:

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 años o más, de ambos sexos ingresados en el SMI del HCUCH.
- Con una estancia de al menos 48 horas en el servicio.
- Con patología aguda o crónica descompensada.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes con baja probabilidad de sobrevida, según evaluación médica.
- Pacientes con deterioro cognitivo, donde no fuese posible contactar a su cuidador.

Recolección de datos

La recolección de datos se realizó mediante una ficha de seguimiento diseñada especialmente para este proyecto (Anexo N°1). En ella se registraron datos sociodemográficos, mórbidos y farmacoterapéuticos del paciente, con su correspondiente evolución clínica y resultados de laboratorio.

En la ficha de seguimiento se incluyó un apartado para la anotación de las sospechas de RAM, su temporalidad y tratamiento. Además, el instrumento contó con una sección para el registro de las intervenciones realizadas al equipo clínico y educación al paciente, cuando correspondiera.

La información de cada paciente fue obtenida desde la ficha clínica electrónica y fichas clínicas físicas de otros servicios del HCUCH. Asimismo, las rondas diarias junto al equipo multidisciplinario a cargo de cada sala y entrevistas a los pacientes y/o cuidadores durante su estancia en el SMI, fueron utilizadas para complementar la información.

La información recopilada fue codificada e ingresada en una base de datos electrónica de acceso privado para mantener la confidencialidad de los participantes. Con este propósito, se utilizó Microsoft Office Excel® para su posterior análisis mediante estadística descriptiva.

Detección de sospechas de RAM

La vigilancia farmacológica intensiva para detectar las sospechas de RAM se llevó a cabo desde el ingreso hasta el egreso del SMI de cada paciente. Las visitas diarias al SMI se realizaron con el objetivo de registrar los nuevos ingresos, participar de las rondas médicas y complementar información por medio de entrevistas a los pacientes sobre alergias y/o RAM previas.

La ficha clínica electrónica se revisó diariamente con el propósito de detectar manifestaciones potencialmente asociadas al uso de medicamentos. Los parámetros de laboratorio alterados, nuevos medicamentos prescritos o la utilización de medicamentos comúnmente asociados al tratamiento de RAM (principalmente corticoides y antihistamínicos), fueron buscados activamente.

Las sospechas de RAM se identificaron basándose en las distintas fuentes de información científica disponible. Bases de datos como Medscape®, Uptodate® y Micromedex® fueron revisadas diariamente. Además, guías clínicas actualizadas y prospectos de medicamentos se consultaron para este fin.

Las sospechas de RAM se organizaron entre aquellas detectadas al momento del ingreso al SMI y aquellas presentadas durante la hospitalización en el servicio. La proporción de sospechas de RAM se calculó de manera independiente para cada caso. Además, se especificó si las RAM detectadas al ingreso eran causantes o no de la hospitalización del paciente.

Las fórmulas utilizadas para calcular la incidencia de RAM, tanto al ingreso como durante la hospitalización, y el número de sospechas de RAM por paciente son las siguientes:

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de pacientes con al menos una sospecha de RAM}}{\text{n}^\circ \text{ de pacientes totales}} \times 100$$

$$\text{Proporción de RAM por paciente} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de sospechas de RAM detectadas}}{\text{n}^\circ \text{ de pacientes totales}} \times 100$$

Caracterización de sospechas de RAM

Todas las sospechas de RAM fueron caracterizadas según los parámetros de causalidad, seriedad, tipo de RAM, y si eran potencialmente prevenibles. Este procedimiento fue realizado por el equipo de estudiantes de internado clínico, y revisado por un químico farmacéutico (QF) con experiencia clínica.

Caracterización según causalidad

La caracterización según causalidad se realizó mediante el algoritmo de Naranjo y col.¹³ (Anexo N°2). Este consta de 10 preguntas objetivas enfocadas a la literatura, la sintomatología y la secuencia temporal de los hechos, asignando un puntaje entre -1 y +2 a cada respuesta.

La suma total de puntos obtenidos permite categorizar cada RAM en definitiva (puntaje total \geq 9), probable (puntaje total entre 5 y 8), posible (puntaje total entre 1 y 4) o dudosa (puntaje total igual a 0).

Caracterización según seriedad

La caracterización en función de la seriedad de cada RAM se realizó utilizando la clasificación propuesta por la OMS⁴. Esta herramienta permite categorizar cada sospecha en grave, moderada, leve o incidental, según las siguientes definiciones:

- a- **Grave:** mortal o potencialmente mortal.
- b- **Moderada:** requiere la administración de un antídoto, tratamiento médico u hospitalización.
- c- **Leve:** síntomas que sólo requieren la interrupción del tratamiento farmacológico.
- d- **Incidental:** síntomas muy leves que permiten que el paciente decida si continuar el tratamiento farmacológico o no.

Caracterización según tipo de RAM

La caracterización de acuerdo con mecanismo o tipo de RAM se realizó utilizando la clasificación propuesta por Edwards y Aronson ¹⁴. Esta categoriza cada RAM entre tipo A, B, C, D, E o F, según las definiciones descritas en la tabla N°1.

Tabla N°1. Tipos de reacciones adversas a medicamentos según Edwards y Aronson ¹⁴

Tipo de reacción	Mnemotecnia	Características	Ejemplos
A: Dosis relacionada	Augmented	<ul style="list-style-type: none">- Común- Baja mortalidad- Relacionada con el efecto farmacológico	Toxicidad por digoxina.
B: No dosis relacionada	Bizarre	<ul style="list-style-type: none">- Poco común- Alta mortalidad- No relacionada con el efecto farmacológico	Hipersensibilidad a penicilinas.
C: Dosis y tiempo relacionada	Chronic	<ul style="list-style-type: none">- Poco común- Relacionada con dosis acumulada	Supresión del eje hipotalámico
D: Tiempo relacionada	Delayed	<ul style="list-style-type: none">- Poco común- Parece comenzar algún tiempo después del uso	Teratogénesis por dietilbestrol
E: Terapia retirada	End of use	<ul style="list-style-type: none">- Poco común- Comienza poco tiempo después de la retirada del fármaco	Síndrome de abstinencia a benzodiazepinas
F: Fallo inesperado de la terapia	Failure	<ul style="list-style-type: none">- Común- Dosis relacionada- A menudo causada por interacciones	Dosificación inadecuada de anticonceptivos

Caracterización según prevención potencial.

Los criterios de Schumock y Thornton adaptados ¹⁸ fueron considerados para caracterizar cada una de las sospechas de RAM como potencialmente prevenible, o no prevenible. Una RAM se consideró potencialmente prevenible al encontrar como positivo al menos 1 de los criterios descritos en la tabla N°2

Tabla N°2. Criterios de Schumock y Thornton adaptados ¹⁸, para evaluación de potencial prevención de RAM.

Criterio	SI	NO
1.- ¿El medicamento implicado es inapropiado considerando la situación clínica del paciente?		
2.- ¿La dosis, vía o frecuencia de administración son inapropiadas considerando la edad, el peso, o la patología subyacente del paciente?		
3.- ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?		
4.- ¿Se ha omitido la realización de controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?		
5.- ¿Había presentado previamente el paciente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?		
6.- ¿La reacción se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?		
7.- ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorios utilizadas para controlar el tratamiento?		
8.- ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición de la reacción adversa, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?		
9.- ¿La reacción se produjo por el cumplimiento errático de la indicación?		
10.- ¿Se ha producido la reacción por un error en la administración del medicamento?		
11.- ¿La reacción deriva de una automedicación incorrecta?		
12.- ¿Se ha producido la reacción por alguna otra circunstancia que se pueda considerar un error?		

Sistemas afectados y medicamentos involucrados en cada sospecha de RAM

Las sospechas de RAM fueron organizadas según el Sistema de clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) para su correcto análisis. Por su parte, los medicamentos involucrados en cada sospecha de RAM fueron clasificados según grupo anatómico principal utilizando el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (Código ATC).

Caracterización de intervenciones

El equipo multidisciplinario tratante de la sala 310 incluyó una interna de química y farmacia con el objetivo de realizar intervenciones dirigidas a evitar posibles RAM. Las intervenciones farmacéuticas realizadas fueron aceptadas o no por el equipo y registradas en la ficha de seguimiento. Además, las intervenciones educativas fueron registradas cuando promovían un correcto uso de medicamentos y/o dispositivos médicos (inhaladores, lápices de insulina, entre otros), por parte del paciente y/o su cuidador.

