

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca



El presente formulario debe ser diligenciado en su totalidad como constancia de entrega del documento para ingreso al Repositorio Digital (Dspace).

TITULO	Incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo		
SUBTITULO			
AUTOR(ES) Apellidos, Nombres (Completo) del autor(es) del trabajo	Caviedes Pérez, Giovanni		
PALABRAS CLAVE (Mínimo 3 y máximo 6)	reacción adversa		paciente crítico
	medicamentos		farmacovigilancia
	interacciones		
RESUMEN DEL CONTENIDO (Mínimo 80 máximo 120 palabras)	<p>Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud pública, disminuye la calidad de vida, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la morbi-mortalidad y elevan el costo. Se estimó la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes adultos de dos unidades de cuidado intensivo, realizando un seguimiento en un periodo de 6 meses. De un total de 381 pacientes se evidenció una incidencia de reacciones adversas en un 52%, siendo la taquicardia la más relacionada, la noradrenalina el medicamento mas implicado. Las reacciones tipo A, probables y leves fueron las que mas se encontraron. La ventilación mecánica la presencia de interacciones medicamentosas y la hipoalbuminemia fueron los posibles factores de riesgo asociados</p>		

Autorizo (amos) a la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, para que con fines académicos, los usuarios puedan consultar el contenido de este documento en las plataformas virtuales de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

**INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN DOS UNIDADES DE CUIDADO
INTENSIVO**

GIOVANNI CAVIEDES PEREZ

**UNIVERSIDAD DE LA SABANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLINICA
CHIA
2012**

**INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN DOS UNIDADES DE CUIDADO
INTENSIVO**

GIOVANNI CAVIEDES PEREZ

Asesor Temático

Dr. Carlos Bustamante Rojas

MD, Farmacoepidemiólogo.

Asesor metodológico

Carlos Rincón

Estadístico MSc. Epidemiología clínica

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

CHIA

2012

TABLA DE CONTENIDO

1. PROBLEMA	9
2. JUSTIFICACION	12
3. OBJETIVOS	14
4. MARCO TEORICO	15
4.1 Definición de reacción adversa	15
4.2 Definición de evento adverso	15
4.3 Clasificación de las reacciones adversas	15
4.4 Farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva	21
4.5 Antecedentes de la farmacovigilancia	22
4.6 Métodos de trabajo en farmacovigilancia	23
4.7 Interacciones medicamentosas en la en la UCI	25
4.8 Reacciones adversas gastrointestinales en la UCI	29
4.9 Hepatotoxicidad inducida por medicamentos en la en la UCI	37
4.10 Nefrotoxicidad inducida por medicamentos en la en la UCI	41
4.11 Reacciones alérgicas en la UCI	46
4.12 Reacciones adversas endocrinas en la UCI	50
4.13 Arritmias inducidas por medicamentos en la UCI	56
4.14 Reacciones adversas inducidas por antimicrobianos	62
4.15 Reacciones adversas dermatológicas en la UCI	66
4.16 Reacciones adversas hematológicas	69
4.17 Reacciones adversas neurológicas	71
5. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	73
5.1 Definición de variables	73
6. DISEÑO METODOLÓGICO	84
6.1 Tipo de investigación	84
6.2 Ubicación	84
6.3 Población	84
6.4 Control de sesgos y limitantes	85
6.5 Periodo de estudio	85
6.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	85

6.7 Procedimiento de recolección de datos	87
6.8 Plan de tabulación	87
6.9 Consideraciones éticas	88
7. DISEÑO ADMINISTRATIVO	89
7.1 Cronograma de actividades	89
7.2 Presupuesto	90
8. RESULTADOS	94
9. DISCUSIÓN	113
10. CONCLUSIONES	121
11. BIBLIOGRAFIA	122
12. ANEXOS	127

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores predisponentes a reacciones adversas tipo A	16
Tabla 2. Mecanismos de las reacciones adversas tipo B	16
Tabla 3. Algoritmo de Naranjo	18
Tabla 4. Algoritmo de la FDA (Modificado de Turner WM)	19
Tabla 5. Comparación entre estudios de Casos y Controles	24
Tabla 6. Metabolismo hepático de los fármacos por las enzimas del Citocromo P-450	28
Tabla 7. Fármacos que producen Hipomotilidad en Tracto Gastrointestinal Superior	30
Tabla 8. Fármacos que causan hipomotilidad colónica	31
Tabla 9. Fármacos que general diarrea	33
Tabla 10. Fármacos que causan pancreatitis	36
Tabla 11. Fármacos que generan hepatotoxicidad	38
Tabla 12. Clasificación de la toxicidad renal de acuerdo a su Mecanismo Productor	42
Tabla 13. Fármacos productores de reacciones alérgicas	47
Tabla 14. Fármacos relacionados con disfunción adrenal	51
Tabla 15. Fármacos relacionados con disfunción tiroidea	52
Tabla 16. Fármacos que producen hipoglicemia	54
Tabla 17. Fármacos relacionados con hiperglicemia	55
Tabla 18. Fármacos que causan torcida de pointes	58
Tabla 19. Fármacos que prolongan el Qt	59
Tabla 20. Fármacos que causan anomalías electrolíticas	60

Tabla 21. Reacciones dermatológica a medicamentos	67
Tabla 22. Clasificación de CHILD PUGH	77
Tabla 23. Operalización de variables	79
Tabla 24. Primera fase del cronograma de actividades	89
Tabla 25. Segunda fase del cronograma de actividades	89
Tabla 26. Tercera fase del cronograma de actividades	90
Tabla 27. Cuarta fase del cronograma de actividades	90
Tabla 28. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de Financiación (en pesos)	90
Tabla 29. Descripción de los gastos de personal (en pesos)	91
Tabla 30. Descripción de los equipos que se adquirió (en pesos)	91
Tabla 31. Descripción de software que se adquirió (en pesos)	92
Tabla 32. Valoraciones Trasportes (en pesos)	92
Tabla 33. Materiales, suministros (en pesos)	92
Tabla 34. Servicios técnicos (en pesos)	92
Tabla 35. Análisis de las variables numéricas	95
Tabla 36. Principales diagnósticos de los pacientes que ingresan Unidades de Cuidado Intensivo del HUNHMP	96
Tabla 37. Porcentaje de duración de la exposición al fármaco causante de Reacciones Adversas a Medicamentos	99
Tabla 38. Medicamentos implicados en la generación de RAM	100
Tabla 39. Distribución de los Grupos farmacológicos	101
Tabla 40. Nombre de las RAM de los pacientes adultos de la Unidad de Cuidado Intensivo	102
Tabla 41. Frecuencias del estadio del daño renal	105

Tabla 42. Estadio de CHILD	106
Tabla 43. Tipo de Interacciones más frecuentes	106
Tabla 44. Factores de riesgo relacionados con la presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en los pacientes de las Unidades de Cuidado Intensivo	108
Tabla 45. Análisis multivariado de regresión logística	111
Tabla 46. Análisis comparativo entre estudios encontrados en la Literatura y nuestro estudio	117

LISTA DE FIGURAS

Figura.1 Distribución de la ubicación de los pacientes críticos del HUNHMP	94
Figura.2 Distribución de procedencia de los pacientes críticos del HUNHMP	94
Figura. 3. Distribución por género de los pacientes admitidos a las Unidades de Cuidado Intensivo del HUNHMP	95
Figura 4. Distribución de los tipos de nutrición	97
Figura 5. Distribución de las comorbilidades	97
Figura 6. Distribución de la ventilación mecánica	98
Figura 7. Presencia de reacción adversa a medicamentos	98
Figura 8. Distribución del número de reacciones adversas por pacientes	99
Figura 9. Distribución de las vías de administración	101
Figura 10. Distribución del mecanismo de la reacción adversa	103
Figura 11. Distribución de la causalidad de las RAM	103
Figura 12. Distribución de la severidad de las RAM	104
Figura 13. Distribución de los niveles de albumina	104
Figura 14. Distribución del Compromiso Renal	105
Figura 15. Distribución del Compromiso Hepático	105
Figura 16. Distribución de la presencia de interacciones medicamentosas	106
Figura 17. Relación de las interacciones relacionada con las RAM	107

1. PROBLEMA

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema de salud pública. Alrededor del 5% de todas las hospitalizaciones se atribuye a algún tipo de reacción adversa, y el 20% de los pacientes hospitalizados pueden presentarlas (1); además, disminuye la calidad de vida de los enfermos, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la morbi-mortalidad, ocasiona pérdida de la confianza en los médicos y eleva el costo de la atención médica. Los resultados de los estudios clínicos realizados antes de la comercialización, tienen ciertas limitaciones en cuanto al número de personas expuestas a medicamentos, tiempo de exposición al mismo y la generalización de los resultados a la población en general y en especial al paciente de las unidades de cuidado intensivo (UCI), considerándose este como un tipo de población especial.

Existen muchos factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos entre los cuales encontramos la polifarmacia y las alteraciones farmacocinéticas propias de los pacientes críticos. Sin embargo la cultura del reporte de las reacciones adversas no está bien establecida en muchos sitios, por lo cual hay pocos estudios (1). Jason Lazarou y colaboradores en un meta-análisis de la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes hospitalizados encontraron que los factores de riesgo asociados a presentarlas son la edad, el tiempo de estancia prolongado, el género femenino y la polifarmacia. La incidencia de reacciones adversas fue de 2.1% y de reacción adversa fatal fue 0.19%. Así mismo la incidencia de reacciones adversas no ha cambiado a través de tres décadas (2).

Adriano Max Moreira y colaboradores, realizaron un estudio descriptivo, prospectivo de corte trasversal a un año en un hospital universitario de alta complejidad donde se determinó la frecuencia, incidencia y factores de riesgo asociados a presentar reacciones adversas a medicamentos en las unidades de cuidado intensivo; se utilizó la escala de Naranjo para establecer causalidad. De 299 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo, se presentaron reacciones adversas en 132 pacientes (44,1%), siendo las tipo A las más frecuentes; la falla renal aguda se presentó en un 16,3% seguido de la flebitis en un 11,1%, y el vómito 8,9%. De las reacciones adversas encontradas el 7%

corresponden a interacciones medicamentosas ocasionado sobresedación en un 42,9%. Los factores asociados a la ocurrencia de reacciones adversas son la hospitalización prolongada OR: 1,06 (IC95% 1,02-1,09) y la administración de fármacos cardiovasculares OR: 2,2 (IC95% 1.8-2.5). (3)

Joshua L, y colaboradores estudiaron las reacciones adversas a medicamentos en la unidad de cuidado intensivo. Realizaron un estudio prospectivo a un año donde de 728 pacientes admitidos se presentaron reacciones adversas en 222 (28,4%); la falla renal aguda se presentó en un 11,4% seguida de la injuria hepática en 5,4%, disfunción hematológica 4,2%, convulsiones 3,3%, sangrado gastrointestinal en 3,3% y reacciones cutáneas en un 3,3%. Los antimicrobianos fueron los más implicados en un 27% seguido de la furosemida en un 6,8% (4).

Simón J, Vargas E, realizaron un estudio con 420 pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo y estimó una frecuencia de reacciones adversas del 20%, de las cuales el 86% de estas fueron tipo A y el 82% tenían una intensidad moderada. Los medicamentos relacionados con mayor frecuencia fueron los nitratos en un 26%, seguido de opiáceos 22%, benzodiazepinas 10%, insulina en un 7%. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron hipotensión, cefalea, náuseas, vómito, epigastralgias e hipoglucemia (5).

A nivel latinoamericano se encontraron 2 grandes estudios de relevancia, Isis B et al, realizaron un estudio en el que se aplicó la farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos que ingresaron a las unidades de cuidado intensivo del hospital infantil norte y del hospital provincial clínico quirúrgico de Santiago de Cuba. De una muestra de 2368 casos se evidenció la presencia de reacciones adversas a medicamentos en 261 pacientes de los cuales 187 fueron adultos; el índice de aparición fue del 61%. Los fármacos más implicados fueron la aminofilina, el manitol y la furosemida. Las reacciones adversas más observadas eran taquicardia, tinitus, vómito (6).

Salazar Domínguez et al en su estudio de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo, realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo donde caracterizaron las reacciones adversas en el hospital general docente de la Habana Cuba, por un tiempo de 5 años, utilizando el método de farmacovigilancia intensiva. De 1123 pacientes, se

encontró que el 58.5% presentan sospecha de reacción adversa a medicamentos, de las cuales la hipocalcemia se presentó en 20.9%, el vomito en un 9.6%, la bradicardia en un 8.8%, la hipotensión en un 8.2% y las arritmias ventriculares en un 7.3% de los casos. Los fármacos a los cuales se les asignó el mayor porcentaje de producción fueron los trombolíticos, los betabloqueadores y los diuréticos (7).

En Colombia no hemos encontrado estudios publicados sobre reacciones adversas a medicamentos en las unidades de cuidado intensivo adultos. Vallejo Álvaro y colaboradores publicaron un estudio de reacciones adversas a antibióticos en unidades de cuidado intensivo pediátrico. Se realizó un estudio observacional descriptivo de seguimiento de una cohorte. De los 85 pacientes se encontró que la proporción de reacciones adversas fue del 43.7%, de las cuales el 65% fueron leves, 35% moderada y ninguna grave. La nefrotoxicidad y la hematotoxicidad fueron las más encontradas en un 38.1% y 24.7% respectivamente. Los antibióticos más implicados fueron gentamicina en un 20.6%, vancomicina 17.5%, amikacina 16.5%, ceftriaxona 15.5% y piperacilina tazobactam en un 13.4%. Como conclusión dejó la necesidad de instaurar programas de farmacovigilancia intensiva en las unidades de cuidado intensivo (8).

En las unidades de cuidado intensivo del Departamento del Huila no hay reportes de reacciones adversas a medicamentos, ni tampoco hay artículos publicados con la respectiva temática. Con base en esta problemática me pregunto ¿Cuál es la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos, los fármacos más implicados y los factores de riesgo relacionados con estas, en los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo adulto?

2. JUSTIFICACIÓN

La farmacoterapia se considera la piedra angular dentro del tratamiento de los pacientes en estado crítico, sin embargo, sus propias condiciones los hacen más vulnerables al desarrollo de complicaciones por el uso de medicamentos. La absorción, el metabolismo y la eliminación alterados, conllevan un riesgo elevado de toxicidad; lo que determina que la vigilancia farmacológica se torne un procedimiento fundamental en el tratamiento integral de los paciente en las unidades de cuidado intensivo, debido a la necesidad de utilizar múltiples medicamentos a diferentes dosis con un estrecho margen de seguridad, aplicación por vía intravenosa y la presencia de factores como la edad, genero, raza, estado inmunológico, desnutrición, interacciones medicamentosas, enfermedades crónicas, degenerativas y disfunción orgánica múltiple que afecten la farmacocinética y la farmacodinamia en el paciente (1,3).

De manera rutinaria los pacientes en estado crítico, reciben al menos el doble de medicamentos que los requeridos en un paciente hospitalizado en sala general, mucho de ellos por vía intravenosa y a dosis elevadas. Los médicos a cargo afrontan un gran desafío al tener que mantener la vigilancia de todas y cada una de las modalidades terapéuticas en un espectro efectivo y evitando toxicidad.

Lo anteriormente expuesto favorece la presentación de reacciones adversas a medicamentos que aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo. Dentro de las medidas implicadas en el manejo y prevención de estas se tiene la evaluación del riesgo que consiste en identificar y caracterizar la naturaleza, frecuencia y gravedad de los riesgos que se vinculan con la utilización de un medicamento (1,9).

Por lo anterior es de vital importancia, conocer las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes críticos, debido a que son un grupo poblacional con múltiples factores que favorecen la presentación de estas.

Al no encontrar estudios realizados en Colombia que muestren el comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en las unidades de cuidado intensivo de pacientes adultos, y teniendo como referencia solo estudios en servicios de urgencias, sala general y unidades de cuidado intensivo pediátrico y ante la evidencia clínica de la presencia de ellas en nuestro medio, y el alto porcentaje encontrado en los estudios internacionales, se hace indispensable determinar la incidencia, la severidad, y los factores de riesgo asociados a la ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos para poder formular medidas específicas encaminadas a su prevención y tratamiento, además de contribuir al manejo de los pacientes críticamente enfermos.

3. OBJETIVO GENERAL

Estimar la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en los pacientes adultos hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo en un periodo de 6 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes que presentan RAM en la UCI.
2. Establecer la incidencia, severidad y los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que presentan pacientes adultos hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo (UCI).
3. Establecer los medicamentos y los grupos terapéuticos que más se relacionan con producción de RAM en las unidades de cuidado intensivo de pacientes adultos.
4. Clasificar los tipos de RAM que más frecuentemente se presenta en las UCI adulto de acuerdo a su mecanismo, y causalidad.
5. Identificar las posibles interacciones de medicamentos de alta significancia clínica en los pacientes que presentan reacciones adversas en las unidades de cuidado intensivo adulto.

4. MARCO TEORICO

4.1 DEFINICION DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

“Cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad” (10)

Estas se manifiestan a nivel clínico con signos o síntomas específicos que hace fácil su identificación o con síntomas inespecíficos que se enmascaran en otras patologías. De la definición anterior se excluyen las intoxicaciones voluntarios o accidentales, por la ingestión del medicamento en sobredosis (10,11).

4.2 DEFINICION DE EVENTO ADVERSO A UN MEDICAMENTO (EAM)

“Cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico, incluyendo los productos biológicos, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento” (10, 11,12)

4.3 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM

Son diversas las formas como se clasifican las reacciones adversas entre las que se encuentran según el mecanismo que la ocasiona, según la gravedad de esta y según su causalidad, esta última de acuerdo al grado de imputabilidad que se le establezca.

De acuerdo a su Mecanismo de producción tenemos la clasificación de Rawlins y Thompson:

- Tipo A: Consiste en una extensión del efecto farmacológico dependiente de la dosis y son las llamadas reacciones adversas esperadas. Se presenta cuando la dosis administrada excede la ventana terapéutica. Ejemplo de estos es la hipotensión secundaria al uso de antihipertensivos (13, 14).

Tabla 1. Factores predisponentes a reacciones adversas tipo A (14)

TIPO	EJEMPLO	TOXICIDAD	MECANISMO
Biofarmacéutica	Fenitoína	Ataxia, nistagmo	Incremento de la biodisponibilidad por cambio en la formulación
Farmacocinética	Digoxina	Nauseas, arritmias	Disminución en su eliminación en función renal alterada
Genéticos	Nortriptilina	Confusión	Deficiencia en la vía metabólica CYP2D6
Farmacodinamia	Indometacina	Falla cardiaca ventricular izquierda	Retención de agua y sodio
Interacciones	Litio y antiinflamatorios no esteroideos	Toxicidad por litio	Inhibición de la excreción de litio

- Tipo B: Son las llamadas reacciones adversas de tipo “idiosincrático”, ya que no están relacionadas con la dosis y el mecanismo que la produce es desconocido. Ejemplo de esto es la anafilaxia inducida por la dipirona o la fibrosis pulmonar inducida por la amiodarona.

Tabla 2. Mecanismos de las reacciones adversas tipo B (13,14)

MECANISMO	EJEMPLO

Variaciones farmacéuticas	Síndrome de mialgia eosinofilia con el L-triptófano
Anormalidades en el receptor	Hipertermia maligna con anestésicos generales
Sistemas biológicos anormales	Hemolisis inducida por primaquina en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Anormalidades en el metabolismo del fármaco	Neuropatía periférica inducida por isoniazida
Inmunológico	Anafilaxia inducida por penicilinas
Interacción fármaco- fármaco	Hepatitis inducida por isoniazida cuando se co-administra con rifampicina
Multifactorial	Hepatitis por halotano

- Tipo C: Son las reacciones adversas que se presentan por el uso constante, permanente y crónico de un medicamento, ejemplo de esto es el síndrome de Cushing que es producido por la administración repetitiva y prolongada de prednisolona (14,15).
- Tipo D: Son las menos frecuentes y hace referencia a las reacciones adversas a medicamentos que se presentan luego de varios años después de la exposición al fármaco, pero sin haber sido permanente como en el caso de las tipo C. Un ejemplo es el cáncer vaginal de células claras de las hijas de las mujeres expuestas al dietilestilbestrol.
- Tipo E: Estas reacciones adversas son las ocasionadas por la suspensión del medicamento de manera abrupta llevando a un efecto poco esperado. Ejemplo de esto es la hipertensión de rebote secundaria a la suspensión de un agente antihipertensivo.
- Tipo F: También conocida como la falla terapéutica de un medicamento y consiste en la no adquisición del efecto deseado tras la administración del fármaco. Se puede deber a una mala elección por parte del prescriptor o por mala calidad del medicamento administrado.

De acuerdo a su Gravedad pueden ser (13, 14,15)

- Leves: Son aquellas reacciones adversas que no requieren la suspensión del medicamento, no requieren ningún tipo de intervención medica y no amenazan la vida del paciente (15)

- Moderadas: Aquellas reacciones adversas en las cuales se requiere de la intervención de un profesional de salud para yugular el suceso, no ponen en riesgo la vida del paciente. En ocasiones no requieren la suspensión del medicamento.
- Graves: Aquellas reacciones adversas que ponen en riesgo la vida del paciente, requieren prolongación de los días de estancia de hospitalización y el medicamento debe ser suspendido de inmediato. Pueden dejar incapacidad.
- Mortales: Ocasionan la muerte del paciente de manera directa o de manera indirecta al lesionar un órgano vital.

De acuerdo a su Causalidad: En la cual se establece el grado de imputabilidad de la reacción adversa al medicamento aplicando diferentes algoritmos de causalidad en los que se utilizan preguntas cuyas respuestas son dicotómicas y de fácil uso donde se establece un puntaje y con base en este se caracteriza la reacción adversa (13, 14, 15,16). Entre ellos tenemos el algoritmo de Naranjo (16)

Tabla 3. Algoritmo de Naranjo

CRITERIOS	SI	NO	NO SABE O NO DISPONIBLE
Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0 Puntos
Apareció la reacción adversa después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0 Puntos
Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administro un antagonista específico?	+1	0	0 Puntos
Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0 Puntos
Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0 Puntos
Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0 Puntos
Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0 Puntos
Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando	+1	0	0 Puntos

se vario la dosis del medicamento?			
Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0 Puntos
Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0 Puntos

Probada: 9 o mas puntos

Probable: 5 a 8 puntos

Posible: 1 a 4 puntos

Dudosa: sin puntos.

En las reacciones adversas Mortales no se puede aplicar el parámetro de reaparición después de la re-exposición, ni mejoría posterior a la suspensión del fármaco (13, 14,15).

Tabla 4. Algoritmo de la FDA (Modificado de Turner WM) (14).

PREGUNTA		CAUSALIDAD
El evento tiene una asociación temporal con el uso del fármaco	No	Causalidad remota
Si		
Hubo suspensión del tratamiento	No	Causalidad posible
Si		
El evento cedió al suspender la administración del fármaco	No	Causalidad posible
Si		
Se reinicio la administración del fármaco		
Si		
El evento no puede explicarse por la situación clínica del paciente	No	Causalidad probable
Si		
El evento reapareció al reiniciar el fármaco	No	Causalidad posible
	Si	Causalidad muy probable

En el marco del establecimiento de causalidad es importante resaltar los criterios de causalidad propuestos por Bradford Hill (14):

- **Constancia y consistencia:** Consiste en establecer si existe una relación demostrada por más de un método de estudio entre dos variables (causa-efecto) realizados por autores diferentes.
- **Asociación estadística:** Si la relación existente entre las variables son demostradas por medidas de asociación en estudios epidemiológicos (cohortes, casos y controles, ensayo clínico controlados...)
- **Especificidad:** Determina la etiología de un determinado efecto. Generalmente establece una sola causa para un efecto.
- **Temporalidad:** Cuando la exposición al factor de riesgo se presenta en el tiempo antes de la aparición del efecto. Se debe establecer adecuadamente la cronología de los hechos (secuencia temporal).
- **Relación dosis respuesta:** También llamado gradiente biológico, el cual establece que la frecuencia de los efectos esta en relación con la dosis o el grado de exposición
- **Plausibilidad biológica:** Se debe tener una explicación científica de la relación causa efecto. Este punto es muy limitado a la cantidad de información disponible al respecto.
- **Coherencia:** No se puede confundir la relación causa efecto con el comportamiento natural de la enfermedad.
- **Experimentación:** consiste en reproducir de manera experimental la relación de causalidad
- **Analogía:** Si se establece una relación de causa efecto. Otras causas con características similares pueden generar el efecto. Consiste en la reproducibilidad del efecto sobre la causa.