Cada intervención se categorizó precisando si se buscaba evitar una interacción farmacológica, optimizar dosis, frecuencia o vía de administración del medicamento, evitar la prescripción de un fármaco potencialmente inadecuado para la condición clínica del paciente, o reincorporar un medicamento de uso previo. El porcentaje de aceptación de las intervenciones fue evaluado para cada categoría.

Comparación de las notificaciones de sospechas de RAM

El acceso al listado de notificaciones provenientes del SMI se solicitó al servicio de farmacia del HCUCH. Estas notificaciones corresponden a aquellas verificadas y realizadas por el QF encargado de FV al centro nacional por medio del sistema en línea Red-RAM en el periodo entre abril y agosto del año 2018.

Las sospechas notificadas al centro nacional fueron comparadas una a una con las sospechas documentadas durante el internado clínico. El número de coincidencias entre ambos listados se identificó junto a sus respectivas características. Con los datos antes mencionados, se estimó la subnotificación de RAM al servicio nacional de FV.

Resultados

Población en estudio

Todos los pacientes que ingresaron al SMI del HCUCH entre abril y agosto del año 2018 fueron evaluados. Los criterios de inclusión fueron cumplidos por 283 pacientes, de los cuales 22 fueron excluidos. La exclusión se debió a recibir el alta fuera del periodo de estudio (8), fallecimiento durante su estancia hospitalaria (2), entre otras razones (12). En total fueron enrolados 263 pacientes, y para 60 (23,0%) de ellos se caracterizaron las intervenciones dirigidas a evitar posibles RAM.

Caracterización de pacientes

En la tabla N°3 se muestra la caracterización de la muestra. En ella se puede observar que la edad de los pacientes presentó una mediana de 65 (RIC: 52-78) años, siendo las mujeres el 50,9% (133) de la muestra. Los pacientes utilizaban 4 (RIC: 2-7) medicamentos al momento de su ingreso al SMI, mientras que durante su hospitalización aumentó a 11 (RIC: 8-15). La prescripción al momento del alta hospitalaria alcanzó una mediana de 6 (RIC: 4-8) fármacos.

El 39,5% (103) de los pacientes se encontraban adscritos al Fondo Nacional de Salud (FONASA), mientras que el 9,6% (25) ingresaron al HCUCH por medio de la "Ley de urgencia en salud"¹⁹. Además, el 32,6% (86) de los pacientes informaron entre 8 y 12 años de estudios continuos y 44 (16,9%) pacientes informaron sufrir una o más alergias (tabla N°3).

En relación con el motivo de consulta o ingreso de cada paciente, 39 personas presentaron algún cuadro infeccioso (14,9%). En la misma línea, un paciente de cada 5 consultó debido a dolor (19,2%). Por último, las patologías más frecuentemente presentadas fueron la hipertensión arterial (HTA) (111 (42,5%)) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM II) (71 (27,2%)) (tabla N°3).

Tabla N°3. Caracterización sociodemográfica de la muestra (n = 263)

Característica		Pacientes (n=263)
Edad, años. Mediana (Q1-Q3)		65 (52-78)
Rango de edad	18 - 39 años	40 (15,3%)
	40 - 59 años	61 (23,4%)
	≥ 60 años	160 (61,3%)
Sexo	Mujer	133 (50,9%)
	Hombre	128 (49,1%)
Medicamentos al ingreso, mediana (Q1-Q3)		4 (2-7)
Medicamentos durante la hospitalización, mediana (Q1-Q3)		11 (8-15)
Medicamentos indicados al alta, mediana (Q1-Q3)		6 (4-8)
Previsión	FONASA	103 (39,5%)
	ISAPRE	127 (48,7%)
	Ley de Urgencias	25 (9,6%)
	Otra	6 (2,3%)
Nivel de Escolaridad (años)	1 – 8 años	43 (16,5%)
	9 – 12 años	86 (33,0%)
	≥ 13 años	85 (32,6%)
	No sabe/ No contesta	47 (18,0%)
Alergias conocidas (1 o más)	A medicamentos	38 (14,6%)
	A otras sustancias	7 (2,7%)
Motivo de consulta/ ingreso	Cuadro infeccioso	39 (14,9%)
	Dolor (Cualquier tipo)	50 (19,2%)
	Síntomas generales	36 (13,8%)
	Síntomas respiratorios	30 (11,5%)

Tabla N°3. Caracterización sociodemográfica de la muestra (continuación).

Característica		Pacientes (n=263)
Motivo de consulta/ ingreso	Síntomas gastrointestinales y/o abdominales	26 (10,0%)
	Síntomas cardiovasculares	15 (5,7%)
	Síntomas neurológicos	12 (4,6%)
	Otros	53 (20,3%)
Patologías frecuentes*	HTA	111 (42,5%)
	DM II	71 (27,2%)
	Anemia	35 (13,4%)
	Hipotiroidismo	31 (11,9%)
	ICC	30 (11,5%)
	ERC	28 (10,7%)

Q1-Q3 = Rango intercuartílico; FONASA = Fondo Nacional de Salud; ISAPRE = Instituciones de Salud Previsional; HTA = Hipertensión arterial; DM II = Diabetes mellitus tipo 2; ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva; ERC = Enfermedad renal crónica. *Los porcentajes pueden sumar más de 100 ya que las patologías no son excluyentes entre sí.

Sospechas de RAM al momento del ingreso y durante la hospitalización

Al ingreso al SMI se detectaron 37 sospechas de RAM en 34 (12,9%) pacientes diferentes, obteniéndose una proporción de 0,14 RAM al ingreso por paciente. Las sospechas de RAM detectadas como causa del ingreso hospitalario fueron 23 (62,2%), correspondientes al 8,7% de pacientes ingresados debido a una RAM.

Durante la hospitalización en el SMI se detectaron 105 sospechas de RAM, en 76 (29,3%) pacientes diferentes, obteniendo una proporción de 0,41 RAM por paciente. En suma, 100 (38,0%) pacientes diferentes presentaron al menos una RAM durante nuestro periodo de estudio.

En la tabla N°4 se detallan las características de las sospechas de RAM. En ella se observa que al momento del ingreso la causalidad probable se presentó en el 51,4% (19) de las sospechas de RAM y la seriedad moderada en un 52,2% (23) de los casos. Por otra parte, la clasificación por tipo de RAM indica que un 51,4% (19) de las sospechas de RAM fueron dosis relacionadas (tipo A). Por último, un 75,7% (28) de las sospechas de RAM del ingreso al SMI fueron no prevenibles.

Durante la hospitalización, el 57,0% (60) de las sospechas de RAM detectadas fueron categorizadas como causalidad probable. En cuanto a seriedad, el 40,9% (43) de las sospechas fueron moderadas y el 40,9% (43) fueron leves. Por otra parte, la caracterización por tipo de RAM indica un 69,5% (73) de las sospechas de RAM dosis relacionadas (tipo A). Finalmente, un 24,8% (26) de las sospechas de RAM detectadas durante la hospitalización fueron clasificadas como potencialmente prevenibles (tabla N°4).

Tabla N°4. Caracterización de sospechas de RAM.

Clasificación		RAM ingreso (n = 37)	al RAM durante hospitalización (n = 105)	Total (n = 142)
Causalidad	Definitiva	5 (13,5%)	6 (5,7%)	11 (7,7%)
	Probable	19 (51,4%)	60 (57,1%)	79 (55,6%)
	Posible	12 (32,4%)	39 (37,1%)	51 (35,9%)
	Dudosa	1 (2,7%)	0 (0%)	1 (0,7%)
Seriedad	Grave	7 (18,9%)	2 (1,9%)	9 (6,4%)
	Moderada	23 (62,2%)	43 (40,9%)	66 (46,5%)
	Leve	6 (16,2%)	43 (40,9%)	49 (34,5%)
	Incidental	1 (2,7%)	17 (16,2%)	18 (12,7%)

Tabla N°4. Caracterización de sospechas de RAM (Continuación).

Clasificación		RAM al ingreso (n = 37)	RAM durante hospitalización (n = 105)	Total (n = 142)
Tipo de RAM	A	19 (51,4%)	73 (69,5%)	92 (64,8%)
	B	4 (10,8%)	17 (16,2%)	21 (14,8%)
	C	10 (27,0%)	15 (14,3%)	25 (17,6%)
	D	4 (10,8%)	0 (0%)	4 (2,8%)
	E	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	F	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Potencialmente Prevenible	Si	9 (24,3%)	26 (24,8%)	35 (24,6%)
	No	28 (75,7%)	79 (75,2%)	107 (75,4%)

RAM: reacción adversa a medicamento.

Sistemas afectados y medicamentos involucrados en cada sospecha de RAM

La tabla N°5 muestra las sospechas de RAM detectadas según sistema afectado. Los síntomas y signos endocrinos, nutricionales o metabólicos corresponden al grupo más comúnmente implicado, con un 26,8% de los casos (38). Por otra parte, la insuficiencia renal correspondió al evento con mayor número de casos detectados (16; 11,3%). El anexo numero 4 detalla los medicamentos asociados a cada evento.

Tabla N°5. Sospechas de RAM detectadas según sistema afectado.

Sistema afectado	Evento	Número de casos (%)
Síntomas y signos endocrinos, nutricionales o metabólicos.	Hipokalemia	12
	Hiperkalemia	11
	Hiponatremia	5
	Síndrome de Cushing	2
	Hipercalcemia	1
	Hipomagnesemia	1
	Hipocalcemia	1

Tabla N°5. Sospechas de RAM detectadas según sistema afectado (continuación).

Sistema afectado	Evento	Número de casos (%)
Síntomas y signos endocrinos, nutricionales o metabólicos.	Hipoglicemia	1
	SIADH	1
	Diabetes esteroideal	1
	Insuficiencia suprarrenal	1
	Alcalosis metabólica	1
	Total	38 (26,8%)
Síntomas y signos del sistema circulatorio	Hipotensión	8
	Bradycardia	4
	Taquicardia	3
	Tromboflebitis superficial	2
	Hipotensión ortostática	1
	Hipertensión	1
	TEP	1
	TVP	1
	Total	21 (14,8%)
Síntomas y signos del sistema genitourinario	Insuficiencia renal aguda	16
	Hemorragia uterina anormal	2
	Retención aguda de orina	1
	Coloración anaranjada de orina	1
	Total	20(14,0%)
Síntomas y signos del sistema digestivo y el abdomen	Meteorismo	4
	Vómitos	4
	Diarrea	4
	Nauseas	2
	Estreñimiento	1
	Colitis isquémica	1
	Hemorragia digestiva alta	1
	Xerostomía	1
	Total	18 (12,7%)
Síntomas generales	Somnolencia	7

Tabla N°5. Sospechas de RAM detectadas según sistema afectado (continuación).

Sistema afectado	Evento	Número de casos (%)
Síntomas generales	Edema localizado	5
	Síndrome febril	1
	Total	14 (9,9%)
Síntomas y signos relativos a sangre, órganos hematopoyéticos y sistema inmunitario	Alteración de enzimas hepáticas	4
	Bicitopenia	3
	Hiperglicemia sintomática	2
	Neutropenia febril	1
	Pancitopenia	1
	Trombocitopenia	1
	Shock anafiláctico	1
	Total	13 (9,2%)
Síntomas y signos relativos a la piel	Rash	3
	Síndrome DRESS	1
	Pustulosis exantemática aguda	1
	Calcifilaxis	1
	Erupción fija generalizada bullosa	1
	Eritema	1
	Total	8 (5,6%)
Síntomas y signos del sistema nervioso	Cefalea	3
	Temblor esencial	1
	Hipotonía	1
	Total	5 (3,5%)
Síntomas relativos a la mente y el comportamiento	Euforia	1
	Síndrome confusional agudo	1
	Total	2 (1,4%)
Enfermedades infecciosas	Candidiasis orofaríngea	2
	Total	2 (1,4%)
Síntomas y signos del sistema respiratorio	Epistaxis	1
	Total	1 (0,7%)

RAM: Reacción adversa a medicamento; PEG: Polietilenglicol; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVP: Trombosis venosa profunda; SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; DRESS: sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

La tabla N°6 detalla el número de medicamentos involucrados en sospechas de RAM según grupo anatómico principal. El grupo con mayor número de casos al ingreso al SMI fue “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (30,2%; 13). En segundo y tercer lugar, tenemos “Sistema cardiovascular” (11,6%; 5) y “Sistema nervioso” (11,6%; 5), respectivamente.

Por otra parte, durante la hospitalización el grupo involucrado en mayor número de casos fue “Sistema cardiovascular” (27,7%; 33), seguido de “Sistema digestivo y metabolismo” (18,5%; 22) y “antiinfecciosos en general para uso sistémico” (16,8%; 20) (tabla N°6).

El anexo N°5 detalla los medicamentos involucrados y la familia terapéutica principal a la que pertenecen según ATC. El principio activo involucrado en mayor número de sospechas de RAM fue la furosemida, con 11 sospechas durante la hospitalización, y 13 en total. En segundo lugar, destaca la prednisona, con 7 sospechas durante la hospitalización y 9 en total.

Tabla N°6. Clasificación medicamentos involucrados en sospechas de reacciones adversas a medicamentos según grupo anatómico principal del sistema de clasificación ATC.

Grupo Anatómico	Ingreso n (%)	Hospitalización n (%)	Total n (%)
Sistema digestivo y metabolismo	3 (7,3)	21 (17,9)	24 (15,1)
Sangre y órganos hematopoyéticos	3 (7,3)	4 (3,4)	7 (4,4)
Sistema cardiovascular	5 (12,2)	33 (28,0)	38 (23,9)
Preparados hormonales sistémicos. Excluye hormonas sexuales e insulinas	3 (7,3)	15 (12,7)	18 (11,3)
Antiinfecciosos en general para uso sistémico	4 (9,8)	21 (17,8)	25 (15,7)
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	11 (26,8)	1 (0,8)	12 (7,5)
Sistema musculo esquelético	4 (9,8)	0 (0)	4 (2,5)
Sistema nervioso	5 (12,2)	15 (12,7)	20 (12,6)

Tabla N°6. Clasificación medicamentos involucrados en sospechas de reacciones adversas a medicamentos según grupo anatómico principal del sistema de clasificación ATC (continuación).

Grupo Anatómico	Ingreso n (%)	Hospitalización n (%)	Total n (%)
Sistema respiratorio	2 (4,9)	5 (4,2)	7 (4,4)
Varios	1 (2,4)	3 (2,5)	4 (2,5)

ATC = Anatómica – Terapéutica – Química

Intervenciones dirigidas a evitar RAM

Intervenciones dirigidas al equipo médico.

En los 60 pacientes tratados por el equipo multidisciplinario de la sala 310, se realizaron 20 intervenciones dirigidas a evitar potenciales RAM en 18 pacientes diferentes (30,0%). Entre las intervenciones realizadas, 9 (45%) buscaron un cambio de dosis, frecuencia o vía de administración del medicamento y 7 de ellas fueron aceptadas. Por otra parte, 5 (25%) intervenciones buscaron cambiar un fármaco inadecuado para la condición general del paciente y 4 de ellas fueron aceptadas.

Además, 4 (20%) intervenciones buscaron reincorporar un fármaco de uso crónico y evitar de esta forma una RAM por retiro inadecuado de la terapia, 3 de las cuales fueron aceptadas. Por último, se realizaron 2 (10%) intervenciones para evitar una posible interacción medicamentosa, ambas consistentes en el cambio de un medicamento, de las cuales una fue aceptada.

Los medicamentos del grupo “Sistema nervioso” según el código ATC estuvieron involucrados en 9 intervenciones realizadas (quetiapina, zopiclona, lorazepam, clonazepam, mirtazapina, paroxetina, hidroxizina). Por otra parte, medicamentos del grupo “Sistema cardiovascular” (valsartan, bisoprolol, carvedilol, atorvastatina) y “Preparados hormonales sistémicos” (Prednisona), estuvieron involucrados en 5 y 4 intervenciones, respectivamente.