4.4 FARMACOVIGILANCIA Y FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

La Farmacovigilancia “es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos, o cualquier otro tipo de problema relacionado con los medicamentos”. Se encarga de la promoción de uso racional de los medicamentos (17).

Antes de ser comercializados, los fármacos pasan a través de diversas fases donde se establecen las reacciones adversas propias de él, sin embargo en la fase de post-comercialización o fase IV se identifican nuevas reacciones adversas que obligan a los entes de control a generar medidas al respecto, en ocasiones el retiro del fármaco del mercado (14, 17,18).

Los objetivos de la Farmacovigilancia son (18):

1. Detección precoz de una reacción adversa
2. Determinar la incidencia de las reacciones adversas, la frecuencia real con que se produce por unidad de tiempo.
3. Determinar la gravedad y la significancia clínica
4. Confirmar las relaciones de Causalidad
5. Determinar los factores predisponentes (edad, género, raza, estado nutricional, factores farmacocinéticos, embarazo, las patologías.
6. Desarrollar sistemas de información
7. Prevención y tratamiento

La **Farmacovigilancia intensiva** es un sistema de participación activa que busca de manera continua la identificación de reacciones adversas a medicamentos y las posibles interacciones asociadas con el fin de prevenirlas. Dentro del proceso de farmacovigilancia es de vital importancia el reconocimiento de los mecanismos por los cuales se generan las reacciones adversas (14, 18). Estos mecanismos son:

- **Sobredosis relativa:** Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentan debido a factores farmacocinéticos a pesar de ser administrado a las dosis habituales.
- **Efectos colaterales:** Son de aparición esperada y producto de las propiedades farmacológicas del medicamento.
- **Efectos secundarios:** Son producto de la consecuencia del efecto buscado por el medicamento.
- **Idiosincráticos:** Fenómenos producto de una predisposición genética, en la cual un paciente individual tiene una sensibilidad a presentar una reacción adversa a un fármaco en particular (19).
- **Hipersensibilidad:** Son reacciones adversas mediadas por una respuesta de tipo inmunológico.
- **Tolerancia:** Posterior a la administración continua del fármaco a la misma concentración se presenta una disminución del efecto, lo que obliga a un aumento de la dosis.

4.5 ANTECEDENTES DE LA FARMACOVIGILANCIA

Durante los estudios de fase IV en el diseño de un medicamento (fase post-comercialización), se han reconocido a través de los años diversas reacciones adversas letales que han obligado al retiro del fármaco y a la toma de medidas encaminadas al control y prevención de reacciones adversas (20). Los puntos más destacados son los siguientes:

- 1930: Fallecimiento de pacientes por dietilenglicol debido a producción de falla renal.

- 1968: Casos de focomelia secundarios a talidomida.
- Década de los sesenta: Se demostró el riesgo de tromboembolismo pulmonar por el uso de anticonceptivos orales y la presencia de adenocarcinoma vaginal de células claras en mujeres adolescentes, secundario al uso de dietil-estil-bestrol por parte de la madre, durante su etapa gestacional.
- 1998: Casos de arritmias letales de tipo torcida de puntas secundaria al uso de mibefradil un bloqueador de canales de calcio.
- 2000: Retiro de la troglitazona por hepatotoxicidad y la cisaprida por arritmias (torcida de puntas).
- 2001: Se retira la cerivastatina por generar insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis.
- 2004: Se retira el rofecoxib y al siguiente año en valdecoxib por presentar aumento en el riesgo cardiovascular de aquellos pacientes que lo consumieron.

4.6 METODOS DE TRABAJO EN FARMACOVIGILANCIA

Sistema de notificación espontánea: Hace referencia a la notificación espontánea de un evento o reacción adversa por parte de cualquier profesional de la salud. Existen formularios para la realización de la notificación; en Colombia contamos con el formato del INVIMA, a nivel internacional se tiene la tarjeta amarilla (14, 21,22). El principal problema que se tiene con este sistema es el sub-registro de la información. Se debe notificar especialmente:

1. Sospecha de reacciones adversas a medicamentos
2. Reacciones adversas mortales
3. Reacciones adversas que pongan en peligro la vida del paciente
4. Reacciones adversa que obliguen el ingreso al hospital y prolonguen la estancia
5. Malformaciones fetales

6. Que sean irreversibles
7. Que provoquen ausencia laboral o escolar.

Sistema de vigilancia intensiva: Son programas dirigidos a detectar reacciones adversas contra un determinado medicamento o reacciones adversas en un grupo poblacional. Es mucho más eficaz que el sistema de notificación espontánea, debido a la búsqueda intensiva del hecho. Las unidades de cuidado intensivo y los servicios de urgencias son los sitios más adecuados para realizar este tipo de trabajo. La principal limitante de la farmacovigilancia intensiva es la incapacidad de detectar reacciones adversas tipo D (15, 21,22).

Estudios epidemiológicos: Son estudios observacionales (transversales, cohortes y casos y controles), que se realizan una vez se enciende una alerta sobre una determinada reacción adversa. Se utilizan para confirmar la asociación entre un suceso, con el consumo del medicamento (21,22). La tabla 5 muestra una comparación entre los estudios de casos y controles y de cohorte.

Tabla 5. Comparación entre estudios de Casos y Controles

CASOS Y CONTROLES	COHORTES
Breves, económicos y de fácil realización	Duran mucho tiempo, costo elevado y organización compleja
Puede ser el único método para el estudio de etiológico de patologías raras	Solo sirven para el estudio etiológico de patologías comunes
Permite recoger información específica y detallada sobre cada individuo.	El tamaño de la muestra impide recoger datos muy detallados sobre cada participante
Estudia solo una patología o grupos de patologías	Estudia varias patologías al mismo tiempo
Sujeto a sesgos de selección y de información	Menos sujeto a sesgos, los más importantes son los de selección
Mas fácil de identificar, evitar y corregir los sesgos.	Mas difícil identificar y corregir los sesgos
No permite estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio	Permite estudiar las variables susceptibles de ser alteradas por la propia patología en estudio

Método ideal para el estudio de patologías raras en relación con fármacos que tienen una elevada prevalencia de uso	Método ideal para el estudio de patologías frecuentes en relación con fármacos que tienen una baja prevalencia de uso.
Su medida de asociación es el Odds ratio (OR)	Su medida de asociación es el Riesgo Relativo (RR)

4.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Dentro del estudio de las interacciones medicamentosas en la unidad de cuidado intensivo es importante conocer los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Vida media: Es el tiempo que toma la cantidad de fármaco en el cuerpo (o la concentración plasmática) en reducirse a la mitad (23,24).
- Volumen de distribución: Es un volumen virtual, y consiste en el volumen que se requiere para contener la cantidad total del fármaco en el organismo a la misma concentración que la del plasma. Es un parámetro farmacocinético que relaciona la concentración del fármaco en el plasma con la cantidad total del fármaco en el cuerpo (23,24).
- Depuración: Es la extracción del fármaco de la circulación a través del hígado o el riñón, y depende del flujo sanguíneo y de la función de cada órgano (24).
- Estado estable: Se alcanza aproximadamente en cinco vidas medias y consiste en el momento donde la concentración del fármaco es fija después de ser administrado a una velocidad constante, la cual incrementa con la absorción y disminuye con la eliminación (23, 24, 25).

La **polifarmacia** es uno de los factores de riesgo que más se asocia a interacciones medicamentosas sumado de las alteraciones farmacocinéticas propias de los pacientes críticos y de las múltiples comorbilidades que los acompañan (26). Los medicamentos en las unidades de cuidado intensivo deben ser administrados de manera supervisada con el fin de evitar las interacciones

fármaco-fármaco, la respuesta deficiente y la presencia de reacciones adversas. Son los responsables del 7,5% de las reacciones adversas en UCI, de las cuales en 50% es debida a interacciones entre ellos. Los sistema de farmacovigilancia deficientes son los responsables del Sub – reporte.

Las interacciones fármaco-fármaco son agrupadas en interacciones farmacocinéticas e interacciones farmacodinámicas. Las primeras se refieren a las alteraciones no esperadas que sufre el fármaco durante los pasos de administración, absorción, distribución, metabolismo, y excreción. La segunda se refiere a los cambios durante el proceso de unión a su receptor con la subsiguiente alteración en el efecto.

Las Interacciones farmacocinéticas son las responsables de:

1. Amplificación o minimización del efecto
2. Reacción adversa

Interacciones farmacodinámicas se asocian a:

1. Cambio de la respuesta farmacológica
2. Sinergia y antagonismo farmacológico

Interacciones farmacocinéticas:

En la absorción: Depende de la dosis, la forma de presentación, el pH gástrico, motilidad, el uso concomitante de agentes quelantes, alteraciones en la flora intestinal normal, entre otros (26,27).

La forma de presentación del medicamento está diseñada para ser administrada por una vía específica; en los pacientes críticos se usan vías alternas debido a cambios propios de su condición (en especial la vía oral) lo que lleva a alteraciones en la biofarmacéutica tales como velocidad de desintegración y disolución del fármaco y la subsecuente disminución o aumento de la absorción (26).

La dosis depende de parámetros propios del paciente tales como peso, superficie corporal, depuración renal y hepática. En el caso de los antibióticos se deben tener en cuenta el tipo de antibiótico usado (tiempo- dependiente, concentración- dependiente) y el germen a tratar con su respectiva concentración inhibitoria mínima (26).

El pH puede ser alterado por diversos fármacos tales como inhibidores de la bomba de protones, anti H₂ (receptor 2 de histamina), nutrición y alimentos. En los casos anotados, el pH gástrico aumenta y estos cambios hacen que diversos medicamentos cambien su absorción. La absorción esta disminuida para los ácidos débiles (Ácido acetil salicílico, diazepam, furosemida itraconazol) y aumentada para las bases débiles (Clorpromazina, indometacina, tetraciclina).

La motilidad altera el tránsito de los fármacos sobre el tracto gastrointestinal disminuyendo o aumentando el tiempo de contacto con la superficie corporal y por ende afectando la absorción (24,26). Algunos fármacos que disminuyen el vaciamiento gástrico y la motilidad (aumentan la absorción por mayor tiempo de contacto con la superficie corporal) son los opioides, anticolinérgicos y los anestésicos. Algunos de los que aumentan la motilidad son el polietilenglicol, la eritromicina y la metoclopramida.

Los quelantes son sustancias que atrapan los fármacos impidiendo que sean absorbidos. Ejemplo de esto es la fenitoína por vía oral, la cual no debe ser administrada de manera conjunta con alimentación enteral y antiácidos por la presentación de este efecto. El hierro, antiácidos y productos con calcio, con las fluoroquinolonas y la colestiramina con la digoxina por vía oral, la levotiroxina y la warfarina. Estos fármacos deben ser administrados 2 horas antes o después uno del otro (26).

La microflora intestinal potencia el metabolismo presistémico y el efecto de algunos fármacos, en especial de la warfarina, debido a que las bacterias generan vitamina K exógena, lo que lleva a prolongación de los tiempos de coagulación (26,27).

En la distribución: Los fármacos ácidos débiles son transportados por proteínas, en especial la albumina; las bases débiles por la glicoproteína ácida alfa 1. En los pacientes críticamente enfermos, con falla renal, síndrome nefrótico y cirrosis se presenta un estado de disminución de proteínas por un proceso propio de cada patología, lo que lleva a alteraciones en el transporte del fármaco y alteración en la concentración de este en el sitio diana, para ser unido a su receptor. La α_1 - glicoproteína ácida es una proteína de fase aguda que esta incrementada en el paciente crítico alterando el transporte de fármacos como amitriptilina, lidocaína, propranolol (24, 26,27).

En el metabolismo: Se produce por interacciones en las vías metabólicas del citocromo P- 450 (28,29) ya sea por inducción o por inhibición, llevando a concentraciones séricas alteradas. La tabla 6 muestra cada uno de los ejemplos.

Tabla 6. Metabolismo hepático de los fármacos por las enzimas del citocromo P-450

SUBSTRATO	INHIBIDOR	INDUCTOR
CYP1A2 Teofilina, haloperidol, tacrina, warfarina	Ciprofloxacina, cimetidina, fluvoxamina	Tabaco, rifampicina, carbamazepina.
CYP2C9 Warfarina, fenitoína, voriconazol, losartan, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, ciclosporina	Metronidazol, isoniazida, amiodarona, fluconazol, voriconazol	Rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
CYP2C19 Citalopram, fenitoína, diazepam, voriconazol, omeprazol, warfarina	Fluoxetina, paroxetina, voriconazol.	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital.
CYP2D6 Codeína, tramadol, paroxetina, haloperidol, carvedilol, metoprolol, propranolol, amitriptilina, imipramina, propafenona, venlafaxina, desipramida	Paroxetina, sertralina, fluoxetina, amiodarona, quinidina	Rifampicina
CYP3A4 Diltiazem, nifedipino,	Diltiazem, nifedipino,	Rifampicina,

verapamilo, felodipino, amlodipino, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, hidrocortisona, alprazolam, midazolam, triazolam, diazepam, atorvastatina, lovastatina, simvastatina, cerivastatina, Claritromicina, eritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, losartan, sildenafil, warfarina, fentanil, sufentanil, carbamazepina, haloperidol, amiodarona.	verapamilo, amlodipino, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol, Claritromicina, eritromicina, indinavir, ritonavir, saquinavir, delavirdine, jugo de la uva	rifapentina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina.
--	---	---

En la eliminación: Depende de la vía por la cual se elimina el fármaco (25, 27, 28,29). Los pacientes en estado crítico, usualmente presentan alteraciones en los parámetros normales de depuración de creatinina y de función hepática, lo que obliga a la terapéutica racional con el respectivo ajuste de las dosis.

4.8 REACCIONES ADVERSAS GASTROINTESTINALES EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Las reacciones adversas de tipo gastrointestinal son variadas y van desde hipomotilidad en cualquier segmento del tracto gastrointestinal, diarrea, sangrado hasta pancreatitis (30).

Hipomotilidad

Se presenta en el 50 a 80% de los pacientes críticamente enfermos y en el 50% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica; está en relación con reflujo, aspiración, vomito, alto residuo gástrico, gastroparesia y disminución del vaciamiento del estomago (30). El reflujo y la aspiración se producen por reducción en la presión del esfínter esofágico inferior y trastorno en la motilidad esofágica. Los altos residuos gástricos y la disminución del vaciamiento son producto de la hipomotilidad antral y la anormalidad en el patrón de peristaltismo gástrico (30,31). La hipomotilidad en los pacientes de las unidades de cuidado

intensivo, está asociada a prolongación de la ventilación mecánica, dificultad en la alimentación enteral y tiempos de estancia prolongada.

Son diversos los mecanismos por los cuales los medicamentos pueden generar hipomotilidad; entre ellos se encuentran alteración en la liberación de neurotransmisores (acetilcolina), cambios en la excitabilidad neuronal y trastornos en la absorción del agua y electrolitos (30,31).

Los medicamentos más implicados en la presencia de hipomotilidad en el tracto digestivo alto se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 7. Fármacos que producen hipomotilidad en tracto gastrointestinal superior

Fármacos que causan hipomotilidad en esófago, estomago e intestino delgado
Alfa 2 agonistas (dexmedetomidina, clonidina) Anticolinérgicos Benzodiazepinas Vasopresores y catecolaminas Ketamina Opioides (morfina y fentanil)

Los opioides son los medicamentos que tienen mayor relación con hipomotilidad, siendo de un 40% en las unidades de cuidado intensivo (30, 31,32). El mecanismo por el cual lo producen es dual, en primera instancia hay una inhibición de la liberación de acetilcolina, lo que lleva a trastornos en la neurotransmisión del plexo mientérico y en segunda instancia un efecto periférico dado por la unión a los receptores opioides (μ) ocasionando de manera directa una disminución en la motilidad intestinal, disminución de la secreción de fluidos e incremento en la absorción de estos (31,32).

Las benzodiacepinas y las catecolaminas también son causa importante de hipomotilidad del tracto gastrointestinal superior, siendo esto un factor de riesgo importante para presentar broncoaspiración. En la tabla 8 se enuncian los principales fármacos que causan hipomotilidad en el tracto gastrointestinal inferior (30,33).

Tabla 8. Fármacos que causan hipomotilidad colónica

Fármacos que causan hipomotilidad colónica	
Fármaco	Incidencia
Hidróxido de aluminio	26%
Anticolinérgicos	42%
Anticonvulsivantes	6%
Antagonistas del receptor H1	27%
Antipsicóticos	10%
Antiespasmódicos	21%
Betabloqueadores	16%
Diltazem	25%
Verapamilo	25-40%
Clonidina	1-10%
Disopiramida	11%
Diuréticos	35%
Suplementos de calcio	2%
Suplementos de hierro	8-21%
Fentanil	4-27%
Morfina	5-57%
Oxicodona	6-23%
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	11%
Sucralfate	3%
Antidepresivos tricíclicos	22%

El principal manejo de la hipomotilidad inducida por medicamentos en los pacientes críticamente enfermos consiste en corrección del desbalance hidroelectrolítico, nutrición enteral temprana y el uso de medicamentos que favorezcan la motilidad intestinal. El antagonismo de los efectos opioides con naloxona (en el caso de hipomotilidad inducida por opiáceos) puede ser efectivo para la disfunción intestinal (30,33).

A nivel del tracto gastrointestinal superior, la metoclopramida es el agente proquinético más utilizado debido a su mecanismo de acción dual al actuar de manera antagónica sobre los receptores D2 de dopamina y los receptores 5HT3 y así mismo al producir agonismo de los receptores 5HT4 (30,33). La eritromicina, un antibiótico de tipo macrólido, estimula los receptores de motilina intestinal a nivel del músculo liso (30, 31,33) y neuronas entéricas del estómago y del intestino delgado favoreciendo el efecto proquinético y por ende acelerando el vaciamiento

gástrico, reduciendo los volúmenes residuales y mejorando la tolerancia a la nutrición enteral (30,33).

A nivel del tracto colónico, las estrategias terapéuticas más usadas son los agentes osmóticos y los laxantes. Las formulaciones rectales tales como los supositorios y/o enemas son de utilidad en constipación refractaria a tratamiento médico. La neostigmina es un agonista colinérgico indirecto que ocasiona aumento en el peristaltismo intestinal especialmente del tracto gastrointestinal inferior puede ser usado como opción terapéutica, sin embargo los estudios muestran datos poco claros acerca de su uso (30).

Otras estrategias utilizadas para la hipomotilidad son el uso de antagonistas opioides como es el caso de la naloxona, la metilnaltrexona y el alvimopan. El primero es el más usado, sin embargo cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene una biodisponibilidad baja (30%), lo cual hace que se puedan tener efectos adversos tales como disminución en el umbral del dolor. La metilnaltrexona es un antagonista opioide aprobado por la FDA para el tratamiento de la constipación en los pacientes críticamente enfermos secundaria al uso de opioides, ya que tiene efectos periféricos y no cruza la barrera hematoencefálica. El alvimopam es un antagonista opioide con baja biodisponibilidad (6%), disponible en presentación por vía oral que actualmente se presenta aprobado para íleo postoperatorio después de resección intestinal.(30,32)

Diarrea

Se define como el aumento en la frecuencia de las deposiciones más de 3 a 5 veces al día y/o pérdida de la consistencia de 200 a 300 g día o más de 250 ml/día. Se presenta en el 7% de todas las reacciones adversas a medicamentos y está relacionada con aproximadamente 700 fármacos utilizados en el ser humano (30). En los pacientes críticos, el diagnóstico de diarrea inducida por medicamentos es de difícil realización debido a las múltiples comorbilidades y posibles causas que acompañan este tipo de pacientes.

La diarrea se clasifica de acuerdo a sus mecanismos de producción en osmótica, secretora, infecciosa/inflamatoria, motora, exudativa y mala-absortiva (30, 32,33). La tabla 9 enuncia los tipos de fármacos implicados en la génesis de la diarrea con su respectivo mecanismo patogénico implicado.

Tabla 9. Fármacos que general diarrea

Fármacos que generan diarrea		
Fármaco	Mecanismo	Incidencia
Ceftriaxona	I	50%
Clindamicina	I, S	15-30%
Fluoroquinolonas	S, I	5-6%
Macrólidos	M, I	>10%
Antineoplásicos	E, S	90%
Sorbitol, manitol y fructosa	O	>10%
Carbamazepína	S	-
Neostigmina y piridostigmina	M	>10%
Eritropoyetina	-	6-22%
Digoxina	S	8-30%
Nutrición enteral	O	4-50%
Antagonistas del receptor 2 de histamina	I	<2%
Laxantes	O,S	-
Sales de magnesio	O	>10%
Antiinflamatorios no esteroideos	S, E, I	3-9%
Octeotride	M	5-13%
Proquinéticos	M	10%
Propanolol	-	-
Inhibidores de bomba de protones	I	13-14%
Quinidina	I	8-30%
Inhibidores de la recaptación de serotonina	M	16-19%
Teofilina	S	-
Ticlopidina	S, I	>10%

O: osmótico; S: secretora; I: inflamatoria/infecciosa; M: motor; E: exudativa

La diarrea osmótica consiste en la presencia de solutos osmóticamente activos en la luz intestinal con pobre absorción, lo que ocasiona el paso de líquido a la parte luminal debido a un gradiente de concentración y la mezcla deficiente de jugo pancreático y bilis con el contenido intestinal (30, 33,34). Los medicamentos que están en relación con este tipo de diarrea son el manitol, sorbitol, productos con fructosa y la nutrición enteral entre otros (34).

La diarrea secretora consiste en un incremento en la cantidad de electrolitos en la parte luminal del intestino producto de una absorción deficiente o una secreción activa hacia la luz, con posterior acumulo de agua por gradientes osmótico. Los medicamentos más implicados en este tipo de diarrea son la quinidina, digoxina, propafenona y teofilina.

La diarrea motora es causada por medicamentos o sustancias que aumentan el peristaltismo intestinal, por estimulo de plexo mientérico. Los agentes proquinéticos y los antibióticos macrólidos tienen una fuerte asociación con este mecanismo patogénico.

La diarrea de tipo exudativa es producida por agentes que alteren la integridad del enterocito, llevando a un disbalance entre la absorción y la secreción de iones y agua (30, 33, 34,35). Los medicamentos relacionados con este proceso son los agentes antineoplásicos y los antiinflamatorios no esteroideos.

La diarrea de tipo mala-absortiva es producida por medicamentos que alteran el paso normal de los lípidos, carbohidratos y/o bilis en la mucosa intestinal para su respectiva absorción. El octeotride a altas dosis, la terapia antirretroviral, las tetraciclinas, los antineoplásicos, los antiinflamatorios no esteroideos están relacionados con este tipo de diarrea (30, 31, 33, 34,35).

La diarrea de tipo inflamatoria/infecciosa es producto de sobreproliferación bacteriana generada por la erradicación previa de la flora intestinal normal debida a agentes antimicrobianos; así mismo los cambios en el microambiente normal de la luz intestinal que ocasionen un medio propicio para el crecimiento de microorganismos patógenos también se encuentran relacionados. Los inhibidores de la bomba de protones están implicados en el crecimiento del *Clostridium difficile* y los antibióticos más relacionados en la presentación de la diarrea son los de amplio espectro, en especial aquellos que tienen actividad contra las enterobacterias, aconteciendo en un 25% de todas las diarreas inducidas por fármacos y en un 40% de todos los paciente que reciben antibiótico. Factores como el tiempo de duración de la terapia antibiótica y el uso de varios antimicrobianos de manera conjunta amplifican el riesgo de presentar diarrea de tipo inflamatorio/infeccioso.