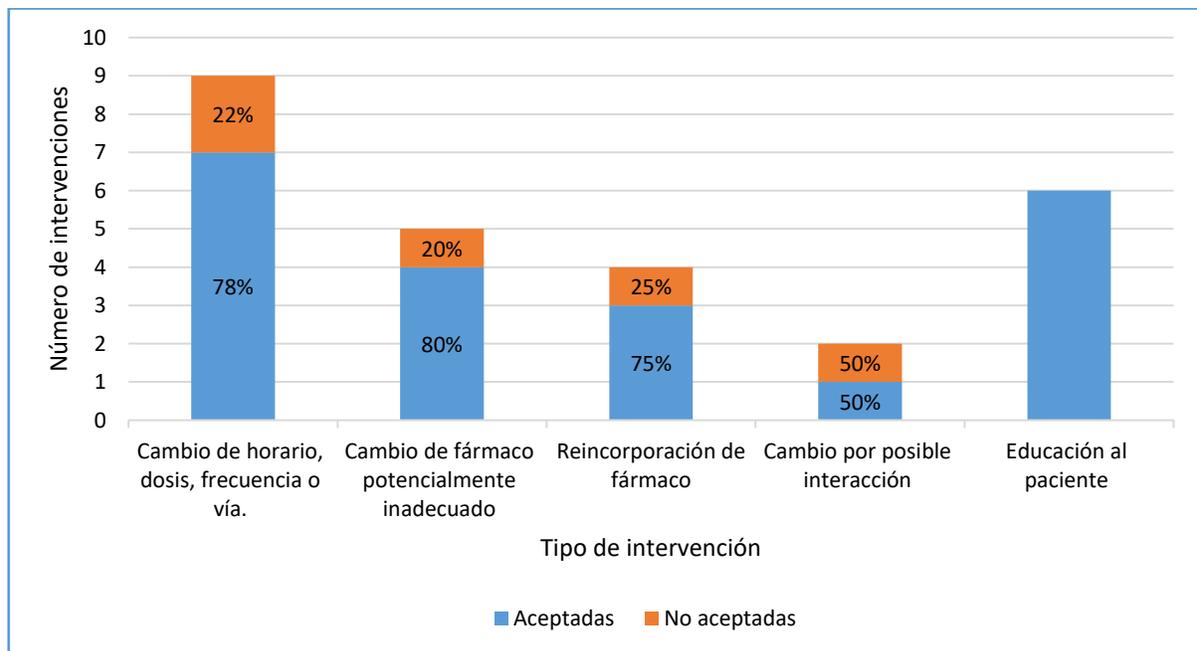
En suma, 15 intervenciones fueron aceptadas por el equipo médico tratante de la sala 310. La proporción de aceptación total obtenida es del 75% de las intervenciones realizadas por el equipo de internado clínico.

Intervenciones educativas dirigidas a pacientes.

Las intervenciones de carácter educativo para un correcto uso de dispositivos médicos (uso de inhaladores e inyecciones subcutáneas) fueron realizadas a 6 pacientes y/o cuidadores. La totalidad de los pacientes recibió material informativo sobre su nueva farmacoterapia, además de una ficha con el horario de sus medicamentos al alta.

En la figura N°1 se detallan las características de las intervenciones realizadas, y su aceptación por parte del equipo médico tratante.

Figura N°1.- Aceptación de intervenciones farmacéuticas al equipo de sala 310 según categoría.



Subnotificación de sospechas de RAM.

De acuerdo con el listado proporcionado por el servicio de farmacia del HCUCH, en el periodo de estudio fueron notificadas 11 sospechas de RAM presentadas por pacientes incluidos en la muestra al Servicio Nacional de FV. De esta cifra, 9 casos coincidieron con sospechas documentadas por el equipo de internado clínico y 2 no fueron consideradas RAM por este equipo y, por lo tanto, no fueron registradas.

Las 9 concordancias encontradas entre ambas listas se dividen en 4 sospechas correspondientes al momento del ingreso al SMI, y 5 a reacciones presentadas durante el periodo de hospitalización. Los eventos notificados al ISP se detallan en la tabla N°7 junto a los medicamentos involucrados.

Tabla N°7. Descripción sospechas de RAM notificadas al ISP y presentes en el estudio.

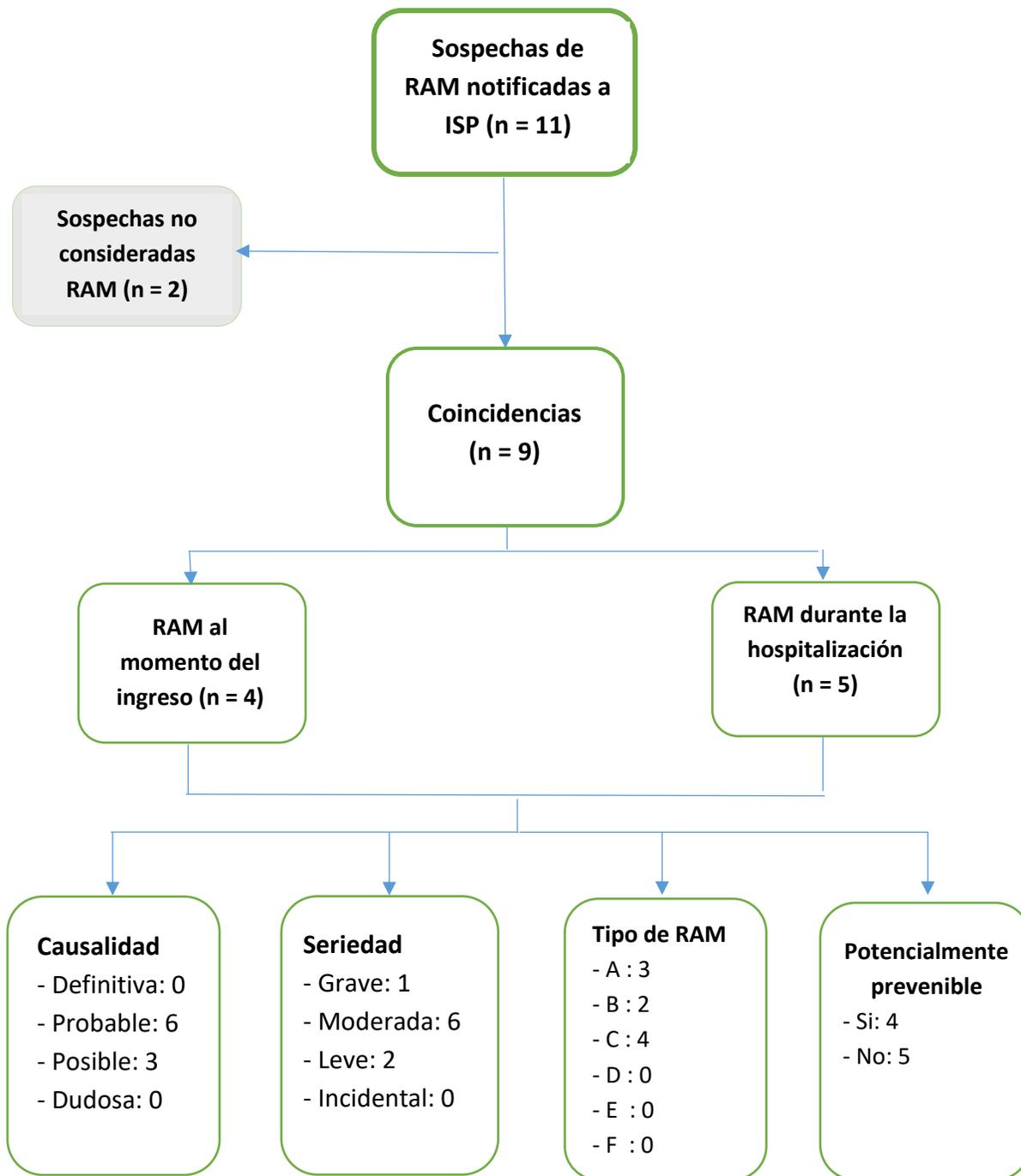
Evento (número de casos)	Medicamento involucrado (número de casos)
Ingreso	
Hemorragia uterina anormal (1)	Acenocumarol (1)
Hemorragia digestiva alta (1)	Acenocumarol (1) ibuprofeno (1)
Calcifilaxis (1)	Warfarina (1)
Síndrome DRESS (1)	Clindamicina (1)
Hospitalización	
Euforia (1)	Dexametasona (1)
Insuficiencia renal aguda (2)	Anfotericina B (1) Piperacilina/tazobactam (1)
Rash alérgico (1)	Ciprofloxacino (1)
Hipokalemia (1)	Furosemida (1)

RAM: Reacción adversa a medicamento; ISP: Instituto de salud pública; DRESS: sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Los síntomas mayoritarios corresponden a síntomas relativos a la piel (2) al momento del ingreso hospitalario y al sistema genitourinario (2) durante la hospitalización. Los medicamentos sospechosos en los casos notificados al ISP fueron mayoritariamente integrantes del grupo “Sangre y órganos hematopoyéticos” al momento del ingreso (3) y del grupo “Antiinfecciosos de uso sistémico” durante la hospitalización (3) (tabla N°7).

La caracterización de las sospechas coincidentes se detalla en la figura N°2. Las sospechas fueron caracterizadas principalmente con causalidad probable (6) y seriedad moderada (6). Considerando que en nuestro estudio se encontraron 145 sospechas, al compararlas con las 9 sospechas notificadas al sistema nacional de FV, se obtiene que la subnotificación de sospechas de RAM alcanza un 93,8%.

Figura N°2- Características sospechas de RAM notificadas.



RAM = Reacción adversa a medicamento; ISP = Instituto de Salud Pública.

Discusión

En Chile, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) ha desarrollado herramientas para enviar los reportes de RAM de manera eficaz y accesible a los diferentes centros de salud. Estas estrategias no han sido suficientes para captar la real magnitud de los eventos presentados por los pacientes durante la hospitalización. La farmacovigilancia activa realizada por un farmacéutico clínico se presenta como una alternativa con diversos beneficios ³.

Este estudio permitió un acercamiento a la FV por parte de todo el personal médico del SMI, incluyendo todo el universo de pacientes que ingresan al servicio, sin limitarse a población objetiva (adultos mayores o patologías específicas). Pese a que en el SMI del HCUCH se han realizado estudios en FV previamente, no todos los miembros del equipo clínico estaban familiarizados con los pasos a seguir ante una sospecha de RAM.

La prevalencia de RAM causales del ingreso a nuestro servicio observada durante el periodo de estudio fue de un 8,7%. Esta cifra se encuentra dentro del rango descrito internacionalmente durante la última década (0,5% - 12,8%) ²⁰⁻²².

La revisión realizada por Wilbur y cols. afirma que cerca del 30% de las visitas al servicio de urgencias o ingresos hospitalarios relacionados con RAM están asociados a anormalidades fisiológicas o de laboratorio ²³. En estos casos, una mayor monitorización de los pacientes en el medio ambulatorio podría ayudar a prevenir los eventos ²³.

La incidencia de sospechas de RAMs durante la hospitalización, correspondió a un 29% de los pacientes participantes. Esta cifra está por encima de variados estudios publicados en Chile e internacionalmente ^{3,12,17}. Por otra parte, es cercana al 22% obtenido en la revisión de estudios observacionales europeos realizada por Bouvy y cols ²⁰.

La variación en la incidencia de sospechas de RAM reportada se debe principalmente a los métodos de detección empleados, la definición de RAM utilizada y la heterogeneidad de los centros de salud participantes. Además, no todos los estudios diferencian las sospechas de RAM presentadas al ingreso hospitalario y durante la hospitalización ²⁴⁻²⁶. Estos factores limitan la posibilidad de comparación con este estudio.

Algunos estudios han encontrado un incremento de incluso dos veces el número de sospechas de RAM y otros problemas asociados a medicamentos en pacientes geriátricos en comparación con pacientes jóvenes ^{15,27,28}. Debido a esto, la alta incidencia de sospechas de RAM encontrada en nuestro estudio podría ser explicada por la alta proporción de pacientes mayores de 60 años entre los participantes, correspondientes al 61,2% del total de la muestra.

Por otro lado, aquellos estudios en donde la detección de sospechas de RAM está a cargo de un profesional farmacéutico han mostrado tasas de incidencia mayores a aquellos estudios en donde el evaluador es cualquier otro profesional de la salud ²⁹.

En relación con las características de las sospechas de RAM encontradas, aquellas de causalidad definitiva o probable corresponden al 64,9% y al 62,6% de los eventos al ingreso y durante la hospitalización, respectivamente. Algunos estudios sólo consideran este tipo de eventos como RAM, ya que aquellas sospechas de causalidad posible o dudosa podrían no estar relacionados con drogas e inflar las cifras de incidencia artificialmente ²⁷.

En cuanto a tipo de RAM, la clasificación según Edwards y Aronson (tabla N°1) revela que las reacciones de tipo A corresponden al 51,4% de las sospechas al momento del ingreso y al 69,2% durante la hospitalización, siendo cifras coincidentes con la literatura ^{12,30}. Una alta proporción de sospechas de este tipo podrían ser evitadas con un correcto ajuste de dosis o el uso de una combinación diferente de medicamentos ^{30,31}.

En segundo lugar, al momento del ingreso observamos las reacciones de tipo C con un 27%, mientras que durante la hospitalización aparecen las de tipo B con un 14,8%. La primera situación se puede explicar por la gran cantidad de pacientes con patologías crónicas descompensadas como motivo de ingreso hospitalario, y la falta de monitorización de los tratamientos en el medio ambulatorio. Durante la hospitalización en cambio, los pacientes se ven expuestos a medicamentos nuevos, los cuales llegan a desencadenar reacciones inmunomediadas nunca vistas en su historia clínica.

Con respecto a la prevención de las reacciones, uno de cada cuatro eventos detectados durante este estudio fue considerado potencialmente prevenible.^{3,25,32} Diversos autores han enfatizado a través de los años en la necesidad de generar estrategias específicas de prevención de RAM ^{25,27,32}. Aun con esto, ningún método ha sido aceptado universalmente para evaluar esta propiedad ²⁷.

En la revisión sistemática de Wolfe y cols. ²⁷ se reportó que hasta un 94% de las sospechas de RAM consideradas evitables corresponden a RAM dependientes de dosis (tipo A). Con un oportuno análisis de laboratorio, aplicación de medidas profilácticas, o la elección de fármacos más adecuados para cada caso particular, se podría reducir significativamente el riesgo de aparición de estos eventos ²⁸.

Las familias de medicamentos involucradas en mayor número de sospechas de RAM documentadas en nuestro estudio fueron “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” y “sistema cardiovascular”, al ingreso y durante la hospitalización, respectivamente.

La incidencia de sospechas de RAM a “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” se considera esperable debido a que los agentes quimioterapéuticos son altamente citotóxicos. Los pacientes sometidos a esta terapia tienen un alto riesgo de sufrir efectos secundarios ^{33,34}.

En Chile, Morgado y cols. reportaron el año 2007 que este grupo terapéutico era el responsable de la mayoría de los reportes de sospechas de RAM en el sistema nacional ³.

En nuestro centro la terapia antineoplásica es preferentemente ambulatoria, lo que explicaría la presencia de estas RAM al momento del ingreso y su baja incidencia en pacientes ya hospitalizados.

Por otra parte, el sistema cardiovascular ya ha sido descrito como una familia terapéutica prevalente entre las sospechas de RAM en población adulta ²⁴ y anciana ³⁵. Esto se puede explicar por el gran número de pacientes que presentan patologías crónicas como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular, y requieren de estos medicamentos diariamente. Las patologías crónicas descompensadas causantes de una hospitalización habitualmente requieren ajustes de dosis o nuevos medicamentos para regularizar los parámetros durante la estancia. Esto puede aumentar el riesgo de sufrir RAM y otros problemas asociados a los diferentes fármacos.

Acorde a lo anterior, la furosemida destaca en este estudio como el principio activo involucrado en mayor número de sospechas durante la hospitalización y en casos totales. Este medicamento corresponde a un diurético ampliamente utilizado en nuestro país por pacientes con las patologías cardiovasculares ya mencionadas.

El boletín de FV del ISP año 2018 destaca 5 principios activos responsables del 16,8% de las RAM serias notificadas en nuestro país ³⁶. Estos corresponden a glibenclamida, acenocumarol, quetiapina, paracetamol y clonazepam ³⁶. En nuestro estudio, glibenclamida y acenocumarol aparecen involucrados en sospechas de RAM causales del ingreso hospitalario, mientras que quetiapina aparece en 6 sospechas de RAM durante la hospitalización.

Además de la correcta identificación de sospechas de RAM, es importante destacar las intervenciones realizadas al equipo clínico multidisciplinario. Estas intervenciones fueron

dirigidas a evitar la aparición de nuevas RAM prevenibles, así como también a corregir discrepancias terapéuticas y a prevenir medicamentos potencialmente inadecuados (MPI), entre otras razones.

En cuanto a la subnotificación, los resultados obtenidos revelan un alto porcentaje de sospechas de RAM no registradas mediante el sistema de reporte espontáneo (93,8%). Este dato es coincidente con estudios realizados en nuestro país ³ e internacionalmente, con magnitudes similares ¹⁰.