El pilar en el manejo de este tipo de reacción adversa consiste en la identificación previa del mecanismo patogénico para su prevención, y la no combinación de fármacos que puedan producir diarrea. El uso de agentes probióticos en el manejo de la diarrea inflamatoria puede ser considerado, sin embargo el punto fundamental se encuentra en el uso racional de antibióticos. En el caso de diarreas de origen osmótico se han planteado estrategias como el uso de agentes isotónicos que replacen las soluciones hipertónicas causantes de esta así como el uso de bombas de infusión y la titulación gradual en la administración del fármaco. La utilización de complementos cuyo contenido tengan fibra ayuda a la prevención de las diarreas osmóticas.

El uso de agentes como el difenoxilato, loperamida y atropina está indicado en los pacientes cuya diarrea sea persistente o profusa y no tienen indicación en la diarrea de origen infeccioso/inflamatorio (30, 31, 32, 34,35).

Sangrado gastrointestinal

Son diversos los factores de riesgo para sangrado gastrointestinal en los pacientes críticamente enfermos, llevando a una mortalidad del 50%; entre los factores más importantes se encuentran: la gastritis hemorrágica del tracto gastrointestinal superior asociada al estrés, la hipoperfusión de la mucosa, la injuria de reperfusión, el efecto de factores tales como el ácido clorhídrico y la pepsina sumado a la disminución del pH gástrico y la pérdida de las barreras de protección (35).

La administración conjunta de medicamentos que potencien los factores de riesgo ya mencionados o medicamentos que por su mecanismo de acción favorezcan sangrado, incrementa la morbi-mortalidad de los pacientes críticos (36). Los más relacionados son los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos, los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios.

Los corticoides generan sangrado gástrico por inhibición de la fosfolipasa A2, una enzima precursora de las prostaglandinas, lo cual conlleva a pérdida de las

barreras naturales de protección. Un segundo mecanismo es el daño directo sobre la mucosa, sumado a la elevación de la pepsina y de ácido gástrico.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la ciclooxigenasa, otra enzima precursora de prostaglandinas, ocasionando una lesión muy similar a la de los corticoides. Los anticoagulantes y antiagregantes, por sus mecanismo de acción propios sobre la hemostasia primaria y secundaria inhiben la formación de trombo y favorecen la generación del sangrado (36,37).

El manejo del sangrado digestivo inducido por medicamentos se basa principalmente en la suspensión inmediata del medicamento causante y la corrección hemodinámica generada por el mismo. El uso de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes críticamente enfermos, para tratamiento está indicado, sin embargo su uso indiscriminado para prevención de sangrado es cuestionado por las diversas alteraciones farmacocinéticas que ocasiona con los otros fármacos en especial con el clopidogrel. La vitamina K, el plasma y la protamina pueden ser usados para el manejo de sangrado digestivo secundario a la utilización de anticoagulantes (30, 36,37).

Pancreatitis

La pancreatitis inducida por medicamentos es poco frecuente, se presenta entre el 0,2 a 2% de los casos de pancreatitis, y el 5 al 15% de los pacientes cursan con una evolución rápida. En poblaciones específicas como niños y pacientes con infección por HIV puede aumentar su incidencia al 15 y 40% respectivamente. La tabla 10 resume los fármacos que se encuentran implicados en la generación de pancreatitis.

Tabla 10. Fármacos que causan pancreatitis

FARMACOS QUE CAUSAN PANCREATITIS (30)		
Fármacos con probable asociación		
Asparagina	Corticotropina	Enalapril

Mercaptopurina	Omeprazol	Salicilatos
Sulindac	Azatioprina	Citarabina
Estrógenos	Mesalamina	Simvastatina
Tetraciclinas	Opioides	Cimetidina
Dapsona	Furosemida	Metildopa
Pentamidina	Sulfazalasa	Acido valpróico
Corticoides	Didanosina	Isoniazida
Metronidazol	Trimetropín sulfametoxazol	Pravastatina
Fármacos con asociación cuestionable		
Acetaminofén	Carbamazepína	Ciclosporina
Amiodarona	Captopril	Difenoxilato
Ampicilina	Ceftriaxona	Cisplatino
Benzapril	Claritromicina	Eritromicina
Metformina	Penicilina	Ramipril
Fluvastatina	Ketoprofeno	Naproxeno
Procainamida	Ranitidina	Gemfibrozilo
Lisinopril	Tiazidas	Propofol
Rifampicina	Interferon	Ribavirina
Lovastatina		

Los mecanismos por los cuales se genera pancreatitis inducida por medicamentos son: efecto citotóxico directo, constricción del ducto pancreático por angioedema local, hipercalcemia o hipertrigliceridemia; reacciones de hipersensibilidad, formación de metabolitos tóxicos y trombosis arteriolar. Todo lo anterior ocasiona activación intrapancreática del tripsinógeno, con la subsecuente autodigestión del tejido, necrosis y activación de una respuesta inflamatoria sistémica severa con disfunción orgánica múltiple.

El manejo de los pacientes con pancreatitis consiste en el soporte hemodinámico básico, reanimación con líquidos, analgésicos, antieméticos y monitoreo continuo con el fin de vigilar la progresión a disfunción orgánica múltiple. En los casos de pancreatitis severa se requiere apoyo con nutrición parenteral.

4.9 HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Una de las causas más frecuentes de falla hepática aguda en los pacientes críticamente enfermos, es la toxicidad inducida por medicamentos. Esta acontece

en el 10% de los pacientes hospitalizados en los Estados Unidos y son diversos los medicamentos que están implicados en la generación de ella (30,31).

Los medicamentos más implicados en la producción de falla hepática que llevan al paciente a la necesidad de trasplante son el acetaminofén en un 40%, los agentes antituberculosos en un 8%, los antiepilépticos en un 7% y los antibióticos en un 6% (30,33). En los pacientes en unidades de cuidado intensivo la hepatotoxicidad está en relación con la polifarmacia y con las alteraciones farmacocinéticas propias de este grupo poblacional.

La falla hepática aguda es el síndrome clínico más frecuentemente ocasionado por los medicamentos y consiste en una disfunción del hepatocito, dada por elevación de las transaminasas, incremento de la fosfatasa alcalina, asociado a coagulopatía (INR>1,5) y encefalopatía. Desde el punto de vista patológico ésta se produce por generación de metabolitos tóxicos que se transforman en compuestos químicamente inertes los cuales llevan a la producción de radicales libres de oxígeno, depleción de la enzima Glutación y por último cambios celulares que ocasionan necrosis, apoptosis y muerte celular con la subsecuente disfunción hepática.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes manifiestan ictericia, prurito, coluria, dolor abdominal y ascitis. La mortalidad con disfunción hepática aguda es alta. Los pacientes que debutan con colestasis hepática tienen mejor pronóstico de aquellos que presentan necrosis. En la tabla 11 se muestran los fármacos que más se relacionan a hepatotoxicidad (30,33) y el tipo de lesión hepática que producen en pacientes críticamente enfermos.

Tabla 11. Fármacos que generan hepatotoxicidad

Fármaco	Reacción hepatotóxica
Acetaminofén, ketoconazol, rifampicina, isoniacida, Fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, venlafaxina,	Necrosis
Amoxicilina clavulonato, clorpromazina, inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona, eritromicina	Colestásis
Didanosina, ácido valpróico	Esteatosis aguda
Fenitoína, Trimetropin sulfametoxazol, nitrofurantoína,	Patrón mixto

ciclosporina.	
Amiodarona, tamoxifeno, cloroquina	Esteatohepatitis no alcohólica
Metotrexate	Fibrosis/cirrosis

Acetaminofén: Acontece en el 39% de los casos de disfunción hepática aguda, usualmente implicado a sobredosis del medicamento de manera no intencional. El problema primario consiste en la depleción del glutatión, lo cual ocasiona pérdida en la detoxificación de su metabolito activo (N-acetil-para-benzoquinonaimina), el cual lleva a injuria hepatocelular y necrosis. Usualmente los valores de aminotransferasas sobrepasan el valor de 200 U/l; el daño hepatocelular progresa a encefalopatía, coagulopatía y disfunción de órgano.

Diversos medicamentos pueden potenciar el daño hepático, por interacción a través del metabolismo por la CYP 2E1; la isoniazida, la fenitoína y el fenobarbital pueden generar la inducción de esta vía metabólica potenciando la lesión celular y empeorando la severidad de los síntomas.

Agentes anticonvulsivantes: Los anticonvulsivante que más están implicados en falla hepática son la fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico y fenobarbital. La manera por la cual la fenitoína genera disfunción hepática es idiosincrática, y no guarda relación con la concentración ni la dosis. Las aminotransferasas se elevan por encima de cinco veces el valor normal y se asocia a fiebre rash y eosinofilia.

La carbamazepina también genera hepatotoxicidad por un mecanismo de hipersensibilidad idiosincrático. La elevación de las aminotransferasas es leve y progresiva. Se cree que existe depleción de la enzima epóxido- hidrolasa, enzima encargada del metabolismo, lo cual provoca la acumulación de metabolitos oxidados y lesión hepatocelular.

El ácido valpróico induce esteatosis hepática y falla hepática aguda y no se relaciona con la concentración ni la dosis. El mecanismo de lesión consiste en la acumulación de metabolitos tóxicos que generan una disfunción mitocondrial, con posterior depleción energética y muerte celular.

Amiodarona: Se asocia a las formulaciones intravenosas y usualmente lleva a falla hepática aguda posterior a la administración del fármaco. El metabolismo de la amiodarona es a través de la CYP 3A4, lo cual puede ocasionar interacciones medicamentosas diversas al utilizar fármacos de manera concomitante que inhiban esta vía metabólica.

Agentes anestésicos: El halotano, isoflurano, desflurano, sevoflurano, son medicamentos implicados en falla hepática aguda. El mecanismo por el cual se asocia, es la acumulación de metabolitos tóxicos que llevan a lesión hepatocelular que progresa a la necrosis. El cuadro se acompaña de síntomas constitucionales como fiebre, rash, artralgia e ictericia.

Agentes anti-infecciosos: Son diversos los medicamentos que se asocian a lesión hepática, entre ellos están: eritromicina, trimetropín-sulfametoxazol, nitrofurantoína, doxiciclina, minociclina, amoxicilina clavulonato, antituberculosos, anfotericina B, ketoconazol, itraconazol entre otros. La lesión hepática va desde una colestásis caracterizada por náusea, vómito, fatiga, ictericia, fiebre, hasta una falla hepática aguda debida a necrosis hepatocelular y manifestado por una elevación de las aminotransferasas por encima de tres veces el valor normal asociado a síntomas.

Agentes psicotrópicos: Los medicamentos implicados en disfunción hepática son paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopran, fluvoxamina. El mecanismo de producción de lesión es desconocido y se asocia a factores de riesgo relacionados tales como el consumo de alcohol, enfermedades concomitantes del hígado y edad mayor a 70 años (33).

TRATAMIENTO: El pilar del tratamiento de la hepatotoxicidad es el reconocimiento temprano teniendo en cuenta los posibles factores de riesgo que puedan contribuir a la presentación de esta. La administración de N-acetil cisteína favorece la recuperación del glutatión y por ende facilita la detoxificación de los metabolitos tóxicos generados por los fármacos implicados. Asociado a esto la N-acetil cisteína tiene otros efectos benéficos dados por la actividad antioxidante y la mejoría de los parámetros hemodinámicos (33).

Se han realizado estudios con corticoides y ácido urodesoxicólico sin embargo los hallazgos en la literatura son poco claros (33).

4.10 NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

La nefrotoxicidad inducida por medicamentos ocurre en el 4,9% al 7% de los pacientes hospitalizados, calculándose una incidencia del 15 al 25% en los pacientes de unidades de cuidado intensivo, con requerimiento de diálisis en un 6% de los casos y por ende con prolongación del tiempo de estancia hospitalaria (24,38). La tabla 12 muestra la clasificación de la toxicidad renal de acuerdo a su mecanismo productor.

Las lesiones intrínsecas del riñón son la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial, la glomerulonefritis y la microangiopatía trombótica. La necrosis tubular aguda tiene un compromiso que respeta las células tubulares; la nefritis intersticial se presenta en un 3 a 15% de los casos de injuria renal inducida por medicamentos y afecta primordialmente los túbulos y el intersticio (38). Como manifestación principal se encuentra la elevación de los azohados, piúria estéril y eosinofilia.

Las lesiones obstructivas puede ser la nefrosis osmótica, la cual se presenta por medios de contraste, manitol y por el uso de inmunoglobulinas intravenosas. El mecanismo patogénico consiste en edema de las células tubulares, en especial las proximales, con vacuolización citoplasmática y oclusión resultante de la luz. El otro tipo de lesión post-renal son las obstrucciones secundarias a precipitación del medicamento con formación de cálculos (nefrolitiasis) y oclusión de los túbulos renales y el tracto urinario bajo. En el parcial de orina se evidencia cristaluria con hematuria y piúria. El manejo consiste en una adecuada hidratación y en ocasiones terapia de remplazo renal.

Tabla 12. Clasificación de la toxicidad renal de acuerdo a su mecanismo productor

ETIOLOGIA	AGENTE
Prerenal	Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la COX2, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, ciclosporina, tacrolimus, agentes de radiocontraste, diuréticos, interleukina 2
Intrínseca Necrosis tubular aguda Nefritis intersticial alérgica aguda Glomerulonefritis	Aminoglucósidos, anfotericina B, agentes de contraste, antirretrovirales (adefovir, cidofovir, tenofovir y foscarnet), cisplatino, zolendronato, cocaína. Antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, ciprofloxacina, vancomicina, macrólidos, tetraciclinas y rifampicina), antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la COX2, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol), anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valpróico), cimetidina, ranitidina, diuréticos, cocaína. Ampicilina, rifampicina, litio, antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina, hidralazina, sales de oro, mercurio, heroína.
Otros Nefrosis osmótica Nefrolitiasis	Inmunoglobulinas intravenosas, manitol, agentes de radiocontraste Aciclovir, metotrexate, sulfadiazina, foscarnet, indinavir, tenofovir,

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La alteración en la vasoconstricción y la vasodilatación, es el mecanismo patogénico por el cual este tipo de medicamentos lesionan el riñón. La

ciclooxigenasa es la encargada de la síntesis de prostaglandinas las cuales a su vez regulan el proceso de autorregulación renal para el mantenimiento de la presión intraglomerular, lo cual lleva a disminución del filtrado y falla renal aguda. Asociado a esto, los antiinflamatorios no esteroideos también se encuentran en relación con necrosis tubular, nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Los factores de riesgo que pueden favorecer la nefrotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos son su uso en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente, estados de bajo flujo renal como lo es la falla cardíaca y la deshidratación y su uso de manera conjunta con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (38).

INHIBIDORES DEL EJE RENINA- ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA

Este grupo de medicamentos comprenden los inhibidores del eje renina-angiotensina- aldosterona, los bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II y los antagonistas directos de la renina plasmática. El efecto principal de este grupo de medicamentos es la reducción en la actividad de la angiotensina II sobre la arteriola eferente, lo cual lleva a una disminución en la presión intraglomerular y disminución consecuente del filtrado y por ende de la producción de orina.

Los factores de riesgo que favorecen la presencia de reacciones adversas con este tipo de medicamentos son la falla cardíaca, la estenosis de las arterias renales y las patologías que lleven a depleción de volumen; todo esto ocasiona una disminución del filtrado glomerular por bajo flujo a nivel de la arteriola aferente, con la subsecuente constricción de la eferente como mecanismo compensador. Los inhibidores del eje renina- angiotensina- aldosterona bloquean este mecanismo compensatorio llevando a falla renal aguda o empeorando una falla renal crónica preexistente. Los pacientes en estado crítico quienes presentan unos valores de creatinina mayores de 1,4 mg/dl incrementan el riesgo de nefrotoxicidad (24, 27,38).

AMINOGLUCÓSIDOS

Este tipo de antibióticos de uso frecuente en las unidades de cuidado intensivo con cubrimiento para bacilos gran negativos, son potencialmente productores de toxicidad renal (38). Son cationes activos, lo que hace que se unan fácilmente a las células del túbulo proximal a nivel de los fosfolípidos de membrana cargados negativamente, ingresando así al citosol y ocasionando una alteración en el transporte del lisosoma, así como alteración en la síntesis de proteínas, la bomba sodio potasio ATP-asa y la función de las mitocondrias, lo que lleva en última instancia a necrosis tubular.

Las manifestaciones de laboratorio que denotan el compromiso en la función renal, son la elevación de la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre así como hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia; usualmente no hay oliguria y la lesión se puede evidenciar hasta 5 a 10 días después de ser suspendido el medicamento.

El aminoglucósido más tóxico es la neomicina, seguido de la gentamicina, tobramicina y amikacina con riesgo intermedio y la estreptomina con riesgo bajo. Los factores de riesgo que influyen en la presentación de esto son la enfermedad renal preexistente, los estados de depleción de volumen, el uso de otros fármacos nefrotóxicos de manera concomitante, la edad avanzada y las dosis acumulativas.

Las estrategias terapéuticas para la prevención de la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos consisten en una adecuada hidratación, la unidosis y la monitoria de la función renal siendo las más recomendadas.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Este tipo de medicamentos genera una nefritis intersticial de tipo irreversible, o de manera aguda con trastornos hemodinámicos. La lesión a nivel renal depende de la dosis del medicamento (concentración dependiente), llevando a una vasoconstricción aferente y eferente secundaria a la producción de sustancias

tales como tromboxano A₂ y endotelinas, potentes vasoconstrictores y disminución en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico (24,38).

ANFOTERICINA B

Este antimicótico produce lesión al generar una vasoconstricción de la arteriola aferente secundaria a la liberación de prostaglandinas vasoconstrictoras, lo que lleva a disminución del flujo sanguíneo, liberación de radicales libres de oxígeno y muerte celular. La nefrotoxicidad secundaria a anfotericina B es alta, estimándose una incidencia de 80% de los pacientes que la reciben (38). La anfotericina B también se une a las células epiteliales de los túbulos proximal, distal y colector con la subsecuente alteración en las bombas de sodio, potasio y trastorno hidroelectrolítico secundario.

El manejo de este tipo de toxicidad consiste en una adecuada hidratación, reposición hidroelectrolítica, monitoreo de los azoados para vigilancia de función renal y en los casos que se requiera se debe llevar a terapia de reemplazo renal la cual puede ser transitoria o permanente. El uso de anfotericina B basada en formulaciones lipídicas son una opción terapéutica ya que esta presenta menor riesgo de toxicidad (38).

AGENTES DE CONTRASTE

La incidencia de toxicidad renal por estos agentes oscila entre 0 y 34%; se presentan usualmente del primer al tercer día de la administración. Los mecanismos patogénicos por los cuales generan el daño renal son: liberación de endotelina y adenosina, lo cual lleva a vasoconstricción renal con compromiso de la perfusión; lesión renal directa y diuresis osmótica (38). La falla renal crónica preexistente, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la edad avanzada y el uso de otros fármacos nefrotóxicos de manera conjunta, son factores de riesgo relacionados con la presentación de esta.

Las opciones terapéuticas para su manejo son la adecuada hidratación con cristaloides, el uso de N-acetilcisteína por sus efectos antioxidantes y el uso de bicarbonato de sodio a una infusión de 3 mEq/K/h por una hora seguido de 1 mEq/k/h por las siguientes 6 horas está recomendado (38).

4.11 REACCIONES ALERGIAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Son las reacciones adversas en las que está implicada la activación del sistema inmune secundario al reconocimiento de un antígeno (fármaco), con posterior desencadenamiento de respuesta inflamatoria. La incidencia de estas oscila entre 10 a 20 casos por cada 100000 personas al año (13, 19, 24,39). En los pacientes en estado crítico usualmente es de difícil diagnóstico debido a los cambios fisiológicos propios de su estado.

Las reacciones de hipersensibilidad involucran una respuesta de tipo celular y humoral donde intervienen aminas vasoactivas como la histamina y las proteasas, las prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, sistema de complemento entre otros. La histamina es el mediador liberado por los gránulos del mastocito que se encarga del vasoespasmo, la broncoconstricción, el incremento en la permeabilidad capilar, y la secreción glandular. Los leucotrienos en especial el C4 y D4, son productos de degradación del ácido araquidónico a través de la vía de la lipoxigenasa, que también están implicados en la vasoconstricción y el vasoespasmo.

Las prostaglandinas y el tromboxano A2 son productos de la degradación del ácido araquidónico a través de la vía de la cicloxigenasa, los cuales están implicados en la broncoconstricción y la inhibición plaquetaria en el caso de las prostaglandinas y en la regulación de la hemostasia a través de la agregación y quimiotaxis plaquetaria en el caso del tromboxano A2 (19,39). El factor activador plaquetario es un mediador inflamatorio potente implicado en procesos de broncoconstricción, agregación y lisis de la plaqueta.

El sistema de complemento son un grupo de proteínas activadas en las respuestas inmunes que se encargan de la opsonización, lisis celular y activación del mastocito con la subsecuente liberación de mediadores inflamatorios. La inmunidad de tipo celular implica la intervención de neutrófilos, basófilos, y plaquetas.

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por medicamentos en los pacientes de unidades de cuidado intensivo más frecuentemente encontradas son el angioedema, el síndrome de Stevens – Johnson, la necrólisis epidérmica toxica y la nefritis intersticial. Otros tipos de reacciones son las de tipo anafiláctico, las dermatológicas, la enfermedad del suero, las vasculitis por hipersensibilidad entre otras. La tabla 13 muestra los fármacos más implicados (39).

Tabla 13. Fármacos productores de reacciones alérgicas

Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica toxica	Nefritis intersticial aguda
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Sulfonamidas	Betalactámicos
Inhibidores selectivos de la COX2	Nevirapina, lamotrigina	Inhibidores de la bomba de protones Inhibidores selectivos de la COX2
Antiinflamatorios esteroideos no	Alopurinol	Antiinflamatorios no esteroideos
	Carbamazepina, fenitoína	Furosemida

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en (39):

- Tipo I, la cual es mediada por la inmunoglobulina E; cuando se produce una re-exposición, existe en la superficie del mastocito y basófilo inmunoglobulina E la cual se une al antígeno específico (fármaco) causando la respectiva activación del sistema celular. Las características clínicas de las reacciones tipo I son limitadas a un órgano y se presentan dentro de los

30 minutos del contacto y ocasionan laringoespasma, urticaria, edema laríngeo, náuseas, vómito entre otros.

- Tipo II, la cual es mediada por inmunoglobulina M y G; en ellas se forma un hapteno (unión del antígeno a una célula que puede ser eritrocito, leucocito o plaqueta) el cual es reconocido por una inmunoglobulina con posterior activación del sistema de complemento, fagocitos y muerte celular. El azul de metileno y la heparina son los medicamentos más implicados.
- Tipo III, mediada por complejos inmunes; en ella se forman un complejo antígeno- anticuerpo que se deposita en los tejidos, llevando a una respuesta inflamatoria local. Usualmente se acumula en los vasos sanguíneos. Los medicamentos que se encuentran más relacionados son la quinidina, los betalactámicos y la minociclina; los dos primeros se relacionan con lupus- like y el tercero con vasculitis.
- Tipo IV, mediada por una respuesta de tipo celular a través del linfocito T CD4 y CD8; son las más relacionadas con reacciones de tipo dermatológico y consistente en una activación de los linfocitos T de memoria con posterior desencadenamiento de la cascada inmune.

Las reacciones anafilácticas se presentan en el 6% de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes hospitalizados y son una reacción tipo I de hipersensibilidad, caracterizada por liberación de histamina con la consecuente vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y depleción del volumen intravascular (19, 24,39). La muerte se puede presentar por obstrucción de la vía aérea. El pilar de manejo de este tipo de patología es el adecuado control de la vía aérea, los líquidos endovenosos y los vasopresores (adrenalina) para mantener el tono vasomotor, incrementar el gasto cardíaco y disminuir la broncoconstricción y la liberación de bradiquininas e histamina propias de la reacción. La adrenalina a dosis de 0,3 a 0,5 mg por vía SC cada 5 minutos, puede ser requerida. En los pacientes que se asocian a shock anafiláctico, otros tipos de vasopresores pueden ser usados, entre ellos la noradrenalina, la vasopresina y la dopamina, entre otros. Los corticoides y los antihistamínicos (bloqueadores del receptor H1 como la difenhidramina y del receptor H2 como la ranitidina) deben ser considerados en broncoespasmo persistente, historia de asma y en reacciones cutáneas severas.

Las reacciones dermatológicas más severas son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica; son reacciones que amenazan la vida del paciente. La primera compromete menos del 10% de la superficie corporal total con una mortalidad que oscila entre el 1 al 3 %; la segunda es mucho más severa con un compromiso de más del 30% de la superficie corporal sumado al compromiso de mucosas, elevando la mortalidad a un 30 a 50% (39). La sintomatología se presenta días a semanas después de la exposición al fármaco y se caracteriza por lesiones maculares que evolucionan hasta la necrosis de la piel que se pueden asociar a compromiso ocular y fiebre como pródromo. El primer paso en el manejo, consiste en la suspensión inmediata del medicamento sospechoso, así como la reanimación con líquidos endovenosos y el uso de vasopresores si es necesario. La antibióticoterapia de amplio espectro solo está indicada en los pacientes con signos clínicos y paraclínicos de infección. Se ha recomendado la utilización de plasmaféresis y terapia inmunosupresora con ciclosporina, ciclofosfamida, esteroides sistémicos e inmunoglobulinas. La inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0,8 g/kg por 4 días ha sido recomendada. El uso de corticoides se relaciona con incremento en la tasas de infección y prolongación de la estancia hospitalaria.

La nefritis intersticial aguda puede ser producida por penicilinas, en especial la meticilina, inhibidores de bomba de protones y los antiinflamatorios no esteroideos y se caracteriza por una reacción de hipersensibilidad tipo II (19,39). Se presenta fiebre, rash, artralgias, dolor en flancos, eosinofilia, hematuria, sin embargo el diagnóstico se realiza por medio de biopsia renal. El manejo de este tipo de patología se basa en el uso de esteroides, especialmente prednisona a dosis de 1 mg/kg día por 1 a 2 meses.

El angioedema es caracterizado por compromiso de mucosa, submucosa, laringe faríngea, cara, tracto gastrointestinal, extremidades inferiores y genitales. Desde el punto de vista patogénico se caracteriza por una reacción de hipersensibilidad tipo I con liberación de bradiquininas mediada por inmunoglobulina E. Los fármacos que inhiben el eje renina angiotensina aldosterona son los de mayor producción de este tipo de reacción adversa. El manejo es igual al de una reacción de tipo anafiláctico con énfasis en la protección de la vía aérea por el gran riesgo de obstrucción.

Las reacciones respiratorias son el asma, la rinitis, usualmente relacionadas con el uso de antiinflamatorias no esteroideas. La enfermedad del suero es una patología caracterizada por complejos antígeno anticuerpo circulantes con la subsecuente activación del sistema de complemento y acumulo en tejidos. Los antibióticos betalactámicos y las sulfas, son los medicamentos más implicados y se presentan 1 a 2 semanas después de la exposición.

Las vasculitis por hipersensibilidad se caracterizan por complejos inmunes en la microvasculatura de la piel y otros órganos, llevando a la producción de lesiones cutáneas, fiebre, artralgia, linfadenopatía, urticaria, y elevación de marcadores inflamatorios. Los medicamentos implicados son el alopurinol, betalactámicos, tiazidas, sulfonamidas, fenitoína entre otros. La lesión puede ser tan severa que lleva a glomerulonefritis, nefritis intersticial, e injuria hepatocelular.

4.12 REACCIONES ADVERSAS ENDOCRINAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Son diversos los medicamentos que pueden alterar cualquier función de las glándulas del sistema endocrino. Las más comprometidas en los pacientes críticos son el páncreas, las glándulas adrenales y la tiroides. Todos los medicamentos que de alguna manera induzcan o inhiban las enzimas del citocromo P450, pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de cortisol y por ende causar disfunción del eje adrenal (24, 29,40).

Disfunción adrenal

Es el menos frecuente de los compromisos endocrinos inducidos por medicamentos en los pacientes críticos. El etomidato y los glucocorticoides son los más implicados. Mucho de los efectos de los fármacos sobre el eje hipofisis adrenal esta controvertidos (40).

El etomidato genera un bloqueo de la 11- beta hidroxilasa dependiendo de la concentración, lo cual altera la formación del cortisol, ya que esta enzima

interviene en el paso final de colesterol a cortisol, ocasionando un hipoadrenalismo secundario y un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos. Se ha considerado que el uso de esteroides como hidrocortisona en los pacientes que reciben etomidato, podría atenuar la respuesta adrenal especialmente a la ACTH sintética, sobre todo en los pacientes con sepsis severa que lleva a hipotensión y elevación de citoquinas proinflamatorias. Varios estudios en pacientes sépticos muestran que el uso del etomidato incrementa el riesgo de muerte y la pobre respuesta a la ACTH. Los glucocorticoides general una insuficiencia suprarrenal iatrogénica lo cual a su vez lleva a un shock distributivo. La tabla 14 resume los medicamentos (40,41) que se asocian a trastornos adrenales, con sus respectivos mecanismos.

Tabla 14. Fármacos relacionados con disfunción adrenal

FARMACOS RELACIONADOS CON DISFUNCION ADRENAL	
Mecanismo	Fármaco
Hemorragia	Heparina, warfarina y otros anticoagulantes
Inducción del metabolismo del cortisol	Fenobarbital, fenitoína, rifampicina
Inhibición de la síntesis del cortisol	Antifúngicos azoles, etomidato
Supresión de ACTH	Glucocorticoides, opioides y benzodiacepinas.
Disminución del sustrato de cortisol	Estatinas
Supresión de aldosterona	Heparinas

Medicamentos como la rifampicina, la fenitoína y el fenobarbital, inducen las enzimas mitocondriales del citocromo P450 llevando a un aumento del metabolismo del cortisol y así a una insuficiencia suprarrenal, la cual no es significativa ya que por acción de la ACTH hay una constante producción de cortisol, compensando el efecto adverso de estos medicamentos. Estudios han demostrado que después de 7 días de tratamiento con rifampicina se pueden evidenciar concentraciones urinarias altas del 6 beta hidroxycortisol, producto del

metabolismo del cortisol. En los casos de tuberculosis es difícil hacer una diferenciación de insuficiencia suprarrenal inducida por rifampicina ya que la patología *per se* es causante de la disfunción adrenal.

Los antifúngicos tipo azoles, en especial ketoconazol, fluconazol e itraconazol, pueden generar insuficiencia adrenal ya que inhiben las enzimas del citocromo P450 encargadas de la producción de las enzimas esteroideas. De igual manera hay un aumento del riesgo de síntomas secundarios a los esteroides como la hipoglicemia, la supresión inmune y la supresión del eje adrenal.

Disfunción tiroidea

Medicamentos como la amiodarona, el litio y la dopamina son los más frecuentemente asociados a trastornos funcionales de la tiroides. La tabla 15 resume los medicamentos más asociados a disfunción tiroidea.

Tabla 15. Fármacos relacionados con disfunción tiroidea

FÁRMACOS RELACIONADOS CON DISFUNCIÓN TIROIDEA	
Mecanismo	Fármaco
Incremento del metabolismo de la hormona tiroidea	Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamazepina.
Incremento en la síntesis de hormona tiroidea secundaria a administración de yodo	Amiodarona, medios de contraste yodados
Incremento en la fracción libre de hormona tiroidea	Heparina
Decremento de la TSH	Dobutamina, dopamina, corticoides, octeotride.
Desplazamiento del sitio de unión a	Furosemida

proteínas	
Decremento secreción de hormona tiroidea	Litio
No conocida	Antipsicóticos atípicos

La dopamina se utiliza en el 25% de los pacientes con shock séptico en las unidades de cuidado intensivo y se ha asociado a un incremento en la mortalidad; reduce las concentraciones de la hormona estimulante de la tiroides, tiroxina y triyodotironina (40). Los cambios tiroideos relacionados con la dopamina se presentan 24 horas después de iniciada la infusión, y la severidad depende de la concentración del fármaco administrada, sin embargo estos cambios son de tipo reversible especialmente 1 día después de suspendido el medicamento.

La amiodarona es estructuralmente similar a la hormona tiroidea y está compuesta en un 37% por yodo. A dosis terapéuticas, la amiodarona en algunos pacientes puede generar una carga excesiva de yodo, ocasionando una tirotoxicosis inducida por medicamentos, esto debido a una síntesis y liberación aumentada de hormona tiroidea. La tirotoxicosis inducida por medicamentos incrementa en 2,7 veces más, el riesgo de enfermedades cardiovasculares e infartos cerebrales. Existen dos tipos de tiroiditis inducida por amiodarona: la tipo I donde se produce una síntesis y liberación de hormona tiroidea preformada y la tipo II es una tiroiditis en la que se produce un daño directo al tejido. La tiroiditis tipo I generalmente se encuentra asociada a enfermedad glandular preexistente y a bocio. El manejo consiste en los medicamentos antitiroideos como el metimazol a dosis de 40 a 60 mg y el propiltiuracilo a dosis de 600 a 800 mg día para la tipo I y prednisolona a dosis de 40 mg día para la tipo II. La tiroidectomía debe ser considerada en los casos refractarios donde la amiodarona no puede ser descontinuada.

El hipotiroidismo inducido por amiodarona se presenta en pacientes con factores de riesgo tales como el género femenino y la tiroiditis de Hashimoto, y se produce por un defecto en la organificación del yodo durante la síntesis de la hormona tiroidea. Usualmente es leve y responde adecuadamente a la suspensión del fármaco y al uso de hormona tiroidea.

El litio es un fármaco de uso convencional para el trastorno afectivo bipolar que tiene la característica de acumularse a nivel tisular llevando a una inhibición en la liberación de tiroxina y de la síntesis de hormona tiroidea con el subsecuente hipotiroidismo, lo cual obliga al médico tratante a solicitar de manera rutinaria pruebas de función tiroidea dentro de su esquema de manejo (40). El riesgo de presentar trastornos tiroideos secundarios al litio incrementa de manera proporcional con la duración del tratamiento y la severidad va desde hipotiroidismo subclínico hasta coma mixedematoso.

Disfunción del páncreas

La hiperglicemia generada por el estrés, es un factor de peor pronóstico en los pacientes críticos; muchas guías recomiendan el uso de insulina en infusión (terapia insulínica intensiva) con el fin de obtener unas metas euglicémicas, sin embargo, en algunos casos estos parámetros son muy exigentes, poniendo en riesgo al paciente para presentar estados de hipoglicemia (40,41). La tabla 16 muestra los fármacos relacionados con la generación de hipoglicemia (24, 40,41) en el paciente crítico.

Tabla 16. Fármacos que producen hipoglicemia

FÁRMACOS RELACIONADOS CON HIPOGLICEMIA	
Mecanismo	Fármaco
Incremento de la sensibilidad periférica a la insulina	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Estimulación de la secreción pancreática de insulina	Fluoroquinolonas
Incremento de la secreción de insulina a través de los efectos citosólicos directos de la célula beta del páncreas.	Pentamidina
Incremento en la secreción pancreática de insulina	Quinidina, sulfonilureas

Incremento en la secreción pancreática de insulina, incremento en la utilización periférica de glucosa decremento en la gluconeogénesis periférica.	Salicilatos
---	-------------

La hipoglicemia representa un marcador de pobre respuesta de las hormonas contrarreguladoras y es un factor de peor pronóstico. En los pacientes de unidades de cuidado intensivo se sugiere tener una meta glicémica que oscile entre 150 y 180 mg/dl.

Son diversos los medicamentos que se asocian a estados de hiperglicemia, entre ellos el uso de corticoides y la terapia de nutrición parenteral son los más relacionados. La tabla 17 menciona los más frecuentes con su mecanismo productos (19, 24, 40,41).

Tabla 17. Fármacos relacionados con hiperglicemia

FÁRMACOS RELACIONADOS CON HIPERGLICEMIA	
Mecanismo	Fármaco
Incremento en la gluconeogénesis, incremento en la resistencia a la insulina, decremento en la secreción pancreática de insulina.	Glucocorticoides
Disminución en la liberación de insulina por efecto indirecto en la célula beta del páncreas.	Pentamidina
Disminución en la liberación y biosíntesis de insulina, por apoptosis de las células.	Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)
Activación de la glicogenólisis, incremento en la gluconeogénesis hepática, estimulación del glucagón y	Vasopresores

cortisol.	
Multifactorial	Antipsicóticos atípicos

Se considera que la hiperglicemia es el predictor más fuerte de complicaciones en las unidades de cuidado intensivo y está en relación con trastornos metabólicos tales como incremento de la gluconeogénesis, disminución en la secreción pancreática de insulina, incremento de la resistencia a la insulina por pobre expresión de transportadores (GLUT) y defectos en la célula beta (40,41).

4.13 ARRITMIAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

La conducción cardíaca es un proceso complejo que implica tejidos especializados tales como el nodo sinusal, nodo aurículo- ventricular, haz de Hiss, rama derecha e izquierda y fibras de Purkinje, encargados de la generación y transmisión del impulso nervioso luego de la despolarización cardíaca. Aproximadamente en 1 minuto el nodo sinusal realiza descargas entre 60 y 100 veces, mientras que el nodo aurículo- ventricular lo realiza entre 40 a 60 veces (24,42).

El periodo refractario consiste en la fase en la cual no hay canales de sodio disponibles para el inicio de un nuevo potencial de acción, específicamente fase 1, 2 y primera parte de la 3. Es el periodo en el cual la célula no puede ser nuevamente estimulada. Se representa en el electrocardiograma como la distancia que hay desde el inicio de la onda Q hasta la primera mitad de la onda T (42,43). El periodo refractario efectivo es el siguiente a la segunda parte de la fase 3 y corresponde a momento más corto de tiempo en el cual se puede iniciar el impulso.

Mecanismos de formación de arritmias

La forma como se generan las arritmias son: formación anormal del impulso, conducción anormal del impulso o ambos. La conducción anormal es producida

por la generación de cargas iniciadoras tempranas en el periodo refractario efectivo; estas son llamadas despolarizaciones tempranas y despolarizaciones tardías, las tempranas se deben a hipocalemia y al uso de antiarrítmicos del grupo I a con generación de impulsos en la segunda parte de la fase 3, mientras que las tardías se deben a sobrecargas de calcio por medicamentos como la digoxina y las catecolaminas.

La formación anormal del impulso se produce por una disfunción del nodo sinusal, debido al incremento de la automaticidad. Los factores relacionados con este último son la descarga simpática, la hipocalemia, la hipomagnesemia, la distensión de las fibras de la aurícula y ventrículo, la hipoxia y medicamentos tales como la digoxina y catecolaminas entre otras.

Si el incremento de la automaticidad se produce en el nodo sinusal, se presenta una taquicardia sinusal; si es en la aurícula, se presenta una taquicardia auricular multifocal o una fibrilación auricular. La automaticidad cuando se genera en el tejido ventricular lleva a taquicardia ventricular monomórfica, polimórfica torcida de pointes y fibrilación ventricular.

Los factores de riesgo para presentar torcida de pointes son:

1. Hipocalemia e hipomagnesemia severa
2. Bradicardia
3. Cardioversión reciente de una fibrilación auricular
4. Falla cardiaca
5. Uso previo de beta metil digoxina y otros fármacos que prolongan el QT (quinidina y los antiarrítmicos del grupo III)
6. Género femenino
7. Polimorfismo genético de los canales iónicos
8. Prolongación del QT de base
9. Síndrome de QT prolongado

El medicamento de elección para el manejo de la torcida de pointes es el sulfato de magnesio. La procainamida está contraindicada en este tipo de arritmias. La tabla 18 muestra los medicamentos implicado en la formación de torcida de pointes (42).

Tabla 18. Fármacos que causan torcida de pointes

FÁRMACOS QUE CAUSAN TORCIDA DE POINTES
Cardiovascular
Antianginosos: bepridil
Antiarrítmicos: disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, sotalol, amiodarona
Gastrointestinales
Antieméticos: clorpromacina, domperidona,
Estimulantes gastrointestinales: cisapride
Inmunológicos
Agentes contra el cáncer: trióxido de arsénico
Antimicrobianos
Claritromicina, eritromicina, pentamidina, cloroquina, halofantrina,
Psiquiátricos
Antipsicóticos: haloperidol

Otro mecanismo de generación de arritmias es la presencia de dos vías anómalas para la conducción; una vía rápida y otra vía lenta. En el momento en que el impulso se trasmite a través de la vía lenta encuentra en periodo refractario la vía rápida ocasionando un retorno del impulso y un fenómeno de reentrada con la subsecuente generación de taquicardia y descompensación hemodinámica.

Factores de riesgo para arritmias inducidas por fármacos

Son diversos los factores que condicionan la presencia de una arritmia cardiaca, entre ellos esta:

1. Dilatación de la fibra cardiaca por falla cardiaca (automaticidad anormal)
2. Metabolismo anaerobio de la isquemia (reentrada funcional)
3. Cambios anatómicos en el sistema de conducción (reentrada anatómica)
4. Síndrome del QT largo congénito
5. Polimorfismo de los canales iónicos
6. Historia de arritmia

El bloqueo de los canales rectificadores de potasio es el principal mecanismo por el cual se prolonga el intervalo QTc, aumento de la entrada de sodio, reducción de la expresión de canales de la superficie celular.

Tabla 19. Fármacos que prolongan el Qt

FÁRMACOS QUE PROLONGAN EL QT			
Alfuzosin	Ranolazina	Flecainida	Isradipino
Moexepiril	Nicardipino	Indapamida	Vardenafil
Agentes de contraste	Oxitocina	Ondansetron	Granisetron
Dolasetron	Octeotride	Tamoxifeno	Lapatinib
Nilotinib	Sunitinib	Tacrolimus	Azitromicina
Gatifloxacina	Gemifloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
Ofloxacina	Telitromicina	Voriconazol	Foscarnet
Amantadina	Atazanavir	Fosfenitoína	Felbamate
Tizanidina	Hidrato de cloral	Venlafaxina	Ziprazidona
Clozapina	Quetiapina	Risperidona	Litio

Los medicamentos están asociados a disturbios hidroelectrolítico, en especial trastornos del potasio y magnesio, llevando a inducción de arritmias. La hipocalcemia causa automaticidad alterada y anormalidades en la formación del impulso, debido a alteración en la bomba sodio potasio ATP-asa, que es la encargada de mantener el potencial transmembrana en la fase 4 de la despolarización, llevando a un inicio más rápido de la fase 0. Asociado a esto la hipocalcemia prolonga el inicio del periodo refractario hasta generar una arritmia por reentrada. La hipercalemia está relacionada con asistolia y fibrilación ventricular por disminución en la conducción eléctrica (19, 24, 42,43).

La hipomagnesemia ocurre de manera conjunta con la hipocalcemia y la hipocalcemia. La hipomagnesemia aumenta la automaticidad, favoreciendo el desarrollo de taquicardias ventriculares helicoidales (40,43). La hipermagnesemia lleva a bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, así como prolongación del intervalo QT.

Todas las alteraciones farmacocinéticas de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo llevan a una pobre depuración de los fármacos y acumulo de sus metabolitos con la subsecuente alteración electrolítica y trastornos del ritmo. La tabla 20 resume los trastornos hidroelectrolíticos asociados a arritmias y los fármacos implicados en ellos (40, 42,43).

Tabla 20. Fármacos que causan anomalías electrolíticas

MEDICAMENTOS QUE CAUSAN ANORMALIDADES ELECTROLÍTICAS
Hipocalemia
Agonistas Beta adrenérgicos, catecolaminas, insulina, diuréticos de ASA, teofilina, diuréticos tiazídicos, Aminoglucósidos, anfotericina B, mineralocorticoides
Hipomagnesemia
Diuréticos tiazídicos, diuréticos de ASA, aminoglucósido, anfotericina B, cisplatino, ciclosporina, digoxina, manitol, metotrexate, productos que contienen citrato, pentamidina, laxantes
Hipercalemia
Diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, succinilcolina, digoxina, bloqueadores adrenérgicos beta.
Hipermagnesemia
Laxantes o antiácidos que contienen magnesio, litio, hiperalimentación parenteral.

Antiarrítmicos: Aunque su utilidad es el control y la prevención de las arritmias, al alterar los canales iónicos de sodio, potasio y calcio, llevan a la generación de nuevos trastornos del ritmo. Esto se conoce como efecto pro-arrítmico. Es considerado que las propiedades antiarrítmicos de los medicamentos son las responsables del efecto pro-arrítmico.

Los antiarrítmicos de clase I C (flecainida, propafenona y moricizina) no deben ser usados en el contexto de un paciente con isquemia y enfermedad coronaria, porque favorecen la presentación de un mecanismo de reentrada con generación de taquicardia ventricular (42).

Los antiarrítmicos del grupo I A (quinidina, procainamida, disopiramida) llevan a la generación de despolarizaciones tempranas, ocasionando torcida de pointes, por lo cual no deben ser suministrados a personas que presenten factores de riesgo para la generación de este trastorno del ritmo. Los antiarrítmicos de grupo I B (fenitoína, lidocaína, mexiletina) por su potencial bloqueo de canales de sodio, no deben ser combinados con otro agente pro-arrítmico.

Los antiarrítmicos del grupo III (amiodarona, sotalol, bretilio) deben ser administrados con precaución en la torcida de puntas y bradicardia, aunque son los más seguros en el contexto del efecto pro-arrítmico, debido a su bloqueo primordial sobre los canales de potasio, llevan a una prolongación del potencial de acción y del periodo refractario con alargamiento del QT.

Inotrópicos: Son medicamentos con diferentes mecanismos de acción convergiendo en una vía común, que es el aumento de calcio intracelular. Este calcio intracelular es el responsable del efecto pro-arrítmico tanto ventricular como auricular de los inotrópicos.

La dobutamina además de su efecto inotrópico, incrementa la automaticidad en el nodo sinusal y la velocidad de conducción, así como disminuye el periodo refractario. Se ha relacionado con la presencia de despolarizaciones ventriculares prematuras en un 5%, arritmias ventriculares en un 0,9% y trastornos del ritmo supraventricular en un 0,7% en los pacientes que la reciben (42).

El milrinone se asocia con la presencia de fibrilación auricular en un 58,2%, y de arritmias de tipo ventricular en pacientes con falla cardíaca en un 6,4 a 16% (42).

La digoxina produce aumento de la automaticidad. Las ectopias ventriculares son los trastornos más asociados seguidos de los bloqueos aurículo-ventriculares y ritmo nodal de escape. Otros tipos de arritmias relacionadas con la digoxina son la taquicardia auricular paroxística, ritmo de la unión acelerado y taquicardia ventricular bidireccional. Los factores de riesgo para presentar toxicidad por digoxina son (42,43):

1. Disfunción renal

2. Interacciones con medicamentos que aumenten sus niveles
3. Hipocalcemia e hipomagnesemia
4. Hipercalcemia

Se han diseñado anticuerpos contra el fragmento FAB de la digoxina específicamente para el tratamiento de la toxicidad por este fármaco. Los niveles séricos del medicamento deben ser determinados.

Agentes anestésicos: Los anestésicos volátiles sensibilizan el miocardio a las catecolaminas, haciendo que a través de los receptores adrenérgicos se produzca un influjo irregular de calcio a nivel intracelular, bloqueo de las corrientes rectificadoras de potasio y una inhibición en la conductancia de los canales de sodio llevando a un efecto arritmogénico.

Agentes que favorecen la presencia de bradiarritmias: son diversos los fármacos que se relacionan con bloqueo del nodo- aurículo ventricular con la posterior disminución de la frecuencia cardiaca. Los betabloqueadores, los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos, la amiodarona, la clonidina, la digoxina, la dexmedetomidina, dopamina, dobutamina, isoproterenol, son los medicamentos de mayor impacto clínico (42,43).