Diversos estudios previos han identificado al menos 8 causas probables para la subnotificación. Las causas más comunes son la ignorancia, la inseguridad y la indiferencia por parte de los profesionales de salud a cargo de la supervisión del paciente ⁹.

La evidencia muestra que el bajo conocimiento de los profesionales sobre actividades de análisis y métodos de farmacovigilancia presentan relación con una menor notificación de la esperada. Esta podría ser corregida con estrategias de educación continua en esta materia para los equipos multidisciplinarios ^{37,38}.

Por otra parte, la indiferencia como causa de subnotificación está principalmente asociada a la falta de interés en notificar, la falta de tiempo durante la rutina clínica, entre otros. Al respecto, se ha propuesto el registro de RAM por un farmacéutico clínico especialmente dedicado a esto ³ y/o por los propios usuarios de medicamentos ³⁹. Ninguna de las prácticas mencionadas se ha masificado en Chile hasta ahora.

Nuestro estudio fue de tipo prospectivo, y contó con la presencia del equipo de investigación en el equipo multidisciplinario tratante. Esto disminuyó la pérdida de información a la que están expuestos los estudios basados únicamente en análisis retrospectivo de fichas clínicas y su tradicional falta de exactitud ²⁵. Por otra parte, el amplio rango de edad y las múltiples

patologías que abarca el SMI permitieron tener una mejor visión general de la realidad en nuestro centro hospitalario.

El método de FV activa utilizado en este estudio es considerado el “Gold standard” de los métodos de detección de sospechas de RAM en el medio hospitalario. Este método presenta una gran sensibilidad, lo que refleja con mayor precisión la incidencia de RAM ²⁷. Sin embargo, no quiere decir que la vigilancia farmacológica activa este exenta de limitaciones.

En primer lugar, la FV activa abarca solo los medicamentos de uso intrahospitalario, dejando afuera los medicamentos que no forman parte del arsenal farmacológico de cada servicio. En el caso de este proyecto, el SMI es uno de los servicios clínicos en donde son utilizados medicamentos de prescripción habitual en la población general, lo que disminuyó el efecto de esta limitación propia del método utilizado.

Por otro lado, la FV activa no suele identificar RAM que aparecen tras largas exposiciones al medicamento e involucra altos costos para los centros de salud ²⁴. En este estudio, se logró incluir sospechas de RAM derivadas del uso crónico al identificarlas al momento del ingreso, aun cuando estas no fueran la causa principal de hospitalización. Por otra parte, los costos no existieron ya que se incluyó en la jornada habitual de trabajo clínico, contrarrestando el efecto de ambas desventajas.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que el seguimiento solo se realizó durante horario hábil. Esto pudo provocar pérdida de información relevante para la caracterización de las sospechas de RAM. Además, algunas intervenciones farmacéuticas no se realizaron en el momento oportuno por el mismo motivo. La realización del estudio en un solo servicio y centro de investigación, además de diferencias metodológicas, limitan la extrapolación y comparación de resultados a otros estudios nacionales e internacionales. Adicionalmente, la falta de un

grupo control condiciona la medición de impacto de las intervenciones realizadas al equipo médico.

Otra limitación identificada en nuestro estudio es el uso del Algoritmo de Naranjo (Anexo N°2) para evaluar causalidad. Estudios recientes cuestionan la aplicabilidad real de este método y lo comparan con herramientas más modernas y eficaces ^{15,40}. Varios puntos de esta escala son imposibles de evaluar en la práctica clínica diaria, como la respuesta a placebo, la reexposición a la droga y la reaparición de los síntomas frente a esta, entre otros. Todo esto podría causar diferencias en la evaluación de causalidad de algunas sospechas.

Estudios futuros podrán utilizar los resultados expuestos para nuevas intervenciones que incluyan servicios de mayor complejidad o en otros centros asistenciales. De esta forma, accederían a una mayor población, ampliando el conocimiento sobre incidencia de RAM en nuestro país.

Diversos estudios han reportado la importancia del farmacéutico clínico en la prevención y detección de PRM durante la hospitalización, pero también en el periodo posterior al egreso hospitalario ^{3,41,42}. Por esta razón, estudios futuros podrían dirigirse a la detección y caracterización de RAM derivadas del uso de fármacos post hospitalización o de uso crónico. Además, el impacto de las RAM en reingresos hospitalarios y calidad de vida de los pacientes deben ser dimensionados localmente, junto al impacto de intervenciones farmacéuticas educativas en la posterior aparición de RAM ^{41,43}.

Por último, intervenciones educativas sobre FV dirigidas a equipos multidisciplinarios y la medición de su impacto en la subnotificación de RAM dentro del mismo SMI podrían ser beneficiosas para la calidad de vida de los pacientes que se atienden en el lugar.

Conclusión

En el presente estudio se determinó que 1 de cada 10 pacientes presentó una sospecha de RAM a su ingreso y 1 de cada 3 durante su estancia hospitalaria. De estas sospechas, 3 de cada 5 fueron categorizadas con causalidad definitiva o probable en ambos grupos. En el ítem seriedad, las sospechas moderadas fueron el 62% de los casos al momento del ingreso hospitalario, mientras que las sospechas de seriedad leve y moderada obtuvieron cifras cercanas al 40% cada una durante la hospitalización.

Las sospechas de tipo A correspondieron al 51,4% y 69,4% al ingreso y durante la hospitalización respectivamente. Además, 1 de cada 4 sospechas detectadas fueron potencialmente prevenibles.

Las intervenciones realizadas por internos de química y farmacia dirigidas a prevenir potenciales RAM fueron aceptadas en 3 de cada 4 casos, siendo dirigidas en un 45% (9) a optimizar horario, dosis, frecuencia o vía de administración del medicamento.

Por último, la subnotificación al CNF en el periodo de estudio alcanzó un 93,8% de acuerdo con el listado proporcionado por el servicio de FV del HCUCH y los resultados obtenidos por el equipo de internado clínico, cifra coincidente con la literatura.

Bibliografía

1. Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomedica Colombia*. 2003;23(4):401-407. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84323405>
2. Gonzales-Jimenez B, Estrada-Hernandez LO. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. *Medicina Interna de México*. 2014;30(5):520-530.
3. Sanchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil*. 2014;142:998-1005.
4. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos. Accessed March 12, 2020. <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>
5. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Accessed June 27, 2022. <https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s6166s>
6. Farmacovigilancia | Instituto de Salud Pública de Chile. Accessed March 12, 2020. http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia
7. Red-PARF, OPS. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Para Las Américas.*; 2010. doi:10.1002/nau.22834
8. WHO | The WHO Programme for International Drug Monitoring. Accessed October 13, 2022. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>
9. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem*. 2014;48(4):739-747. doi:10.1590/S0080-623420140000400023
10. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse A Systematic Review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-396.
11. Roldán J. Farmacovigilancia: Datos Sobre El Estado Actual De Esta Disciplina En Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):585-593. doi:10.1016/j.rmcl.2016.09.003
12. Salas Rojas SG, Pérez Morales ME, Meléndez López SG, Castro Pastrana LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias

hospitalarias: Revisión sistemática de 2000-2011. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*. 2012;43(3):19-35.

13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
15. Sundaran S, Udayan A, Hareendranath K, et al. Study on the Classification, Causality, Preventability and Severity of Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reporting System in Hospitalized Patients. *Pharmacy*. 2018;6(4):108. doi:10.3390/pharmacy6040108
16. Gholami K, Kheirollah GS, Pharmd G. Factors Associated with Preventability, Predictability, and Severity of Adverse Drug Reactions. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1999;33:236-240.
17. Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49(6):948-958. doi:10.1093/ageing/afaa188
18. Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: Una patología emergente. *Farmacia Hospitalaria*. 2000;24(4):258-266.
19. Ley de urgencia en salud - Ley fácil - Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Accessed March 22, 2020. <https://www.bcn.cl/leyfacil/recurso/ley-de-urgencia-en-salud>
20. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0
21. Chan SL, Ang X, Sani LL, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(6):1636-1646. doi:10.1111/bcp.13081
22. May LM, Figueras A, Linn YH, et al. Adverse Drug Reactions in Selected Wards of the Yangon General Hospital and Yangon Specialty Hospital During the First Quarter of 2019: An Active Pharmacovigilance Study in Myanmar. *Drugs Real World Outcomes*. 2020;7(2):109-117. doi:10.1007/s40801-020-00180-0
23. Wilbur K, Hazi H, El-Bedawi A. Drug-Related Hospital Visits and Admissions Associated with Laboratory or Physiologic Abnormalities-A Systematic-Review. *PLoS One*. 2013;8(6). doi:10.1371/journal.pone.0066803

24. Jiménez ÓE, Pemán CN, Rubio FG, et al. A study of incidence and clinical characteristics of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Revista Española Salud Pública*. 2017;91:1-17.
25. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: A cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):143-149. doi:10.1007/s00228-005-0086-7
26. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: A prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf*. 2008;31(9):789-798. doi:10.2165/00002018-200831090-00007
27. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, et al. *Incidence, Causes, and Consequences of Preventable Adverse Drug Reactions Occurring in Inpatients: A Systematic Review of Systematic Reviews*. Vol 13.; 2018. doi:10.1371/journal.pone.0205426
28. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:1-8. doi:10.1186/1472-6904-9-8
29. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: A systematic review of prospective observational studies. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(7-8):1017-1025. doi:10.1345/aph.1L037
30. Liang Ji Z, Yi Han L, Wei Yap C, Zhi Sun L, Chen X, Zong Chen Y. *Drug Adverse Reaction Target Database (DART) Proteins Related to Adverse Drug Reactions*. Vol 26.; 2003. <http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/drt/dart.asp>.
31. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):453-457. doi:10.1016/j.ejim.2010.05.014
32. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions - a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3). doi:10.1371/journal.pone.0033236
33. Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):342-353. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014
34. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):832-841. doi:10.1007/s11096-018-0706-9
35. Mandavi, D'Cruz S, Sachdev A, Tiwari P. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *Indian Journal of Medical Research*. 2012;136(3):404-410.

36. Roldan Saelzer J. *Estadísticas Del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Año 2018;* 2019.
37. Varallo FR, Planeta CS, Mastroianni P de C. Effectiveness of pharmacovigilance: Multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. *Clinics*. 2017;72(1):51-57. doi:10.6061/clinics/2017(01)09
38. Pagotto C, Varallo F, Mastroianni P. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(4):410-417. doi:10.1017/S0266462313000457
39. Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):227-246. doi:10.1111/bcp.13098
40. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. MODified NARanjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSi): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf*. 2018;41(11):1073-1085. doi:10.1007/s40264-018-0690-y
41. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):565-571. doi:10.1001/archinte.166.5.565
42. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):161-167. doi:10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00007
43. Farré Riba R, Clopés Estela A, Sala Esteban L, Castro Cels I, Gámez Lechuga M, López Sanchez S. Intervenciones farmaceuticas: Metodología y evaluación. *Farmacia Hospitalaria*. 2000;24(3):136-144.

Anexo N°2. Algoritmo de Naranjo ¹³, escala de evaluación de causalidad de RAM.

Preguntas	Si	No	Se desconoce	Puntuación
1.- ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción adversa?	+1	0	0	
2.- ¿Apareció la reacción adversa tras administrar el fármaco?	+2	-1	0	
3.- ¿Mejóro la reacción adversa al suspender el medicamento o administrar un antagonista selectivo?	+1	0	0	
4.- ¿Reapareció la reacción adversa readministrando el medicamento?	+2	-1	0	
5.- ¿Existen causas alternativas (aparte del medicamento) que pudieran haber causado la reacción adversa?	-1	+2	0	
6.- ¿Reapareció la reacción adversa al administrar placebo?	-1	+1	0	
7.- ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos?	+1	0	0	
8.- ¿Se agravó la reacción al aumentar la dosis o menguó al disminuirla?	+1	0	0	
9.- ¿Había tenido el paciente una reacción parecida a fármacos similares en alguna exposición previa?	+1	0	0	
10.- ¿Se confirmó el efecto indeseable por cualquier evidencia objetiva?	+1	0	0	

RAM = Reacción adversa a medicamento.

Anexo N°3. Caracterización sociodemográfica según sospechas de RAM.

Característica		Pacientes RAM ingreso (n=34)	Pacientes RAM hospitalización (n=78)	Pacientes sin RAM (n=162)
Edad, años. Mediana (Q1-Q3)		64,5 (47,5-76,25)	66 (55-79)	65 (50,75-77,25)
Rango de edad	18 - 39 años	4 (11,8%)	9 (11,7%)	28 (17,3%)
	40 - 59 años	8 (23,5%)	17 (22,1%)	37 (22,8%)
	≥ 60 años	22 (64,7%)	51 (66,2%)	97 (59,9%)
Sexo	Femenino	14 (41,2%)	40 (51,3%)	85 (52,5%)
	Masculino	20 (58,8%)	38 (48,7%)	77 (47,5%)
Medicamentos utilizados al ingreso, mediana (Q1-Q3)		5 (2,75-7,25)	5 (2-7)	4 (1-6)
Medicamentos utilizados durante la hospitalización, mediana (Q1-Q3)		11,5 (7-16,5)	15 (12-18)	10 (7-12,5)
Medicamentos indicados al alta, mediana (Q1-Q3)		6 (3,5-9)	7 (5-10)	5 (3-8)
Previsión	FONASA	15 (44,1%)	26 (33,3%)	64 (39,5%)
	ISAPRE	14 (41,2%)	42 (53,8%)	80 (49,4%)
	Ley de Urgencias	4 (11,8%)	5 (6,4%)	17 (10,5%)
	Otra	1 (2,9%)	4 (5,1%)	1 (0,6%)
Años de estudio	1 – 8 años	6 (8,8%)	13 (16,7%)	22 (13,6%)
	9 – 12 años	8 (23,5%)	14 (17,9%)	57 (35,2%)
	≥ 13 años	16 (47,0%)	33 (42,3%)	43 (26,5%)
	NS/ NC	4 (11,8%)	17 (21,8%)	40 (24,7%)
Alergias conocidas (1 o más)	A medicamentos	5	14	21
	A otras sustancias	0	4	3

RAM = Reacción adversa a medicamento; Q1-Q3 = Rango intercuartílico; FONASA = Fondo Nacional de Salud; ISAPRE = Instituciones de Salud Previsional.

Anexo N°4. Descripción de sospechas de RAM detectadas al momento del ingreso y durante la hospitalización junto a los medicamentos involucrados.

Evento	Número de casos	Medicamento sospechoso (número de casos)
Síntomas y signos endocrinos, nutricionales o metabólicos.	38 (26,8%)	
Hipokalemia	12	Furosemida (4) Fenoterol/Ipratropio (2) Hidroclorotiazida (4) Prednisona (3) PEG (1) Anfotericina B (1)
Hiperkalemia	11	Cloruro de Potasio (5) Tacrolimus (1) Espironolactona (4) Heparina (1) Cotrimoxazol (1) Losartán (1)
Hiponatremia	5	Espironolactona (2) Furosemida (1) Hidroclorotiazida (1) Sertralina (1) Carbamazepina (1)
Síndrome de Cushing	2	Prednisona (2)
Hipercalcemia	1	Calcio con vitamina D (1)
Hipomagnesemia	1	Omeprazol (1)
Hipocalcemia	1	Ácido Zalendróico (1)
Hipoglicemia	1	Insulina cristalina (1)
SIADH	1	Glibenclamida (1) Lamotrigina (1)
Diabetes esteroideal	1	Prednisona (1)
Insuficiencia suprarrenal	1	Pembrolizumab (1)
Alcalosis metabólica	1	Hidroclorotiazida (1)
Síntomas y signos del sistema circulatorio	21 (14,8%)	
Hipotensión	8	Isosorbida (1) Atenolol (1) Amlodipino (1) Enalapril (3) Furosemida (1) Espironolactona (1) Losartán (1) Carvedilol (1)
Bradycardia	4	Atenolol (2) Bisoprolol (2)
Taquicardia	3	Fenoterol/Ipratropio (1) Hidroclorotiazida (1) Quetiapina (1)
Tromboflebitis superficial	2	Ciprofloxacino (1) Azitromicina (1) Amoxicilina/Sulbactam (1)
Hipotensión ortostática	1	Quetiapina (1)
Hipertensión	1	Voriconazol (1)
TEP	1	Talidomida (1)
TVP	1	Talidomida (1)

Anexo N°4. Descripción de sospechas de RAM detectadas al momento del ingreso y durante la hospitalización junto a los medicamentos involucrados (continuación).