4.14 REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR ANTIMICROBIANOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

El 70% de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo reciben algún tipo de antibiótico: las reacciones adversas se presentan entre 6-7% de los pacientes hospitalizados y de estas el 5% pueden ser fatales y están en relación con 100000 muertes anualmente en los estados unidos (19, 24,44). Los factores de riesgo para presentar reacciones adversa a antibióticos son:

1. Edad avanzada
2. Infección por HIV.

Las reacciones adversas mas relacionadas con los antibióticos son las de tipo alérgico y tóxicas; estas últimas se encuentran en relación con la dosis del antibiótico o alteración en el metabolismo de este (44,45).

Anafilaxia: Se caracteriza por urticaria, laringo y broncoespasmo hipotensión y muerte, siendo los betalactámicos los medicamentos más relacionados. El 4% de los pacientes con reacciones alérgicas a penicilina pueden desarrollar reacción anafiláctica a las cefalosporinas.

Cardiotoxicidad: Los macrólidos, las quinolonas, los azoles, la pentamidina son los antimicrobianos que se encuentran relacionados con toxicidad cardiaca. Pueden prolongar el QT en el electrocardiograma y generar arritmias de tipo ventricular. La vancomicina se ha relacionado con hipotensión y depresión miocárdica; la anfotericina B con fibrilación ventricular y asistolia, en especial cuando se administra en los pacientes con disfunción renal.

Nefrotoxicidad: Usualmente asociada a fiebre, rash, artralgias, eosinofilia y cristales. La anfotericina B en el 60 a 80%, los aminoglucósidos en el 7 al 25% y en menor proporción las sulfas, el aciclovir y los betalactámicos son los antimicrobianos más implicados (44,46). La toxicidad por aminoglucósidos inicia entre el día 6 al día 10 de iniciado el fármaco, llevando a necrosis tubular aguda con falla renal no oligúrica. La anfotericina B desoxicolato produce una vasoconstricción de la arteriola aferente con disminución del flujo sanguíneo y caída del filtrado glomerular. Los betalactámicos, quinolonas, sulfas y rifampicina generan una nefritis intersticial.

Anemia: las anemias causadas por disminución en la eritropoyesis son producto del uso de linezolid, anfotericina B, cloranfenicol y ganciclovir. La anemia aplásica es producida por el cloranfenicol. La anemia hemolítica por betalactámicos, nitrofurantoína, aminoglucósidos, sulfas y doxiciclina; estas dos últimas en pacientes con déficit de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa.

Leucopenia: Se considera que la génesis de esta puede ser debida a una destrucción y secuestro de los mielocitos circulantes. Los betalactámicos son los

más relacionados, ocurriendo en un 5 a 15% de los pacientes que los reciben por más de 10 días (44). La vancomicina es otro antimicrobiano relacionado en aquellos pacientes que la reciben por cerca de 2 semanas. Otros fármacos implicados son el trimetropin- sulfametoxazol, los macrólidos, la clindamicina, el cloranfenicol, la flucitocina, y la anfotericina B.

Trombocitopenia: Se produce por una destrucción periférica de las plaquetas mediada por una respuesta inmune, o por disminución en el número de megacariocitos. El linezolid y la vancomicina son los fármacos más implicados. En las personas que reciben linezolid por menos de 2 semanas presenta trombocitopenia en el 2% de los casos, 5% en los que la reciben por 2 a 4 semanas y 7% en los que la reciben por más de 4 semanas (44,45,46). Otros fármacos antimicrobianos son el cloranfenicol, sulfonamidas, rifampicina, y betalactámicos.

Alteraciones de la coagulación: el cefoxitin se relaciona con sangrado, la penicilina G se relaciona con disfunción plaquetaria; la cefoperazona, el cefamandol y el cefotetan prolongan los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) (46).

Dermatológicas: El rash, el edema facial, la urticaria, el compromiso de mucosas, la linfadenopatía y la purpura palpable se asocian al uso de betalactámicos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y vancomicina. El síndrome de Stevens-Johnson caracterizado por un eritema multiforme con compromiso de mucosas de ojos, boca, tracto gastrointestinal y genitourinario, se presenta 1 a 3 semanas después de ser iniciado el antibiótico y está en relación con el uso de aminopenicilinas y sulfonamidas; con una mortalidad del 5% (44,46). La necrólisis epidérmica tóxica es un compromiso más severo de piel con una mortalidad del 30% y se presenta con mayor frecuencia con el uso de sulfonamidas (19, 24, 44, 45,46). El síndrome de hombre rojo es secundario al uso de vancomicina en infusiones rápidas, se caracteriza por enrojecimiento debido a vasodilatación en cabeza y cuello, asociado a hipotensión, angioedema, dolor torácico y en ocasiones toxicidad cardíaca.

Flebitis: Los antibióticos más relacionados son la penicilina potásica, las cefalosporinas, la vancomicina las estreptograminas y la anfotericina B.

Ototoxicidad: Los macrólidos como la azitromicina y la eritromicina generan pérdida de la audición con disfunción laberíntica y vértigo reversible. Los aminoglucósidos causan disfunción vestibular y ototoxicidad; los factores de riesgo para toxicidad auditiva por aminoglucósidos son:

1. Dosis altas y frecuencias de administración repetidas
2. Duración de tratamiento mayor de 5 días
3. Edad avanzada
4. Fiebre
5. Anemia
6. Disminución en la depuración de creatinina
7. Combinación concomitante con otros agentes ototóxicos.

Neurotoxicidad: En sistema nervioso central se produce cefalea, convulsiones (por disminución del GABA), alucinaciones y temblor debido al uso de penicilina, imipenem-cilastatina y ciprofloxacina. El vértigo se asocia con el uso de minociclina; el trimetropin- sulfametoxazol se asocia a meningitis aséptica y el voriconazol a trastornos visuales. En sistema nervioso periférico, se presenta neuropatía por el uso de metronidazol y bloqueo neuromuscular por el uso de aminoglucósidos.

Hepatotoxicidad: Los fármacos asociados a hepatotoxicidad son la rifampicina, cefalosporinas, penicilinas sintéticas, imipenem cilastatina, macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, quinolonas, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas, nitrofurantoína, azoles y ganciclovir.

Toxicidad musculo-esqueléticas: Las estreptograminas y la daptomicina son las más relacionadas

Anormalidades hidroelectrolítica: La anfotericina B se relaciona a hipocalcemia e hipomagnesemia; el fluconazol a hipocalcemia; la penicilina G y la pentamidina a hipercalcemia.

Anormalidades de la glucosa: La gatifloxacina está relacionada con hipo e hiperglicemia en los pacientes con diabetes mellitus.

Fiebre: Los antimicrobianos más relacionados son los betalactámicos, las sulfonamidas, fluoroquinolonas y Aminoglucósidos. El diagnóstico es de difícil realización debido a las múltiples comorbilidades de los pacientes críticos. La presencia de rash y eosinofilia ayudan a confirmar el diagnóstico.

Diarrea y colitis: Son múltiples las causas de diarrea en la unidad de cuidado intensivo, lo que hace difícil su diagnóstico. Los antibióticos relacionados son las cefalosporinas, quinolonas, clindamicina y ampicilina. Estos medicamentos cambian la flora colónica normal favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano en especial de *Clostridium difficile* una de las principales bacterias causantes de diarrea nosocomial en los pacientes hospitalizados, con la posterior generación de colitis pseudomembranosa. El *Clostridium difficile* produce toxina A y B, las cuales promueven la apoptosis de las células del epitelio intestinal, llevando a inflamación y secreción de fluidos dentro de la luz del colon (44,46). El metronidazol y la vancomicina son los antibióticos de elección en los casos que se requiera tratamiento. Los factores que ayudan al diagnóstico son:

1. Diarrea que se presenta después de 6 o más días de tratamiento antibiótico
2. Hospitalización prolongada por más de 15 días
3. Abundantes leucocitos en la materia fecal

Sobre-infección: Los antibióticos son medicamentos que favorecen la sobre-infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, especies de enterococos resistentes a vancomicina, gran negativos multiresistentes y hongos. El uso de múltiples antibióticos incrementa el riesgo de sobre infección en los pacientes críticos.

4.15 REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Diversos fármacos están relacionados con la presentación de reacciones adversas de tipo dermatológico, entre ellos están las aminopenicilinas en un 5 a 7%, las

sulfas en un 3 a 4% y los antiepilépticos en un 10% (24,47). Los metabolitos reactivos productos de la biotransformación del fármaco son los responsables del inicio de la reacción adversa.

Los exantemas son un tipo de reacción adversa dermatológica que se presenta en el 1% y se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por células. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado linfocitario en la pared de los vasos asociado a escasa necrosis de los queratinocitos dérmicos. El manejo se basa en corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos.

La urticaria y el angioedema se caracterizan por compromiso de la dermis y el tejido celular subcutáneo. Se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por inmunoglobulina E. Histológicamente se presenta infiltrado de monocitos, linfocitos y neutrófilos en la dermis reticular y en los vasos.

La foto- sensibilidad se divide en dos; foto-alergia y foto-toxicidad. Es producida por foto-sensibilizantes endógenos (porfirinas) o exógenos (fármacos). En la foto-toxicidad se producen por la generación de reactantes de oxígeno, histológicamente se caracteriza por degeneración epidérmica con necrosis de los queratinocitos, edema, vasodilatación e infiltrados linfocitario en dermis. La foto-alergia es mediada por una respuesta de tipo celular y se requiere de radiación ultravioleta para la conversión del fármaco en una molécula inmunopatogénica; histológicamente se caracteriza por liquenificación y eritema.

La vasculitis es una respuesta de tipo celular donde el sitio diana son los vasos sanguíneos. Usualmente se asocia a compromiso de otros órganos y se caracteriza por necrosis de la pared de los vasos. Los corticoides son el manejo más adecuado a esta presentación. La tabla 21 muestra las principales reacciones adversas dermatológicas (47) y los fármacos implicados en estas.

Tabla 21. Reacciones dermatológicas a medicamentos

TIPO DE REACCION DERMATOLOGICA	FARMACO
Exantema	Allopurinol, aminopenicilinas,

	cefalosporinas, sulfonamidas, antiepilépticos.
Urticaria y angioedema	Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
Foto-toxicidad	Foto-sensibilizantes químicos
Fotoalergia	Sulfonamidas, pirimetamina, quinolonas, antiinflamatorios no esteroideos, fenotiazinas, tiazídicos.
Vasculitis	Allopurinol, antiinflamatorios no esteroideos, cimetidina, fenitoína, penicilinas, sulfonamidas, propiltiuracilo.
Exantema pustuloso agudo generalizado	Betalactámicos, macrólidos, quinolonas
Síndrome de Dress	fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, sulfonamidas
Erupciones fijas	Barbitúricos, tetraciclinas, sulfonamidas, carbamazepina.
Pénfigo	D penicilamina, captopril, piroxicam
Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis epidérmica toxica	Sulfonamidas, anticonvulsivantes, Allopurinol, antiinflamatorios no esteroideos.

El exantema pustuloso agudo generalizado es una reacción adversa dermatológica que se sospecha con los siguientes parámetros:

1. Erupción pustulosa aguda
2. Fiebre
3. Neutrofilia con o sin eosinofilia leve
4. Resolución espontanea en menos de 15 días
5. Pústulas subcorneales e intraepidérmicas en biopsia.

El síndrome de Dress es un síndrome de hipersensibilidad que acontece en uno de cada 10000 expuestos a fármacos antiepilépticos aromáticos y sulfonamidas. Se presenta entre la segunda a sexta semana después del contacto con el fármaco y es caracterizado por eosinofilia, linfocitosis, fiebre hepatitis, linfadenopatía, nefritis intersticial, infiltrados pulmonares y artralgias.

La erupción fija son placas edematosas, eritematosas descamativas, usualmente únicas, con infiltrado perivascular a nivel histológico y necrosis de los queratinocitos. El pénfigo se caracteriza por acantolisis generados por anticuerpos dirigidos contra los desmosomas de la piel.

El síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica toxica se presentan en 1 a 6 de cada millón de personas año y 0,4 a 1,2 de cada millón de personas año respectivamente. Se produce una reacción citotóxica contra las células epidérmicas llevando a necrosis de estas e infiltrado linfocitario marcado. El síndrome de Stevens Johnson compromete menos del 10% de la superficie corporal mientras la necrólisis epidérmica toxica compromete el 30% o más (19, 24,47). El cuadro se acompaña de manifestaciones sistémicas como elevación de transaminasas, compromiso pulmonar e intestinal. Se presentan entre el séptimo a 21 día después de expuesto.

4.16 REACCIONES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS

Estas reacciones usualmente amenazan la vida del paciente y se pueden presentar a nivel de tres puntos:

1. Las células que circulan en la sangre periférica
2. En la médula ósea (Mielosupresión).
3. En los mecanismos que mantienen la homeostasis de la coagulación.

Los factores que se asocian a la presentación de este tipo de reacciones adversas son:

1. La predisposición genética (HLA B 38, variantes de la proteína 70 del choque térmico).
2. Las dosis del agente, en especial los citotóxicos.
3. El tipo de medicamento (antimicrobiano, citotóxico, anticonvulsivante)

Mécanismos que causan alteración en las células sanguíneas periféricas

Es una destrucción mediada por vía inmune. Se generan auto- anticuerpos contra haptenos de las células plasmáticas. También se produce hemólisis es producida principalmente por estrés oxidativo. Los medicamentos que generan anemia hemolítica autoinmune son: metildopa, ácido mefenámico. Los fármacos implicados en la generación de hemólisis no inmune son: dapsona, primaquina y la nitrofurantoína.

Mecanismos que causan mielosupresión

La mielosupresión de productos citotóxicos se produce por una reducción en la celularidad medular (hipoplasia o aplasia), interferencia en la maduración (displasia). Puede haber compromiso de las tres líneas celulares o de manera individual de cada una de ellas. Los medicamentos citotóxicos generan una interferencia en la síntesis del DNA, producción de metabolitos químicamente tóxicos, inhibición en la síntesis de proteínas, inducción de diferenciación celular, todo esto llevando a alteración en la replicación. De manera indirecta por exposiciones previas se puede generar daño genético lo cual llevaría a reacciones adversas tardías.

La mielosupresión de los fármacos diferentes a los quimioterapeúticos son: inducción de defectos del "stem cell" hematopoyéticos, inhibición en la producción o liberación de factores de crecimiento hematopoyético, inducción de inmunosupresión humoral o celular de las células de la médula ósea.

Los medicamentos asociados son: Cloranfenicol asociado con reacciones adversas tipo A; la clozapina fue relacionado con agranulocitosis en pacientes portadores del HLA B38; la 6-mercaptopurina y su derivado la azatioprina generan toxicidad debido a una alteración en la enzima tiopurina metiltransferasa que es la encargada de su inactivación; el metotrexate se asocia a toxicidad hematológica por alteración en el gen que codifica la metil-ene-tetrahidrofolato sustrato de los folatos.

Otros medicamentos vinculados con la mielosupresión son: clotrimazol, sulfonamidas, nitrofurantoína, zidovudina, amodiaquina, cloroquina, pirimetamina,

mebendazol, sales de oro, penicilamina, indometazina, piroxicam, diclofenaco, sulfasalazina, sulindac, allopurinol, fenitoína, carbamazepína, felbamato, fenotiazinas, captopril, lisinopril, tolbutamida, acetazolamida, interferon alfa.

Los medicamentos asociados compromiso de la línea roja se dividen en los que generan aplasia pura de células rojas: azatiprina, eritropoyetina, valproato; los medicamentos asociados a anemia megaloblástica son: metotrexate, fenitoína, trimetropín, azatioprina, citarabina, zidovudina, fluoracilo y los que producen anemia sideroblástica: isoniazida, piridoxina, cloranfenicol, cicloserina, linezolid, penicilamina.

Mecanismos que afectan la homeostasis de la coagulación

Es producido principalmente por medicamentos que actúan a cualquier nivel de la cascada de coagulación. Son reacciones adversas de tipo A. El principal fármaco implicado es la warfarina y los demás anticoagulantes los cuales se asocian principalmente a sangrado.

Los medicamentos asociados con trombocitopenia de origen inmune son: heparina y sus derivados, AINES, quinina, quinidina, procainamida. La ticlopidina se asocia a purpura trombocitopenica trombótica.

4.17 REACCIONES ADVERSAS DE TIPO NEUROLÓGICO

Los medicamentos que están implicados en la presentación de estatus convulsivo son: antibióticos, antidepresivos, antipsicóticos, broncodilatadores, anestésicos locales, inmunosupresores, cocaína y amfetaminas.

Los antibióticos son medicamentos generadores de convulsiones por los siguientes mecanismos:

1. Penicilinas: Bloquean los canales de cloro a través del receptor GABA a
2. Cefalosporinas, carbapenem, quinolonas: Bloquea la unión del GABA al receptor GABA_A

3. Isoniazida: Competición con piridoxina para la síntesis de GABA a nivel de la neurona presináptica.

Los grupos terapéuticos más relacionados con neurotoxicidad son los opioides. La neurotoxicidad inducida por opioides se caracteriza por:

1. Alteraciones cognitivas: confusión y sedación
2. Delirium y alucinaciones visuales auditivas y táctiles
3. Mioclonias, convulsiones hiperalgesia y alodinia: se considera que el M3 glucuronico generado por los opioides estimula el receptor NMDA lo cual lleva a un estado de hiperexcitación neuronal. La otra teoría considera un estímulo inhibitorio del receptor mu y kappa sobre el hipocampo sobre algún grupo de neuronal llevando a pérdida de la homeostasis neural predominando la excitación.

Los factores de riesgo para presentar neurotoxicidad por opioides son:

1. Dosis altas de medicamentos opioides
2. Uso crónico
3. Edad avanzada
4. Falla renal
5. Deshidratación
6. Daño cerebral previo
7. Uso concomitante con otros fármacos de acción central

El tratamiento de esta reacción adversa se realiza con: hidratación, suspensión de medicamentos o rotación de los mismos debido a que disminuye los metabolitos que son los causantes de los síntomas. En sedación profunda puede ser usado el metilfenidato o el donepezilo; en delirium y alucinaciones la opción terapéutica es el haloperidol y la clorpromazina a dosis bajas y periodos cortos o antipsicóticos atípicos. Las benzodiazepinas pueden ser usadas con precaución en el caso de mioclonias y convulsiones. La ketamina tiene utilidad en el caso de hiperalgesia y alodinia por la inhibición del receptor de NMDA.

5. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

5.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad: Siendo una variable continua se agrupa como ordinal, se registrara como números enteros la edad correspondiente a cada paciente y además se ubicaran por grupos etáreos para facilitar su análisis así: 15 a 30 años cumplidos, 31 a 45 años 46 a 60 años y >60 años. Corresponde al tiempo trascurrido desde la fecha de nacimiento hasta el día de registro de la información (48).

Género: variable dicotómica, condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer (48).

Institución: variable nominal, se refiere al sitio en el cual está ubicada la unidad de cuidado intensivo en la cual se presenta la reacción adversa a medicamentos (48).

Procedencia: Es una variable cualitativa nominal y hace referencia al origen de donde procede el paciente. Puede ser *urbano* (toda aquellas poblaciones con más de 3000 habitantes) y *rural* (todas aquellas poblaciones con menos de 3000 habitantes) (48).

Diagnostico del paciente: Variable nominal, corresponde al nombre de la patología por la cual se encuentra hospitalizado el paciente en la unidad de cuidado intensivo.

Patologías asociadas: Variable nominal, corresponde al nombre de las diferentes entidades patológicas que presenta el paciente de manera simultánea con la patología por la cual el paciente se encuentra hospitalizado.

Número de medicamentos: Variable discreta, hace referencia a la cantidad de medicamentos que está recibiendo el paciente en el momento de la reacción adversa, incluyendo los medicamentos sospechosos de ocasionar la RAM.

Ventilación mecánica: variable dicotómica cualitativa ordinal, la cual hace referencia a la presencia o ausencia de soporte ventilatorio al paciente.

Reacción adversa: Variable cualitativa ordinal, dicotómica. Se refiere a la presencia o no de reacción adversa a medicamento. Cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad

Nombre del medicamento: Variable cualitativa nominal. Hace referencia a la denominación común internacional del fármaco implicado en la RAM.

Nombre de la reacción adversa: variable nominal, se refiere al diagnóstico del suceso presentado por el paciente tanto clínico como paraclínico posterior a recibir el medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre tanto para diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

Sistema farmacológico: variable nominal, sistema en el cual el fármaco implicado en la RAM hace su efecto. Puede ser: sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo, anti-infeccioso, sistema digestivo, sistema respiratorio, antineoplásico, inmunomodulador, sistema dermatológico, sistema endocrino, sistema hematológico, sistema renal.

Duración de la terapia: Intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio del medicamento sospechoso hasta el momento en que se suspende o se detecta la reacción adversa. Siendo una variable discreta se agrupa como ordinal. Podrá ser 0 a 1 días, 2 a 3 días, 4 a 5 días, 6 a 10 días, 11 a 15 días y mayor a 15 días

Vía de administración: variable nominal, corresponde a la ruta por la cual el medicamento ingresa al cuerpo para sufrir los diferentes pasos farmacocinéticos y realizar su efecto buscado (49). Pueden ser:

1. Oral: administración del fármaco por la boca para el paso al tracto gastrointestinal, es la principal vía entérica de administración
2. Sonda de gastrostomía: administración del fármaco por la sonda de gastrostomía para el paso directo al estómago, es una de las vías entéricas modificada por las condiciones patológicas del paciente.
3. Sonda nasogástrica: administración del fármaco por la sonda nasogástrica para el paso directo al estómago, es una de las vías entéricas modificada por las condiciones patológicas del paciente
4. Sonda avanzada: administración del fármaco por la sonda avanzada para el paso directo al duodeno, es una de las vías entéricas modificada por las condiciones patológicas del paciente
5. Subcutánea: administración del fármaco en el tejido celular subcutáneo, requiriendo absorción de este para el paso a la circulación sanguínea.
6. Intramuscular: administración del fármaco en el tejido muscular, para posteriormente ser absorbido para el paso a la circulación sanguínea.
7. Intravenosa: administración del fármaco directamente a la circulación venosa, alcanzando inmediatamente una biodisponibilidad del 100%.
8. Intra-arterial: administración del fármaco directamente a la circulación arterial, alcanzando inmediatamente una biodisponibilidad del 100%.
9. Transdérmica: administración del fármaco en la piel y mucosas, requiriendo absorción de este para el paso a la circulación sanguínea.
10. Intra-rectal: administración del fármaco por el orificio anal para el paso al tracto gastrointestinal de manera retrograda, es una de las vías entéricas de administración

Clasificación de la reacción adversa: Es una respuesta perjudicial e involuntaria a un fármaco a las dosis normales y se clasifican a su vez en:

Según el **mecanismo** que la ocasiona: variable nominal y es la forma por la cual se origina la reacción adversa (10, 11,13)

1. **Tipo A:** Es una reacción adversa esperada y se presenta como consecuencia de la extensión de las propiedades farmacológicas del medicamento.
2. **Tipo B:** También llamada idiosincrática y es debida a las características propias del paciente, precipitadas por factores genéticos. No guarda relación con las características farmacológicas del medicamento ni con la dosis y no se puede predecir.
3. **Tipo E:** Son reacciones adversas que se presentan secundarias a la suspensión del medicamento.

Según la **gravedad**: variable ordinal, hace referencia al grado de severidad de la reacción adversa a medicamentos (10, 11,13):

1. **Leves:** no requieren suspender el tratamiento, no interfieren con la vida del paciente y no requieren ninguna intervención medica
2. **Moderadas:** requieren intervención médica y no requieren suspender el medicamento; alteran la calidad de vida del paciente.
3. **Graves:** requieren intervención médica, pueden comprometer la vida del paciente y prolongan la estancia hospitalaria.
4. **Mortales:** ocasionan el fallecimiento del paciente de manera directa o indirecta.