Evento	Número de casos	Medicamento sospechoso (número de casos)
Síntomas y signos del sistema genitourinario	20(14,0%)	
Insuficiencia renal aguda	16	Furosemida (7) Omeprazol (3) Anfotericina B (1) Vancomicina (1) Amikacina (1) Medio de contraste (3) Piperacilina/Tazobactam (1) Emtricitabina/Tenofovir (1)
Hemorragia uterina anormal	2	Venlafaxina (1) Acenocumarol (1)
Retención aguda de orina	1	Olanzapina (1)
Coloración anaranjada de orina	1	Rifampicina (1)
Síntomas y signos del sistema digestivo y el abdomen	18 (12,7%)	
Meteorismo	4	PEG (1) Raltegravir (1) Lactulosa (2)
Vómitos	4	PEG (1) Amoxicilina/Ac. clavulánico (1) Etambutol/Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida (1) Metformina (1)
Diarrea	4	Metoclopramida (1) PEG (1) Lactulosa (1) 5-Fluoro uracilo (1)
Nauseas	2	PEG (2)
Estreñimiento	1	Fentanilo (1)
Colitis isquémica	1	Celecoxib (1)
Hemorragia digestiva alta	1	Acenocumarol (1) Ibuprofeno (1)
Xerostomía	1	Quetiapina (1)
Síntomas generales	14 (9,9%)	
Somnolencia	7	Metadona (1) Quetiapina (3) Zopiclona (3)
Edema localizado	5	Metamizol (1) Amlodipino (3) Vancomicina (1)
Síndrome febril	1	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir (1)
Síntomas y signos relativos a sangre, órganos hematopoyéticos y sistema inmunitario	13 (9,2%)	
Alteración de enzimas hepáticas	4	Fingolimod (1) Etanercept (1) Amoxicilina/ Ácido clavulánico (1) Etambutol/Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida (1)
Bicitopenia	3	Carboplatino/Permetrexed (1), Etanercept (1), Clorambucilo (1)

Anexo N°4. Descripción de sospechas de RAM detectadas al momento del ingreso y durante la hospitalización junto a los medicamentos involucrados (continuación).

Evento	Número de casos	Medicamento sospechoso (número de casos)
Hiperglicemia sintomática	2	Hidrocortisona (1) Prednisona (1)
Neutropenia febril	1	5-Fluoro uracilo/Oxaliplatino (1)
Pancitopenia	1	Gemcitabina/Cisplatino (1)
Trombocitopenia	1	Enoxaparina (1) Acenocumarol (2) ibuprofeno (1) Venlafaxina (1)
Shock anafiláctico	1	Medio de contraste (Visipaque®) (1)
Síntomas y signos relativos a la piel	8 (5,6%)	
Rash	3	Ciprofloxacino (2) Hidralazina (1)
Síndrome DRESS	1	Clindamicina (1)
Pustulosis exantemática aguda	1	Amoxicilina (1)
Calcifilaxis	1	Warfarina (1)
Erupción fija generalizada bullosa	1	Ibuprofeno (1)
Eritema	1	Clorfenamina (1)
Síntomas y signos del sistema nervioso	5 (3,5%)	
Cefalea	3	Bromuro de Ipratropio (1) Ertapenem (1) Anfotericina B (1)
Temblor esencial	1	Fenoterol/Bromuro de Ipratropio (1)
Hipotonía	1	Zopiclona (1)
Síntomas relativos a la mente y el comportamiento	2 (1,4%)	
Euforia	1	Dexametasona (1)
Síndrome confusional agudo	1	Bromuro de clidinio/Clordiazepoxido (1)
Enfermedades infecciosas	2 (1,4%)	
Candidiasis orofaríngea	2	Prednisona (1) Fluticasona (1)
Síntomas y signos del sistema respiratorio	1 (0,7%)	
Epistaxis	1	Enoxaparina (1)

Anexo N°5. Medicamentos involucrados en sospechas de RAM al ingreso y durante la hospitalización según grupo terapéutico del sistema de clasificación ATC.

Grupo anatómico principal	Grupo terapéutico principal	Ingreso (N de casos)	Hospitalización (N de casos)
Sistema digestivo y metabolismo	A02 Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos		Omeprazol (4)
	A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino	Clidinio/clordiazepoxido (1)	Metoclopramida (1)
	A06 Laxantes		Polietilenglicol (7) Lactulosa (3)
	A10 Fármacos usados en diabetes	Glibenclamida (1) Metformina (1)	Insulina cristalina (1)
	A12 Suplementos minerales		Cloruro de potasio (4) Calcio/vitamina D (1)
	Total		3
Sangre y órganos hematopoyéticos	B01 Agentes antitrombóticos.	Acenocumarol (2) Warfarina (1)	Heparina (1) Enoxaparina (2)
	B05 Sustitutos del plasma y soluciones para perfusión.		Cloruro de potasio (1)
	Total		3
Sistema cardiovascular	C02 Antihipertensivos.		Hidralazina (1)4
	C03 Diuréticos.	Furosemida (2) Espironolactona (1)	Espironolactona (6) Furosemida (11) Hidroclorotiazida (1)
	C05 Vaso protectores.		Isosorbida (1)
	C07 Agentes betabloqueantes.	Atenolol (1)	Atenolol (2) Bisoprolol (2) Carvedilol (1)
	C08 Bloqueantes de canales de calcio.		Amlodipino (4)
	C09 Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.	Losartán (1)	Enalapril (3) Losartán (1)
	Total		5
Preparados hormonales sistémicos. Excluye hormonas sexuales e insulinas	H02 Corticosteroides para uso sistémico.	Prednisona (2) Hidrocortisona (1)	Prednisona (7) Dexametasona (1) Hidrocortisona (7)
	Total		3
Antiinfecciosos en general para uso sistémico	J01 Antibacterianos para uso sistémico	Amoxicilina (1) Clindamicina (1)	Ciprofloxacino (3) Amoxicilina/ác clavulánico (2) Amoxicilina/Sulbactam (1) Amikacina (1) Vancomicina (2) Azitromicina (1) Cotrimoxazol (1) Ertapenem (1) Piperacilina/Tazobactam (1)

Anexo N°5. Clasificación de familias de medicamentos involucradas en sospechas de RAM según grupo terapéutico del sistema de clasificación ATC (continuación).

Grupo anatómico principal	Grupo terapéutico principal	Ingreso	Hospitalización
Antiinfecciosos en general para uso sistémico	J02 Antimicóticos para uso sistémico.	Voriconazol (1)	Anfotericina B (3)
	J04 Drogas antimicobacterias.		Rifampicina (1) Etambutol/Isoniazida/Rifampicina/Pirazinamida (2)
	J05 Antivirales de uso sistémico	Emtricitabina/Tenofovir (1)	Raltegravir (1) Elvitegravir/Emtricitabina/tenofovir/cobicistat (1)
	Total	4	21
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	L01 Agentes antineoplásicos	Gemcitabina/cisplatino (1) Permetrexed/carboplatino (1) 5- Fluoro uracilo (1) Pembrolizumab (1) Clorambucilo (1) 5- Fluoro uracilo/oxaliplatino (1)	
	L04 Agentes inmunosupresores	Fingolimod (1) Etanercept (2) Talidomida (2)	Tacrolimus (1)
	Total	11	1
Sistema musculoesquelético		Ibuprofeno (2) Celecoxib (1)	
	M05 Drogas para el tratamiento de enfermedades óseas	Ácido zalendronico (1)	
	Total	4	
Sistema nervioso	N02 Analgésicos		Metadona (1) Metamizol (2) Fentanilo (1)
	N03 Antiepilépticos	Lamotrigina (1) Carbamazepina (1)	
	N05 Psicoféuticos	Zopiclona (1)	Quetiapina (6) Zopiclona (4) Olanzapina (1)
	N06 Psicoanalépticos	Sertralina (1) Venlafaxina (1)	
	Total	5	15

Anexo N°5. Clasificación de familias de medicamentos involucradas en sospechas de RAM según grupo terapéutico del sistema de clasificación ATC (continuación).

Grupo anatómico principal	Grupo terapéutico principal	Ingreso	Hospitalización
Sistema respiratorio	R3 Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	Fenoterol/bromuro de ipratropio (1) Fluticasona/salmeterol (1)	Fenoterol/bromuro de ipratropio (3) Bromuro de ipratropio (1)
	R6 Antihistamínicos para uso sistémico		Clorfenamina (1)
	Total		2
Varios	V08 Medios de contraste	Medio de contraste (1)	Medio de contraste (3)
	Total		1

RAM= Reacción adversa a medicamento; ATC = Anatómica, Terapéutica, Química.