Según su **relación de causalidad** (10, 11,13):

Se utiliza el algoritmo de Naranjo (ver anexos) para establecer la causalidad de la reacción adversa con el medicamento. Se considera según el puntaje de imputabilidad obtenido en (13):

1. **Definitivo:** mayor o igual a 9 (nueve) puntos
2. **Probable:** entre 5 (cinco) y 8 (ocho) puntos
3. **Posible:** entre 1 (uno) y 4 (cuatro) puntos
4. **Dudosa:** sin ningún punto.

Albumina: variable continua que se agrupara como ordinal. Hace referencia a los niveles séricos de albumina. Puede ser normal: 4,0 a 5,3 g/100ml, bajo < 4,0 g/100 ml

Daño renal: Estimación del compromiso renal de acuerdo a la tasa de filtración glomerular a partir de la formula de Cockcroft-Gault:

Depuración de creatinina = $[(140-\text{edad}) \times \text{peso}] / [\text{creatinina} \times 72]$ y esto multiplicado por 0.86 si es mujer. Puede ser Estadio I: >90 ml/min, con factores de riesgo o daño renal demostrado por otros métodos, estadio II: 89 a 60 ml/min, estadio III: 30 a 59 ml/min, estadio IV: 15 a 29 ml/min, Estadio V: < 15 ml/min.

Daño hepático: variable dicotómica nominal que denota el compromiso en la función del hepatocito. Estimación del compromiso hepático de acuerdo a la escala de CHILD PUGH; se toma de acuerdo a los parámetros de bilirrubina sérica, albumina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía de origen hepático.

Tabla 22. Clasificación de CHILD PUGH

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	mg/dl	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Albumina sérica	g/dl	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Tiempo de protrombina	INR prolongado al segundo	0-4	4-6	>6
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

Puede ser:

A: de 5 a 6 puntos

B: de 7 a 9 puntos

C: de 10 o mas puntos

Interacciones medicamentosas: Hace referencia a las alteraciones en los diferentes pasos de la farmacocinética y farmacodinamia, al utilizar de manera conjunta dos o más medicamentos y se definen a su vez así:

1. Absorción: trastorno del paso del medicamento desde el sitio en el cual se concentra posterior a su administración hasta la circulación sanguínea debido al uso concomitante de otros medicamentos.
2. Distribución: alteración del transporte del fármaco, secundario al desplazamiento de su transportador por otro fármaco.
3. Metabolismo: alteración en la biotransformación del fármaco por una vía metabólica debido a la inhibición o inducción de esta por la utilización conjunta con uno o varios medicamentos concomitantes
4. Eliminación: alteración en la excreción del fármaco del cuerpo secundaria a la inhibición del mecanismo principal de eliminación debido al uso de dos o más fármacos de manera simultánea.
5. A nivel del mecanismo molecular por sinergismo o antagonismo o a nivel del efecto deseado.

Las interacciones farmacéuticas no serán estudiadas en esta investigación, debido a la dificultad de identificación.

Nutrición: Hace referencia a la forma por la cual se administra la alimentación al paciente. Puede ser enteral: cuando se administra por tracto gastrointestinal a través de sondas de nutrición avanzada o nasogástrica; normal cuando el paciente tolera adecuadamente la vía oral y parenteral cuando se administra por vía intravenosa.

Tabla 23. Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICION	TIPO
Genero	Condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el día de registro de la información	15-30 años 31-45 años 46-60 años Mayor a 60 años	Ordinal	Cualitativa
Institución	Unidad de cuidado intensivo en la que se presenta la reacción adversa (Hospital Universitario de Neiva)	UCI HUN-1 UCI HUN-2	Nominal	Cualitativo
Procedencia	Se refiere al origen de donde procede el paciente; puede ser urbano : todas aquellas poblaciones con mas de 3000 habitantes y	Urbano Rural	Nominal	Cualitativo

	rural: todas aquellas poblaciones con menos de 3000 habitantes			
Reacción adversa	Suceso presentado por el paciente tanto clínico como paraclínico posterior a recibir el medicamento a las dosis normales	Nombre de la reacción adversa	Nominal	Cualitativa
Mecanismo de la reacción adversa	Forma por la cual se origina la reacción adversa	Tipo A Tipo B Tipo E	Nominal	Cualitativa
Severidad de la reacción adversa	Hace referencia al grado de gravedad de la reacción adversa a medicamentos	Leve Moderada Grave Mortal	Ordinal	Cualitativa
Causalidad	Establece la causalidad de la reacción adversa con el medicamento	Definitivo Probable Posible Dudoso	Ordinal	Cualitativa
Numero de medicamentos	Cantidad de medicamentos que está recibiendo el paciente en el momento de la RAM incluyendo el medicamento sospechoso.	Numero entero que representa la cantidad de medicamentos	Discreta	Cuantitativa discreta
Grupo farmacológico	Sistema en el cual el fármaco implicado en la RAM hace su efecto.	Sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema nervioso	Nominal	Cualitativa

		autónomo, anti-infeccioso, sistema digestivo, sistema respiratorio, antineoplásico, inmunomodulador, sistema dermatológico, sistema endocrino, sistema hematológico, sistema renal.		
Nombre del medicamento	Hace referencia a la denominación común internacional (DCI) del fármaco implicado en la RAM.	Nombre del medicamento	Nominal	Cualitativa
Vía de administración	Ruta por la cual el medicamento ingresa al cuerpo	Oral Sonda nasogástrica Sonda de gastrostomía Sonda avanzada Subcutánea Intramuscular Intravenosa Intraarterial Tópica Intra-rectal	Nominal	Cualitativa
Duración de la terapia	Intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio del medicamento sospechoso hasta el momento en que se suspende.	0-1 días 2-3 días 4-5 días 5-10 días 11-15 días >15 días	Ordinal	Cualitativa

Daño hepático	Estimación del compromiso hepático de acuerdo a la escala de CHILD PUGH. Se toma de acuerdo a los parámetros de bilirrubina sérica, albumina, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía de origen hepático.	A: de 5 a 6 puntos B: de 7 a 9 puntos C: de 10 o mas puntos	Ordinal	Cualitativa
Diagnóstico del paciente	Nombre de la patología por la cual se encuentra hospitalizado el paciente en la unidad de cuidado intensivo	Nombre del diagnóstico	Nominal	Cualitativa
Patologías coomorbidas	Patologías del paciente de manera simultanea con la patología por la cual se encuentra hospitalizado	Nombre de las patologías	Nominal	Cualitativa
Ventilación mecánica	Hace referencia a la presencia o ausencia de soporte ventilatorio al paciente	Si No	Nominal	Cualitativa
Interacciones	Alteraciones en los diferentes pasos de la farmacocinética y la farmacodinamia al utilizar de manera conjunta dos o mas	Si No	Nominal	Cualitativa

	medicamentos			
Daño renal	Medida estimada de la tasa de filtración glomerular a partir de la formula de Cockcroft-Gault	I II III IV V	Ordinal	Cualitativa
Niveles de albumina	Niveles séricos de albumina	Normal Bajo	Ordinal	Cualitativo
Nutrición	Forma por la cual se administra la alimentación al paciente.	Enteral Parenteral	Nominal	Cualitativa

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE DISEÑO

Cohorte prospectiva a seis meses. Se realizó un seguimiento de los pacientes desde el momento de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo hasta el momento del egreso de la misma.

6.2 POBLACIÓN

La población objeto de este estudio son todos los pacientes hospitalizados en las diferentes unidades de cuidado intensivo adultos incluidas en este estudio que ingresaron entre el 1º de Octubre del 2011 hasta el 31 Marzo del 2012. El muestreo es no probabilístico consecutivo.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años de cualquier género hospitalizados en las UCIs mencionadas.

Criterios de exclusión:

1. Se excluyeron como reacciones adversas aquellas que se presenten antes del ingreso a la unidad de cuidado intensivo.
2. Se excluyeron los resultados de paraclínicos que sean tomados de sitios diferentes a la institución del estudio.

6.3 UBICACIÓN

El estudio se llevó a cabo en los siguientes servicios

- Unidad de cuidado intensivo N°1 pacientes adultos Hospital universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (capacidad de 21 camas)
- Unidad de cuidado intensivo N°2 pacientes adultos Hospital universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (capacidad de 9 camas)

6.4 CONTROL DE SEGOS Y LIMITANTES

Los posibles sesgos identificados en la realización de este trabajo, con las respectivas medidas para su control son:

Sesgo de Medición: Se presentó en el momento de la toma de los respectivos datos, debido a la identificación inadecuada de las RAM

Para el control de éste, se tomaron las siguientes medidas:

1. Diseño de un cuestionario con preguntas claras que no lleven a errores o a respuestas inconclusas.
2. Se entrenaron los diferentes recolectores de la información con el fin de manejar un solo concepto de reacción adversa.
3. Se utilizó el algoritmo de Naranjo para establecer la relación de causalidad de la RAM. Este algoritmo está aprobado para identificación de la causalidad de las RAM, sin embargo no es de uso rutinario en cuidado intensivo, por lo cual se realizó una prueba piloto para su validación.
4. En los casos de resultados de paraclínicos se excluyeron los datos provenientes de laboratorios diferentes a los sitios de estudio.
5. Se excluyeron las reacciones adversas tipo C y D, ya que estas se producen en tiempos prolongados y posiblemente no sean evidenciadas en el momento de la hospitalización del paciente en la UCI.

6. Para la adecuada identificación de las interacciones medicamentosas se utilizó un sistema electrónico llamado “Medscape Interactions” que se encuentra de manera gratuita por internet. Con este sistema se logra realizar un cruce entre los nombres de los diferentes medicamentos que recibe el paciente, para el respectivo análisis e identificación de las potenciales interacciones, avalado además por la calidad científica y seriedad que caracteriza a la publicación Medscape.
7. Las reacciones adversas tipo F solamente serán consideradas cuando el médico tratante considere un fallo terapéutico. Esto debido a la dificultad que se tiene de identificarlas en una revisión de historias clínicas.

Sesgo de Confusión: Se han identificado como posibles factores de confusión:

1. La edad, los valores de la depuración de creatinina, de la función hepática (CHILD) y de la albumina, para lo cual se hizo una estratificación de cada una de estas variables para el respectivo análisis con la variable dependiente (reacciones adversas)
2. El diagnóstico, para lo cual se pretende realizar un análisis multivariado a partir de un modelamiento matemático de regresión logística.

6.5 PERIODO DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó con los pacientes que ingresen a la unidad de cuidado intensivo en un periodo de 6 meses desde 1 de Octubre del 2011 hasta el 31 de Marzo del 2012.

6.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección de datos fue la observación directa no participativa, siguiendo un modelo de farmacovigilancia intensiva. Se realizó la revisión documental de las historias clínicas registrando los datos de remisión e ingreso a la unidad de cuidado intensivo respectiva en un formulario que contiene datos

epidemiológicos, demográficos, sociales, factores de riesgo. (Ver anexo 1, instrumento).

6.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó la capacitación de las personas encargadas de la recolección de la información y el seguimiento de los pacientes a través de charlas y talleres previamente programados. Se asistió diariamente a los servicios incluidos en el estudio para el registro de las distintas reacciones adversas presentadas por los pacientes y el seguimiento de estos hasta su egreso de la unidad; para ello se siguió un modelo de farmacovigilancia intensiva. Un grupo de personas diferentes a las encargadas de la recolección de los datos realizaron la validación del algoritmo de Naranjo.

Las personas encargadas de la recolección de los datos fueron: Dr Giovanni Caviedes Pérez (médico internista), Dr Julian Valverde (Residente III año de medicina interna), Dr Oswaldo Tovar (médico internista y toxicólogo), Dra Monica Ramirez (médica internista), Dr Jhon Fredy Salamanca (médico interno).

Las personas encaradas de la validación del algoritmo de Naranjo fueron: Dra Natalia Gutierrez Olaya (médica epidemiologa), Dr Carlos Francisco Sierra (médico internista), Dr Alfonso Laverde (médico epidemiologo, candidato a farmacólogo).

Una vez identificada una reacción adversa a medicamento se dara aviso al sistema de farmacovigilancia institucional y a los médicos tratantes para tomar las medidas correctivas e informativas correspondientes.

6.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los resultados obtenidos en el estudio fueron almacenados en una hoja de cálculo de excel y fueron analizados en un programa estadístico electrónico computarizado (Stata 10.1). Se realizó estadística descriptiva con el respectivo análisis univariado. Para la caracterización de la población participante se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, etc.),

utilizando gráficos y tablas. Para la evaluación de relaciones de causalidad, se emplearon tablas de contingencia de 2x2 con el respectivo cálculo del RR, intervalo de confianza del 95% y prueba de asociación chi cuadrado de Person o Fisher cuando existan valores menores de 5 en las casillas de las tablas de 2x2. Se realizó estratificación de las variables. El análisis del chi cuadrado se realizó entre la variable dependiente (reacción adversa a medicamento) y las variables independientes: diagnóstico del paciente, tiempo de exposición al medicamento, número de medicamentos, enfermedad renal y hepática, hipoalbuminemia, presencia de ventilación mecánica, la vía de nutrición.

Se hizo un análisis multivariado de regresión logística entre la variable dependiente con las variables independientes que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

6.9 CONSIDERACIONES ETICAS

Es una investigación realizada acorde con los principios internacionales promulgados en la declaración de Helsinki 2008. A nivel nacional según la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud en su artículo 16 parágrafo primero (50), por tratarse de un estudio de revisión de historias clínicas no requiere la obtención del consentimiento informado y es considerado de bajo riesgo. Sin embargo a pesar de esto la información obtenida, de los pacientes, familiares e historias clínicas para la elaboración de este trabajo se realizara única y exclusivamente con fines científicos e investigativos, respetando de esta manera el derecho de reserva de identidad y manteniendo la integridad de los pacientes. Se solicita el respectivo permiso a las instituciones y comités de ética médica de los hospitales incluidos en la investigación para la utilización de la información. En ningún momento, personas diferentes al investigador y médicos tratantes tendrán acceso a la información.

8. DISEÑO ADMINISTRATIVO

7.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: Se plantearon las siguientes fases para la realización del proyecto: La primera es la fase de concepción en la que formula la idea y se realizó todo el sustento teórico de la investigación con la respectiva revisión bibliográfica.

Tabla 24. Primera fase del cronograma de actividades

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																			
MESES	SEMANAS	1				2				3				4				5			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
CONCEPCIÓN	CONCEPCIÓN DE LA IDEA	X	X																		
	PROBLEMA			X	X	X	X														
	OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN							X	X												
	MARCO TEORICO									X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	REVISION DEL ASESOR TEMATICO																		X	X	X

La segunda fase es la de planificación, en ella se realizó el diseño metodológico y se definió el tipo de estudio y el instrumento a utilizar en la recolección de los datos.

Tabla 25. Segunda fase del cronograma de actividades

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
MESES	SEMANAS	1				2				3				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
PLANIFICACIÓN	DISEÑO METOLOGICO	X	X	X										
	OPERALIZACION DE VARIABLES				X	X								
	ELABORACIÓN DEL INSTRUMENTO						X	X						
	REVISION POR ASESORES								X	X	X			
	COMITES DE ETICA Y PERMISIOS											X	X	

La tercera fase es la de implementación, en ella se realizó la recolección de la información.

Tabla 26. Tercera fase del cronograma de actividades

IMPLEMENTACIÓN	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
	MESES	1				2 a 7			
	SEMANAS	1	2	3	4	5 a 28			
	LOGISTICA	X							
ENTRENAMIENTO A PERSONAL		X	X	X					
RECOLECCIÓN DE DATOS					X	X	X	X	

La cuarta fase es la de análisis, en la que se tomaron los datos obtenidos en la fase anterior y se procesaron de acuerdo a lo planteado en el diseño metodológico. Los datos obtenidos fueron analizados y se obtuvo las respectivas conclusiones del estudio. Se elaboró el informe final de la investigación.

Tabla 27. Cuarta fase del cronograma de actividades

ANALISIS	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
	MESES	1				2			
	SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8
	ANALISIS DE LOS DATOS	X	X	X	X				
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS					X	X	X		
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL								X	

7.2 PRESUPUESTO: El dinero para la elaboración de la investigación proviene de recursos propios. Se solicitó además apoyo económico al hospital universitario de Neiva y a la secretaria de salud del Huila. A continuación se muestra la forma como se distribuyo el presupuesto.

Tabla 28. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en pesos)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	2.500.000
EQUIPOS	1.200.000

TRASPORTE	720.000
MATERIALES	515.000
SERVICIOS TECNICOS	200.000
TOTAL	5.135.000

Tabla 29. Descripción de los gastos de personal (en pesos)

PERSONAL	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
MEDICOS	Médico (a)	recolección de datos por los 6 meses	360 horas	1.500.000
ESTUDIANTES	Médicos Interno	Recolección de datos por los 6 meses	360 horas	1.000.000
TOTAL				2.500.000

Tabla 30. Descripción de los equipos que se adquirió (en pesos)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
PC	Recolección de datos y análisis de datos	1.200.000
Total		1.200.000

Tabla 31. Descripción de software que se adquirió (en pesos)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
STATA	PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS	0
Total		0

Tabla 32. Valoraciones Trasportes (en pesos)

Ítem	Costo unitario	Número	Total
Desplazamiento a las unidades de cuidado intensivo	2000	360	720.000
Total			720000

Tabla 33. Materiales, suministros (en pesos)

Materiales	JUSTIFICACION	Valor
Papel	Anotación de datos	10.000
Lapiceros	Apuntes de datos	5.000
Gasolina	Transporte	400.000
Teléfono	Llamadas relacionadas con la investigación	100.000
Total		515.000

Tabla 34. Servicios técnicos (en pesos)

EQUIPO	JUSTIFICACION	Valor
MANTENIMIENTO DE EQUIPOS	ANTIVIRUS, OTROS SOFTWARE.	200.000

Total		200.000
-------	--	---------

El costo total de la realización del estudio fue de 5.135.000 el cual fue asumido por el autor principal de la investigación.

9. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1º de Octubre del 2011 hasta el 31 de Marzo del 2012, se logro hacer el seguimiento a 381 pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidado Intensivo adulto del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUNHMP), observándose desde su ingreso hasta su salida de la unidad. Se encontró homogeneidad en el numero de pacientes en cada una de las unidades, sin embargo la denominada UCI número 1 tiene un porcentaje del 52,2%. (Ver figura 1).

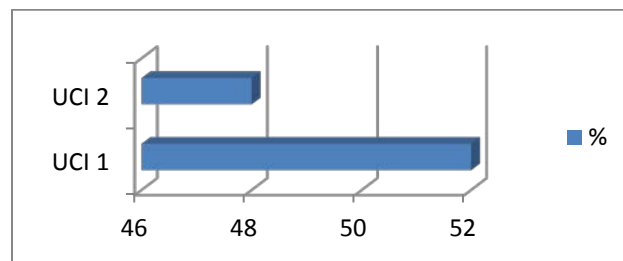


Fig.1 Distribución de la ubicación de los pacientes críticos del HUNHMP

Se evidencio que la procedencia mas frecuente de los pacientes fue el área urbana correspondiendo a un 78,5% de los casos; esto muy seguramente debido a que el HUNHMP es el principal sitio de referencia de la ciudad de Neiva y del departamento del Huila, así mismo la cercanía al sitio de hospitalización haga que el área urbana sea la de mayor afluencia. (Ver figura 2).

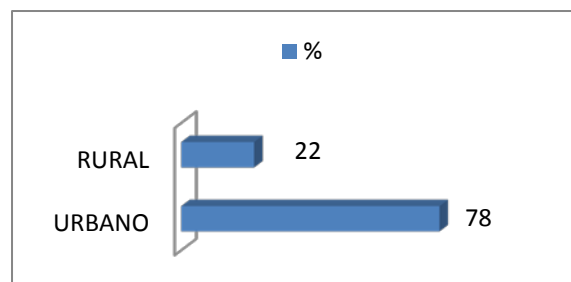


Fig.2 Distribución de procedencia de los pacientes críticos del HUNHMP

Los pacientes que más ingresaron a las unidades de cuidado intensivo correspondían en su mayoría al género masculino en un 52,5%. (Ver figura 3).

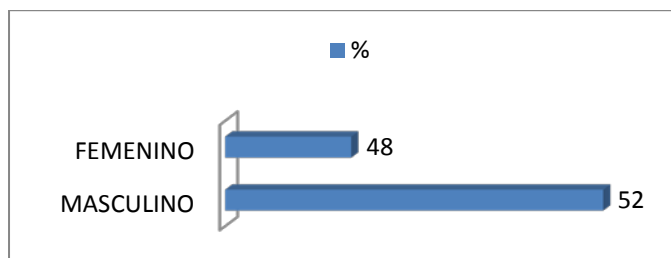


Fig. 3. Distribución por género de los pacientes admitidos a las Unidades de Cuidado Intensivo del HUNHMP

La edad mediana de los pacientes en ambas unidades de cuidado intensivo fue de 39 años, con una desviación estándar de 21,2 y un rango intercuartilico entre 26-64; los pacientes tuvieron una mediana de 9,2 medicamentos durante la hospitalización en la unidad de cuidado intensivo, con una desviación estándar de 6,6 y un rango intercuartilico entre 6-11. Los días de exposición del medicamento al momento de presentar la RAM, tuvieron una mediana de 4,1 en promedio con una desviación estándar de 3,9.

Tabla 35. Análisis de las variables numéricas

<u>Variable</u>	<u>Observados</u>	<u>Mediana</u>	<u>Desviación estandar</u>	<u>Rango intercuartil</u>	
EDAD	381	39	21,2	26	64
NÚMERO DE FÁRMACOS	381	9,2	6,6	6	11
DIAS DE LA EXPOSICION	218	4,1	3,9	--	--

De los 381 pacientes identificados, el diagnóstico mas relacionado fue la emergencia hipertensiva en un 14%, seguido de la neumonía en un 9%, sepsis de origen abdominal e infarto agudo de miocardio en un 8%, falla cardiaca y politrauma en un 6%. El trauma craneoencefálico se presento en un 5% y el postoperatorio de cirugía cardiovascular, la exacerbación aguda del EPOC

(Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la sepsis de origen urinario se presentó en un 4%. El resto de patologías ocupa el 25% de los casos, repartida en 1 o 2 episodios cada una. (Ver tabla 36).

Tabla 36. Principales diagnósticos de los pacientes que ingresan a las Unidades de Cuidado Intensivo del HUNHMP

Diagnóstico	Número	Porcentaje (%)
Emergencia hipertensiva	54	14
Neumonía	34	9
Sepsis de origen abdominal	30	8
Infarto agudo miocardio	30	8
Falla cardíaca	24	6
Politrauma	24	6
Trauma craneoencefálico	19	5
POP cirugía cardiovascular	15	4
Exacerbación aguda del EPOC	15	4
Sepsis de origen urinario	15	4
Patologías relacionadas embarazo	11	3
POP cirugía neurológica	8	2
Sepsis de tejidos blandos	8	2
Otras	95	25
Total	381	100

Los diagnósticos con menor porcentaje son muy variados; los que se destacan son las patologías relacionadas con el embarazo en un 3%, los postoperatorios de cirugía neurológica en un 2%, la sepsis de tejidos blandos en un 2%, el estatus convulsivo, los postoperatorio de cirugía ginecológica en un 1,8% y la taquicardia supraventricular, así como las infecciones del sistema nervioso central en un 1,6%. La tabla 36 agrupa como “**otros**” aquellos diagnósticos cuyo porcentaje es mucho menor entre los que se destacan: el tromboembolismo pulmonar, la hemorragia subaracnoidea, la polineuropatía periférica, la pancreatitis, el evento cerebrovascular **hemorrágico**, la hemorragia de vías digestivas altas, la intoxicación por organofosforados, el evento cerebrovascular isquémico, el POP de cirugía de tórax, el dengue severo, el bloqueo aurículo- ventricular completo, entre otras.

El tipo de nutrición durante la estancia en la unidad de cuidado intensivo fue variada y se distribuyó de la siguiente manera; el 53% de los pacientes tenían

soporte nutricional normal por vía oral, el 42% tenían nutrición enteral a través de sondas especializadas ya sea nasogástrica, avanzada hasta duodeno o por gastrostomía; solamente el 5% tenían nutrición parenteral a través de vía venosa central. (Ver figura 5)

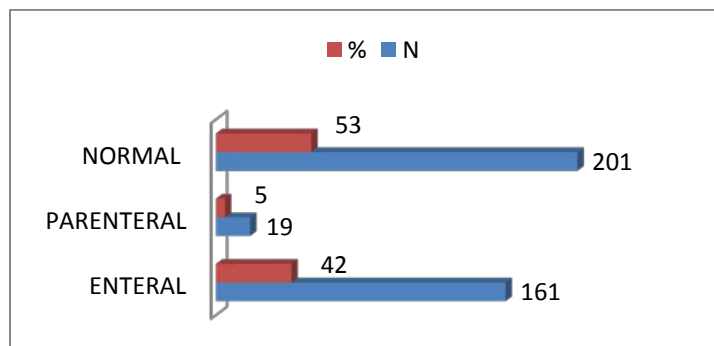


Fig.4. Distribución de los Tipos de Nutrición

De los 381 pacientes, se encontró que el 26,5% no presentaba comorbilidades. De las comorbilidades identificadas, la hipertensión arterial fue la más relacionada en un 23%, seguida de la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un 7%; el embarazo en un 6%, la falla cardiaca en un 5% y falla renal crónica, dislipidemia, tabaquismo y epilepsia en un 3%. El otro 37% corresponde a otras comorbilidades agrupadas con menor porcentaje de manera individual, como lo es hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, enfermedad de Parkinson, obesidad, lupus eritematoso sistémico, enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, entre otras. (Ver figura 6).

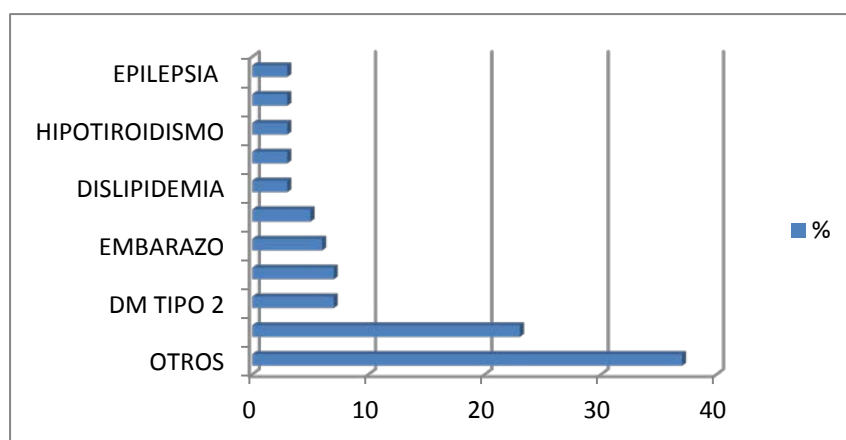


Fig.5. Distribución de las Comorbilidades

De los 381 pacientes del estudio, 166 (44%) recibieron ventilación mecánica invasiva en algún momento de su hospitalización en UCI. El 56% restante tenían dispositivos de aporte de oxígeno sin uso de presión positiva (Ver figura 6).

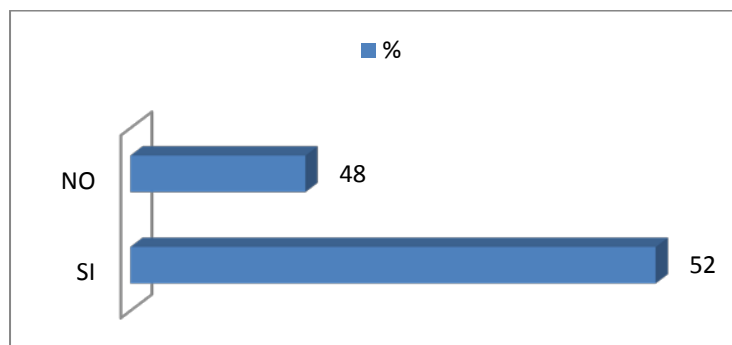


Fig.6. Distribución de la Ventilación Mecánica

Del total de los pacientes que se tomaron en la cohorte del estudio (381), se evidencio la presencia de RAM en 199 de ellos, lo cual corresponde al 52% de los casos, con intervalo de confianza del 95% entre 47,1 a 57,3. De estos 199 pacientes se identifico la presencia de 290 episodios de reacciones adversas (había pacientes con mas de una reacción adversa). (Ver figura 7)

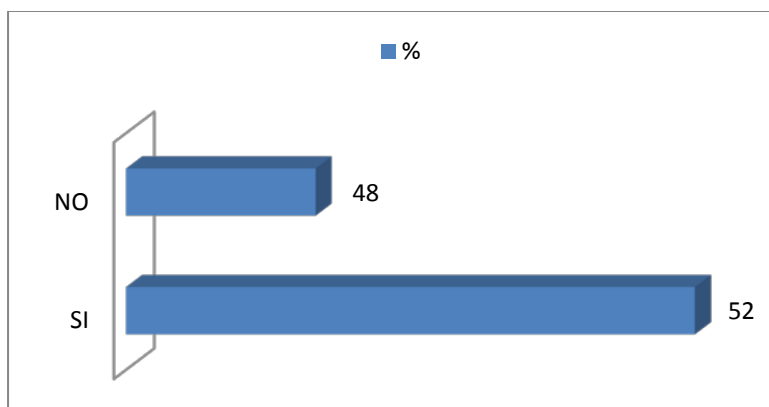


Fig.7. Presencia de Reacción Adversa a Medicamentos

De los 199 pacientes con RAM documentadas, el 69% de los casos (132 pacientes) tenían solamente una reacción adversa a medicamento y el resto de la población presentaron dos episodios (17%) y tres episodios (14%) de reacción

adversa a medicamento por paciente. (Ver figura 8). Estas reacciones adversas fueron presentadas durante el periodo de seguimiento en diferentes momentos de la hospitalización.

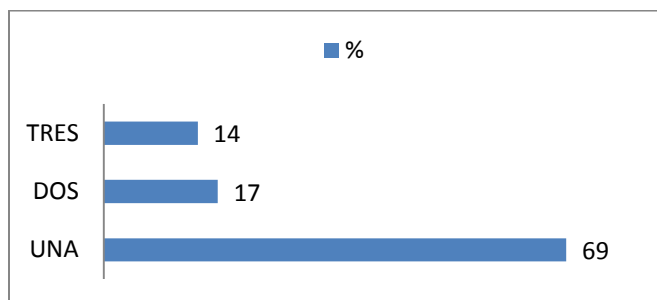


Fig.8. Distribución del número de Reacciones Adversas por pacientes

De los 290 episodios de reacciones adversas a medicamentos se encontró que la duración de la exposición al fármaco estuvo entre dos a tres días fue del 47%, seguida de una duración menor de un día en un 19%, cuatro a cinco días en un 15%, seis a diez días en un 10%, once a quince días en un 7% y mas de quince días en un 2%. (Ver tabla 37).

Tabla 37. Porcentaje de duración de la Exposición al Fármaco causante de Reacciones Adversas a Medicamentos

Duración de la RAM	Porcentaje (%)
Menos de un día	19
Dos a tres días	47
Cuatro a cinco	15
Seis a diez días	10
Once a quince días	7
Mas de 15 días	2

La tabla 38 muestra de manera ilustrativa cada uno de los medicamentos relacionados en la generación de reacciones adversas en la unidad de cuidado intensivo con su respectivo porcentaje. El medicamento que mas se encontró implicado fue la noradrenalina en un 16,6%, seguida del midazolam en un 11,7%, la furosemida en un 10%, el cloruro de potasio en un 6,2%, la dexmedetomidina

en un 3,4%, la dopamina y la hidrocortisona en un 2,8%, la dobutamina, fentanil, metoprolol, morfina y amikacina en un 2,4% entre otros.

Tabla 38. Medicamentos implicados en la generación de RAM

NOMBRE	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
NORADRENALINA	48	16,5
MIDAZOLAM	34	11,7
FUROSEMIDA	29	10
CLORURO DE POTASIO	18	6,2
DEXMEDETOMIDINA	10	3,4
DOPAMINA	8	2,7
HIDROCORTISONA	8	2,7
DOBUTAMINA	7	2,4
FENTANIL	7	2,4
METOPROLOL	7	2,4
MORFINA	7	2,4
AMIKACINA	7	2,4
METILPREDNISOLONA	6	2,0
NIFEDIPINO	6	2,0
SOLUCION HIPERTONICA	6	2,0
TRAMADOL	6	2,0
ESPIRONOLACTONA	5	1,7
LACTATO DE RINGER	5	1,7
ENALAPRIL	4	1,3
HEPARINA	4	1,3
MILRINONE	4	1,3
PREDNISOLONA	4	1,3
AMIODARONA	3	1,0
NITROGLICERINA	3	1,0
PRAZOSIN	3	1,0
TEOFILINA	3	1,0
CEFAZOLINA	2	0,6
DEXAMETASONA	2	0,6
ENOXAPARINA	2	0,6
INSULINA	2	0,6
LOSARTAN	2	0,6
PIPERACILINATAZOBACTAM	2	0,6
PROPRANOLOL	2	0,6
TIOPENTAL	2	0,6
WARFARINA	2	0,6
OTROS	20	6,8
TOTAL	290	

De los 381 pacientes se logró identificar la vía de administración en todos los casos, siendo el más frecuente la intravenosa en un 83%, seguida de la vía oral en 14%, la subcutánea en un 2%, la inhalada en un 0,3%. (Ver figura 9).

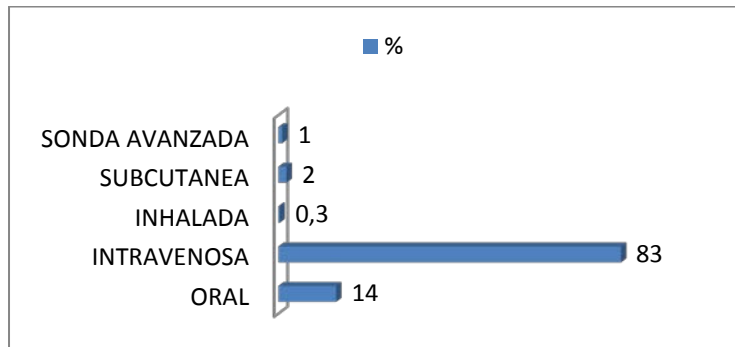


Fig.9. Distribución de las Vías de Administración

Los sistemas orgánicos relacionados en las 290 reacciones adversas a medicamentos en su orden fueron; cardiovascular en un 34%, sistema nervioso central en un 20%, el metabólico en un 16%, renal en un 14%, infeccioso en un 6%, hematológico y sistema nervioso autónomo en un 3%, inmune y respiratorio en un 2%, y el gastrointestinal en un 0,3%.

Tabla 39. Distribución de los Grupos Farmacológicos

SISTEMA ORGANICO	PORCENTAJE (%)
Cardiovascular	34
Sistema Nervioso Central	20
Metabolico	16
Renal	14
Infeccioso	6
Autónomo	3
Hematológico	3
Inmune	2
Respiratorio	2
Gastrointestinal	0,3

La reacción adversa mas presentada por los pacientes de las unidades de cuidado intensivo fueron la taquicardia en un 13%, la hipertensión en un 12,6%, la hipotensión en un 11,6%, hipocalcemia en un 9,9%, hipercalemia en un 9,6%, sobrosedación en un 7,9%, bradicardia en un 5,1%, falla renal aguda en un 4,8%, hiperglicemia en un 3,8%, constipación en un 3,4% entre otros. La siguiente tabla muestra el porcentaje de cada una de las reacciones adversas a medicamentos identificada con sus respectivas frecuencias (Ver tabla 40). La sobrosedación fue valorada de acuerdo a la escala del RASS que es la usada en las unidades de cuidado intensivo donde se realizó la investigación.

Tabla 40. Nombre de las RAM de los pacientes adultos de la Unidad de Cuidado Intensivo

NOMBRE DE LA RAM	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
TAQUICARDIA	38	13,0%
HIPERTENSIÓN	37	12,6
HIPO TENSIÓN	34	11,6
HIPOCALEMIA	29	9,9
HIPERCALEMIA	29	9,9
SOBROSEDACIÓN	23	7,8
BRADICARDIA	15	5,1
FALLA RENAL AGUDA	14	4,7
HIPERGLICEMIA	11	3,7
COSTIPACIÓN	10	3,4
HIPERNATREMIA	6	2,0
TROMBOCITOPENIA	6	2,0
VÓMITO	6	2,0
LEUCOCITOSIS	4	1,3
RASH URTICARIFORME	4	1,3
EDEMA PULMONAR	4	1,3
ARRITMIA	2	0,6
DIARREA	2	0,6
SANGRADO	2	0,6
OTROS	15	5,1
TOTAL	290	

De las 290 reacciones adversas identificadas, el mecanismo generador en un 90% correspondían a las tipo A, es decir una extensión farmacológica de la dosis, el 9% eran tipo B también llamadas idiosincráticas, debido a que su producción no es esperable ni prevenible, el 1% eran las tipo E y las tipo F o falla terapéutica

correspondían al 0,3% de los casos (Ver figura 10). En las tipo F solo se identifico un caso, el cual fue considerado como una falla terapeutica por parte de los médicos tratantes.

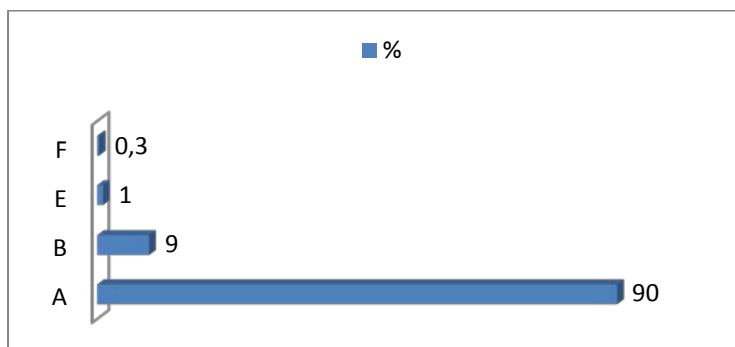


Fig.10. Distribución del mecanismo de la reacción adversa

De acuerdo a la causalidad de las 290 reacciones adversas identificadas, el 52% correspondieron a la categoría “probable” de acuerdo al algoritmo de Naranjo, el 31% correspondían a la escala de “posible” y el 17% correspondía a “probada”. (Figura 11).

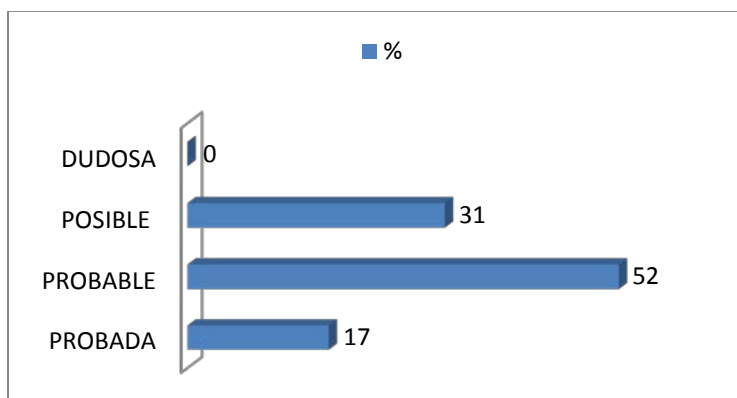


Fig.11. Distribución de la causalidad de las reacciones adversa a medicamento

De acuerdo a su severidad, el 50% de las 290 reacciones adversas identificadas correspondían a leves; el 42% a moderadas y el 8% restante a graves. (Ver figura 12).

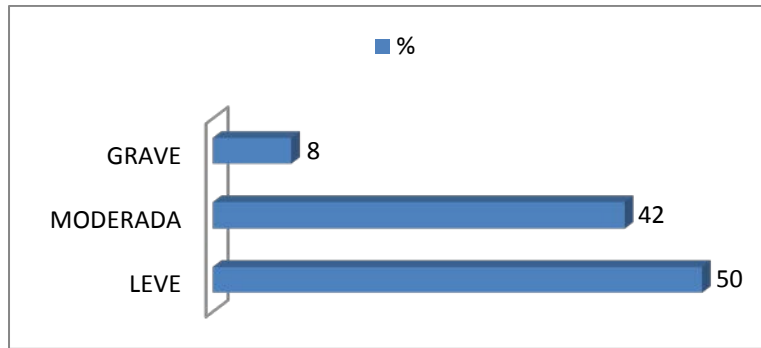


Fig. 12. Distribución de la severidad de las reacciones adversas a medicamentos

El 57% (217) de los pacientes incluidos en el estudio, presentaron niveles bajos de albumina, el otro 43% presentaron niveles dentro de los parámetros normales. (Ver figura 13).

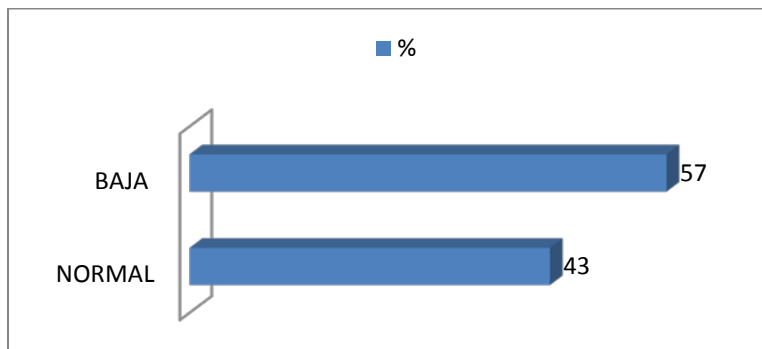


Fig.13. Distribución de los niveles de albumina

De los 381 pacientes del estudio solamente en el 21% se le logro identificar compromiso de la función renal (Ver figura 14), siendo el estadio V en un 6,5% y el estadio III en un 6,8% los mas relacionados seguido del estadio I en un 4,2%.

La siguiente tabla muestra la distribución de los estadios renales en los 381 pacientes.

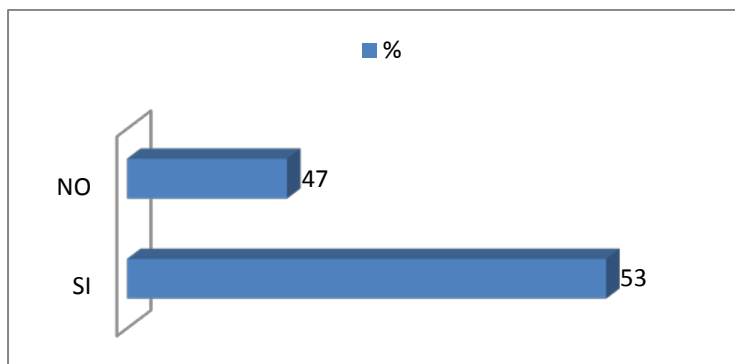


Fig.14. Distribución del Compromiso Renal

Tabla 41. Frecuencias del estadio del Daño Renal

ESTADIO DEL DAÑO RENAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
NORMAL	301	79
ESTADIO I	16	4,2
ESTADIO II	2	0,5
ESTADIO III	26	6,8
ESTADIO IV	11	2,8
ESTADIO V	25	6,5

Del total de pacientes se encontró compromiso de la función hepática en un 10% lo que corresponde a 39 pacientes de la cohorte, el otro 90% tenía parámetros dentro de lo normal. (Ver figura 15). De los 39 pacientes con compromiso, el 8,1% se encontraban en la escala de CHILD clasificados como A, el 1,3% como B y 0,8% como C. la siguiente tabla muestra la distribución del daño hepático.

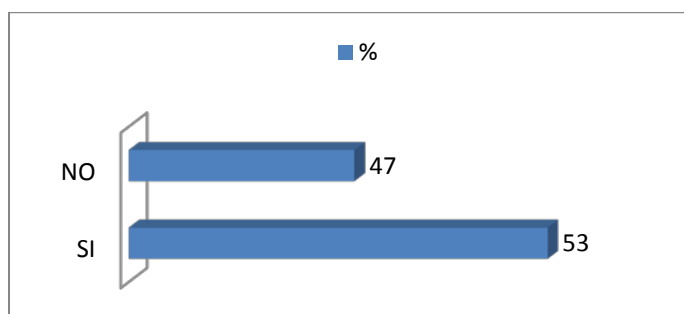


Fig.15. Distribución del Compromiso Hepático

Tabla 42. Estadio de CHILD

CHILD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
NORMAL	342	89,8
A	31	8,1
B	5	1,3
C	3	0,8

De los 381 pacientes tomados en la cohorte el 60% (228 pacientes) presentaban algún tipo de interacción medicamentosa. (Ver figura 16), siendo el midazolam con el fentanil la interacción mas encontrada en un 25,4%, seguida de el ácido acetil salicílico con la enoxaparina en un 6,8%, el nifedipino con el prazosin en un 3,5%, furosemida con gluconato de calcio en un 2,8%, noradrenalina con vasopresina y dopamina en un 2,5%. La tabla 43 muestra la relación de las interacciones medicamentosas con sus respectivos porcentajes y la RAM relacionada.

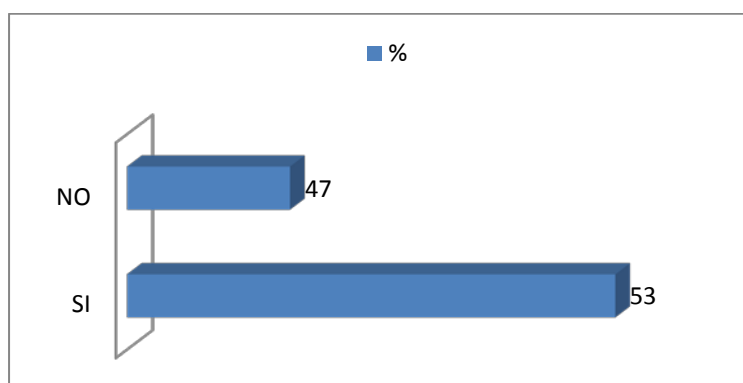


Fig.16. Distribución de la presencia de Interacciones Medicamentosas

Tabla 43. Tipo de Interacciones más frecuentes

TIPO DE INTERACCIÓN	n	(%)	RAM
MIDAZOLAM/FENTANIL	101	25,3	Sobresedación
ASA/ENOXAPARINA	27	6,7	Trombocitopenia
NIFEDIPINO/PRAZOSIN	14	3,5	Hipotensión
FUROSEMIDA/GLUCONATO DE CALCIO	11	2,7	Hipocalemia
NORADRENALINA/DOPAMINA	10	2,5	HTA, Taquicardia
NORADRENALINA/VASOPRESINA	10	2,5	Hipertensión
ENALAPRIL/FUROSEMIDA	8	2,0	Hipocalemia
SALBUTAMOL/IPRATROPIO	6	1,5	Taquicardia

AMIKACINA/DIPIRONA	5	1,2	Falla renal aguda
AMIKACINA/VANCOMICINA	4	1,0	Falla renal aguda
FENTANIL/DEXMEDETOMIDINA	4	1,0	Bradicardia
MORFINA/FENTANIL	4	1,0	Constipación
PRAZOSIN/CLONIDINA	4	1,0	Hipotensión
MIDAZOLAM/MORFINA	4	1,0	Sobresedación

De las 228 pacientes con interacciones medicamentosas, el 53% (120 pacientes), estuvo relacionado con la reacción adversa. (Ver figura 17).

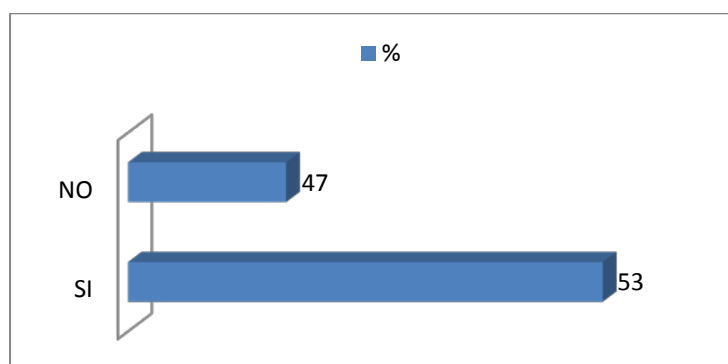


Fig.17. Relacion de las Interacciones relacionada con las Reacciones Adversas

ANALISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado entre los diferentes datos obtenidos, con el fin de encontrar factores de riesgo para presentar reacciones adversas a medicamentos. Se consideró como variable dependiente la reacción adversa a medicamentos; e independientes la ventilación mecánica, la nutrición enteral, la nutrición parenteral, el género, albúmina baja, el compromiso renal y el compromiso hepático, la presencia de interacciones medicamentosas, y la procedencia urbana o rural. Posteriormente se hizo un análisis estratificado con cada una de ellas, calculando el RR para cada estrato definido. (Ver tabla 44).

Tabla 44. Factores de riesgo relacionados con la presencia de Reacciones Adversas a Medicamentos

Variable	RR crudo	IC (95%) crudo	RR estratificado	IC (95%) estratificado	Chi2	p
Ventilación mecánica	2,6	2,1-3,2	I* : 2,6 R* : 3,2 H* : 1,3 P* : 3,2	1,2-5,4 2,2-4,6 1,0-1,7 2,3-4,5	20,3 70,1 5,9 7,3	0,00 0,00 0,01 0,00
Nutrición enteral	2,1	1,7-2,5	H* : 1,8 R* : 2,2 P* : 2,1 I* : 0,6 V* : 0,8	0,91-3,8 1,7-2,8 1,7-2,6 0,4-1,0 0,2-2,1	2,75 44,8 49,7 3,8 ---	0,09 0,00 0,00 0,03 0,4°
Nutrición parenteral	1,5	1,2-2,0	R* : 1,4 V* : 1,3 I* : 1,0 P* : 1,6	0,9-2,2 0,4-3,9 0,1-5,9 1,2-2,1	--	0,1° 0,48 0,66 0,01
Género Femenino	0,96	0,7-1,1	-----	-----	0,09	0,75
Hipoalbuminemia	4,61	3,2-6,5	R* : 3,8 V* : 2,2 I* : 1,9 P* : 3,8	2,8-5,2 1,6-3,0 1,4-2,6 2,9-5,1	123,5 52,5 38,6 129,5	0,00 0,00 0,00 0,00
Compromiso Renal	1,6	1,4-1,9	P* : 2,2 H* : 1,8 V* : 1,6 I* : 1,1	1,4-3,4 1,0-3,3 1,0-2,6 0,7-1,6	18,1 13,4 8,0 ---	0,00 0,00 0,00 0,3°
Compromiso Hepático	1,4	1,1-1,7	R* : 1,4 V* : 1,1 I* : 1,2 H* : 1,0	0,7-2,5 0,7-1,7 0,7-1,9 0,6-1,6	1,8 0,3 --- ---	0,17 0,53 0,2° 0,6°
Presencia de Interacciones	3,03	2,2-4,0	R* : 2,2 P* : 2,5 H* : 1,3 V* : 1,7	1,7-2,8 2,0-3,1 1,1-1,5 1,3-2,2	55 73,2 14,8 27,5	0,00 0,00 0,00 0,00
Procedencia Rural	1,0	0,8-1,3	-----	-----	0,6	0,4

° : P exacta de Fischer ; I* : Estratificado con Interacciones Medicamentosas;
H* : Estratificado con Hipoalbuminemia; P* : Estratificado con Compromiso Hepático
R* : Estratificado con Compromiso Renal; V* : Estratificado con Ventilación Mecánica

Una vez hecho el análisis se encontró que los pacientes sometidos a ventilación mecánica posiblemente presentan un riesgo 2,6 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron con un intervalo de confianza del 95% significativo y un chi cuadrado que no rechaza la hipótesis alterna; por lo cual se considera la ventilación mecánica como un factor de riesgo para presentar reacciones adversas a medicamentos. En el análisis estratificado no hay cambios significativos de los resultados.

Los pacientes que recibieron nutrición enteral posiblemente presentan un riesgo 2,1 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron; sin embargo una vez realizado el análisis estratificado se encuentra que los resultados no son estadísticamente significativos. Considerando lo anterior, la nutrición enteral por si sola no tiene hallazgos concluyentes desde el punto de vista estadístico para relacionarla como un factor de riesgo en la presentación de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes adultos en las unidades de cuidado intensivo.

Los pacientes que recibieron nutrición parenteral posiblemente presentan un riesgo 1,5 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron. En la estratificación se muestra que variables tales como ventilación mecánica, interacciones, compromiso renal e hipoalbuminemia son factores que alteran los resultados iniciales; por lo anterior la nutrición parenteral no es considerada como un factor de riesgo para la presentación de reacciones adversas a medicamentos. (Ver tabla 44).

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los pacientes del género femenino con la presencia de reacciones adversas a medicamentos, con un intervalo de confianza del 95% que cruza la unidad y valores de chi cuadrado que aceptan la hipótesis nula. Los resultados fueron muy similares a los del género masculino. Ver tabla 44.

Los pacientes con hipoalbuminemia tienen posiblemente presentan un riesgo 4,6 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron. Esto puede ser explicado desde el punto de vista farmacológico por la alteración que se produce en el transporte de medicamentos así como el aumento en las concentraciones de fármaco en estado libre en la fase farmacocinética de distribución. La fuerza de asociación es alta con valores de chi cuadrado que aceptan la hipótesis alterna y

valores de p que garantizan que los datos están libres del azar. El análisis estratificado de esta variable no encontró cambios significativos en los datos; los intervalos de confianza son estadísticamente significativos. Por lo anterior la hipoalbuminemia es considerada un factor de riesgo para la presentación de RAM en los pacientes adultos de unidad de cuidado intensivo (Ver tabla 44).

Los pacientes con compromiso renal tienen posiblemente presentan un riesgo 1,6 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron. Esto podría ser explicado porque la eliminación de los fármacos en gran porcentaje es por filtración o secreción tubular. La estratificación de pacientes con compromiso renal y presencia de reacciones adversas a medicamentos mostró que la variable interacciones actúa como un factor confusor de los datos ya que al ser excluidos los pacientes que la presentan, el resultado del cruce entre compromiso renal y reacciones adversas muestran un intervalo de confianza del 95% no significativo sin un valor de p adecuado. Por lo anterior se considera desde el punto de vista estadístico que la variable compromiso renal no es un factor causal para el evento a estudio (Ver tabla 44).

Los pacientes con compromiso de la función hepática tienen posiblemente presentan un riesgo 1,4 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron. El análisis estadístico muestra un intervalo de confianza del 95% adecuado con una medida de asociación del chi cuadrado que acepta la hipótesis alterna. Esto puede ser explicado porque los medicamentos son metabolizados en su gran mayoría a nivel del hígado por las vías que se encuentran alteradas durante un compromiso hepatocelular llevando a aumento o disminución en sus metabolitos activos y por ende a disfunción en el efecto deseado. La estratificación reporta que las variables “compromiso renal”, “ventilación mecánica”, “hipoalbuminemia” e “interacciones medicamentosas” son factores confusores de los resultados previamente mencionados, con cambios notables en los parámetros del intervalo de confianza del 95% y valores de p. Para las variables interacciones e hipoalbuminemia se utilizó la prueba de Fisher debido a que los datos de las casillas en esta asociación fueron menores de 5 (Ver tabla 44).

Los pacientes que tiene interacciones medicamentosas posiblemente presentan un riesgo 3,0 veces mayor de una RAM que aquellos que no la recibieron, con un intervalo de confianza del 95% estadísticamente significativo y un valor de p que

orienta a que los datos están libres del azar. Este resultado es explicado desde el punto de vista farmacocinético por el aumento en las concentraciones de fármaco en estado libre disponible para su unión con el receptor secundario a las interacciones medicamentosas. El análisis estratificado no muestra cambios al excluir posibles variables confusoras tales como compromiso renal, hepático, hipoalbuminemia y ventilación mecánica. Por lo anterior, la presencia de “interacciones medicamentosas” se considera un factor de riesgo para presentar reacciones adversas en los pacientes de la unidad de cuidado intensivo (Ver tabla 44).

En aquellos pacientes de procedencia rural no se les encontró asociación con la presentación de reacción adversa a medicamentos en la unidad de cuidado intensivo. Los datos no son estadísticamente significativos y el resultado del chi cuadrado no rechaza la hipótesis nula.

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Luego de realizando el análisis multivariado de regresión logística, encontramos como factores de riesgo para presentar RAM los siguientes: niveles bajos de albumina, la presencia de ventilación mecánica y la presencia de interacciones medicamentosas. Las demás variables no mostraron significancia estadística. Los siguientes resultados concuerdan con los obtenidos en el análisis bivariado estratificado previamente expuesto (Ver tabla 45).

Tabla 45. Análisis multivariado de regresión logística

VARIABLE	OR	IC 95%	COEFICIENTE	S E	Z	P
<u>Albúmina</u>	<u>10,99</u>	<u>6,06 - 19,92</u>	<u>2,37</u>	<u>3,33</u>	<u>7,90</u>	<u>0,00</u>
Daño renal	1,30	0,62- 2,69	0,23	0,48	0,71	0,47

<u>Interacciones medicamentos</u>	<u>4,16</u>	<u>2,24- 7,75</u>	<u>1,39</u>	<u>1,31</u>	<u>4,51</u>	<u>0,00</u>
Daño hepático	0,93	0,37- 2,35	-0,04	0,44	-0,14	0,88
<u>Ventilación mecánica</u>	<u>1,94</u>	<u>1,02- 3,66</u>	<u>0,64</u>	<u>0,62</u>	<u>2,05</u>	<u>0,04</u>
Edad	1,00	0,98- 1,09	0,00	0,00	0,53	0,59
Número de medicamento	0,97	0,92-1,02	-0,02	0,02	-1,05	0,29
Intercepto	-	-	-2,60	0,37	-6,94	0,00

10. DISCUSIÓN

Los pacientes de las unidades de cuidado intensivo están expuestos a múltiples factores difíciles de controlar, que pueden afectar la efectividad y seguridad del medicamento y llevar a la presentación de reacciones adversas o fallo terapéutico, amenazando en algunos casos la vida del paciente, incrementando la estancia hospitalaria, la morbilidad y los costos directos e indirectos. Lo anterior explica porqué en los últimos años ha tomado bastante fuerza el papel de la farmacovigilancia intensiva en las unidades de cuidado intensivo y la vinculación de personal entrenado en estos sitios, debido a la importancia palpable que se tiene acerca de puntos específicos como lo son las interacciones medicamentosas, los cambios de los parámetros farmacocinéticos en el paciente crítico y la exposición prolongada a un sin número de medicamentos en este tipo de población que pueden ser evitables.

Ya que la información disponible en nuestro país en relación con RAMs en el grupo de pacientes de la UCI es muy escasa, podemos comparar nuestros resultados con el estudio publicado por Salazar Domínguez (7) en donde se estudió el problema de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo, realizado en un hospital general docente de la Habana, Cuba. En él se encontró que el 58,5% (sin IC 95%) de los pacientes presentó una reacción adversa a medicamentos; nuestro estudio coincide con los resultados del estudio hecho en Cuba, donde el 52% IC 95% (47,1-57,3) de los pacientes que ingresaron a las unidades de cuidado intensivo presentaron reacción adversa a medicamentos. Indudablemente, estas cifras son muy superiores a lo reportado en la literatura internacional sobre RAMs en pacientes hospitalizados en las salas generales, donde la incidencia es solo del 2,1% con un IC 95% (1,9-2,3), tal como lo revela un clásico meta-análisis publicado por Jason Lazarou en 1998 (2), lo cual pone de manifiesto que el paciente de la UCI tiene un mayor número de factores de riesgo para desarrollar una RAM.

En el trabajo de Salazar Dominguez, la hipokalemia (20,9%), el vómito (9,6%), la bradicardia (8,8%), la hipotensión (8,2%) y las arritmias ventriculares (7,3%), fueron las reacciones adversas más documentadas, mientras que en nuestro

trabajo fueron la taquicardia (13%), la hipertensión (12,6%), la hipotensión (11,6%), la hipocalcemia (9,9%) y la hipercalemia (9,6%), mostrando la gran variabilidad que se puede encontrar en esta población de pacientes, dadas sus especiales características de alteración fisiopatológica.

En cuanto a los medicamentos relacionados como causantes de RAMs, los trombolíticos (25,6%), los betabloqueadores (13,8%) y los diuréticos (11,8%) fueron los más frecuentes en el trabajo cubano, mientras que en el nuestro, fueron los vasopresores (adrenalina 16,5%), hipnóticos-sedantes (midazolam 11,7%) y diuréticos (furosemida 10,0%), mostrando una vez más la gran variabilidad no solo debida a las grandes alteraciones funcionales de los pacientes, sino también a los diferentes esquemas de tratamiento que se puedan tener en los distintos sitios.

Las principales coincidencias entre nuestro trabajo y el de Salazar Domínguez, están en la evaluación de la Causalidad y de la Severidad de las RAMs: en el estudio cubano, la Causalidad se valoró como Probable 89,3% y Posible 10,2% mientras que en nuestro trabajo se encontró Probable 52%, seguida de Posible 31%. La Severidad de las RAMs en el estudio cubano fue Leve 49,8%, Moderada 34,5% y Severa 15,2%, mientras que en nuestro estudio correspondió a Leve 50%, Moderada 42% y Grave 8%.

En otro estudio, Joshua L, y colaboradores (4) encontraron reacciones adversas en el 28,4% de los casos estudiados, siendo los antimicrobianos los más implicados en un 27%, la falla renal aguda en un 11,4% seguida del uso de la furosemida en un 6,8%, injuria hepática en un 5,4%, disfunción hematológica en un 4,2%, convulsiones en un 3,3%, sangrado gastrointestinal en un 3,3% y reacciones cutáneas en un 3,3%. (4), así mismo Simón J, Vargas E (5), encontró una frecuencia de reacciones adversas del 20%, siendo el 86% tipo A y el 82% tenían una intensidad moderada, este último dato contrasta con los de nuestro estudio, donde la severidad más relacionada fue la leve. Los medicamentos de mayor frecuencia fueron los nitratos en un 26%, seguido de opiáceos 22%, benzodiazepinas 10%, insulina en un 7%. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron hipotensión, cefalea, náuseas, vómito, epigastrias e hipoglicemia (5). Los resultados encontrados en nuestra investigación difieren de manera muy leve con las frecuencias en los tipos de medicamentos y el tipo de reacción adversa, sin embargo dentro del contexto general de resultados son muy similares a estos dos estudios.

Adriano Max Moreira (3), en su estudio de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Universitario del Brasil mostró que las reacciones adversas clasificadas como probable y posible fueron las que más se identificaron, dato que concuerda con nuestra investigación.

En el mismo estudio y de acuerdo a su severidad, las reacciones adversas moderadas a severas fueron las más relacionadas seguidas de las leves; lo cual contrasta con los resultados de este estudio donde vemos que las leves fueron las más frecuentes. Los diagnósticos más encontrados son los relacionados con enfermedades del sistema circulatorio, tumores, sistema digestivo y enfermedades respiratorias. Los fármacos del sistema nervioso central seguidos de los agentes antiinfecciosos, hematológicos y cardiovasculares fueron los más implicados; el fentanil, midazolam, cloruro de potasio y vancomicina son los fármacos que más causaron reacciones adversas. La hospitalización prolongada fue el factor de riesgo más relacionado (3). En nuestra investigación la emergencia hipertensiva y la neumonía fueron los diagnósticos más encontrados y la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron las comorbilidades que más se presentaron, sin embargo la hospitalización prolongada no mostró significancia estadística en el análisis multivariado como factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos; la noradrenalina, el midazolam, la furosemida y el cloruro de potasio fueron los medicamentos que más se relacionaron, la vía de administración que más se usó en los medicamentos causantes de la reacción adversa fue la intravenosa y el sistema farmacológico más implicado fue el cardiovascular seguido del sistema nervioso central y el metabólico. Estos datos no contrastan con lo reportado en la literatura y en lo expuesto por el autor Moreira en su publicación.

Los factores de riesgo que se encontraron en nuestro estudio fueron la ventilación mecánica, la hipoalbuminemia, y la presencia de interacciones medicamentosas. El 44% de los pacientes estaban sometidos a ventilación mecánica, el 57% presentaban niveles bajos de albumina; el 21% compromiso en la función renal y el 10% presentaban compromiso de la función hepática. El 60% de los pacientes presentan interacciones medicamentosas, siendo el midazolam con el fentanil, la más encontrada y del total de interacciones el 53% se relacionó con la génesis de la reacción adversa. Según Shiew Mei y Lawrence en su descripción de la farmacocinética de los medicamentos (11), muestra que la hipoalbuminemia como factor de riesgo es explicada debido al transporte alterado de los fármacos y al encontrarse en niveles bajos favorece el aumento en la concentración de

medicamento en estadio libre y de manera secundaria aumenta sus concentraciones en el receptor; así como disminuye el transporte de estos a sitios blanco de manera mas temprana. Las interacciones medicamentosas pueden generarse en cualquiera de los pasos farmacocinéticos, siendo el metabolismo a traves de las enzimas del citocromo P 450 los de mayor impacto clínico. Ante la presencia de interacciones medicamentosas se alteran las concentraciones plasmáticas del medicamento ya sea aumentándolas o disminuyéndolas y por ende favoreciendo la generación de reacciones adversa en especial las tipo A que son extensión farmacológica de la dosis.

John Marini en su documento de terapia intensiva (9), refiere que la ventilación mecánica lleva a cambios fisiológicos tales como aumento de la presión pleural, disminución de la postcarga, retorno venoso y trabajo respiratorio así mismo mejora la ventilación perfusión, disminuye el estrés fisiológico y el consumo de oxígeno; todo esto lleva a cambios en el flujo sanguíneo hepático y renal alterando el proceso de depuración farmacológica y por ende causando aumento o disminución de las concentraciones séricas y la presentación de reacciones adversas. Nuestro estudio documenta una relación causal entre aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica y la presentación de reacciones adversas a medicamentos, comparado con aquellos pacientes que no la reciben.

En nuestro país, Carlos A Calderon en su estudio de reacciones adversas estimó que el 48,9% de estas son no prevenibles, el 22,2% fueron prevenibles y el 28,9% se consideraban no clasificables (51). Si tomamos los resultados de nuestro estudio vemos que todas las reacciones adversas con mecanismo de producción tipo A eran evitables así como aquellas relacionadas con interacciones medicamentosas; mostrándonos que los datos en las unidades de cuidado intensivo se encuentran por encima de los porcentajes normalmente encontrados en la literatura; por lo anterior es de vital importancia contar con personal entrenado en el tema y así poder reducir el porcentaje de estas con un impacto importante sobre la morbimortalidad y los costos que estas generan.

En la tabla 46, se muestra un análisis comparativo entre los diferentes estudios encontrados en la literatura con los resultados encontrados en nuestra investigación.

Tabla 46. Análisis comparativo entre estudios encontrados en la literatura y nuestro estudio

Estudios de la literatura	Resultados de nuestro estudio
<p>Adriano Max Moreira (3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 132 pacientes (44,1%) • Tipos de RAM: las tipo A fueron las mas frecuentes • RAM: Falla renal aguda 16,3%, flebitis 11,1%, vomito 8,9%. • Interacciones medicamentosas: 7% de las RAM son debidas a interacciones medicamentosas, Sobresedación es el 42,9%. • Factores asociados: hospitalización prolongada, Administración de fármacos cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 199 pacientes (52%) • Tipos de RAM: las tipo A fueron un 90%, las tipo B fueron un 9% • RAM: Taquicardia 13%, hipertensión 12,6%, hipotensión 11,6%, hipocalcemia 9,9% • El 60% de los pacientes presentaban algún tipo de interacción y de estas el 53% se relaciono con la RAM. • Factores asociados: ventilación mecánica, hipoalbuminemia, presencia de interacciones medicamentosas.
<p>Joshua L (4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 222 (28,4%) • RAM: Falla renal aguda 11,4%, injuria hepática: 5,4%, disfunción hematológica 4,2%, convulsiones 3,3%, sangrado gastrointestinal 3,3% y reacciones cutáneas 3,3%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 199 pacientes (52%) • RAM: falla renal aguda 4,7%, injuria hepática 0,34%, disfunción hematológica 3,3%, convulsiones 0,34%, sangrado gastrointestinal 0,34%, reacciones cutáneas 1,6%

<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos: antimicrobianos 27%, furosemida 6,8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos: antimicrobianos 5,5%, furosemida 10%
<p>Simón J, (5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 20% • Tipos de RAM: las tipo A 86% • Severidad: las mas relacionada fue la moderada. • Medicamentos: nitratos 26%, opiáceos 22%, benzodiazepinas 10%, insulina 7%. • RAM: hipotensión, cefalea, nauseas, vómito, epigastralgias, hipoglicemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 199 pacientes (52%) • Tipos de RAM: las tipo A fueron un 90%, las tipo B fueron un 9% • Severidad: el 50% leves, el 42% moderadas y el 8% graves. • Medicamentos: nitratos 1,36%, opiáceos 6,89%, benzodiazepinas 11,7%, insulina 0,69% • RAM: hipotensión 11,6%, vómito 2%.
<p>Salazar Domínguez (7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 58.5% • RAM: Hipocalemia 20.9%, vómito 9.6%, bradicardia 8.8%, hipotensión 8.2% y las arritmias ventriculares 7.3%. • Medicamentos: trombolíticos 25,6%, betabloqueadores 13,8% y diuréticos 11,8%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 52% • RAM: Hipocalemia 9,9%, vómito 2,05%, bradicardia 5,15%, hipotensión 11,6%, arritmias ventriculares 0,68%. • Medicamentos: trombolíticos 0%, betabloqueadores 3,44%, diuréticos 12,06%
<p>Vallejo Álvaro (8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM: 43.7%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de RAM:52%

<ul style="list-style-type: none"> • Severidad: leves 65%, moderadas 35%, y ninguna grave. • RAM: Nefrotoxicidad 38,1%, hematotoxicidad 24.7% • Medicamentos: gentamicina 20.6%, vancomicina 17.5%, amikacina 16.5%, ceftriaxona 15.5% y piperacilina tazobactam en un 13.4%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Severidad: el 50% leves, el 42% moderadas y el 8% graves • RAM: nefrotoxicidad 4,79%, hematotoxicidad 3,42%. • Medicamentos: gentamicina 0%, vancomicina 0,34%, amikacina 2,41%, ceftriaxona 0%, piperacilina tazobactam 0,69%
--	--

Nuestra investigación encontró datos muy similares a lo evidenciado en la literatura. Se demostró que el 34% de los pacientes tenían más de un episodio de RAM, esto posiblemente explicado por el gran número de medicamentos a los cuales están sometidos de manera simultánea cada paciente por diversos días, siendo la mediana de exposición de 9,2 días.

La noradrenalina y el midazolam fueron los fármacos más usados, con utilidad principalmente por su efecto vasopresor y sedante respectivamente. Debido a las condiciones de severidad de los pacientes de las UCIs es importante recalcar que la utilidad de estos productos es imprescindible para el manejo del choque y la sedación para un adecuado acople a la ventilación mecánica.

La vía de administración fue la intravenosa debido a que las condiciones propias de los pacientes en varias ocasiones obligo a la suspensión de la vía oral; además se requiere alcanzar concentraciones plasmáticas de los fármacos de manera mas rápida considerando que los medicamentos administrados por vía intravenosa tienen una biodisponibilidad del 100%.

El 57% presentaban niveles bajos de albúmina, esto explicado por la patologías de este tipo de pacientes.

Los niveles bajos de albumina, el uso de la ventilación mecánica y la presencia de interacciones medicamentosas, son factores de riesgo para la presentación de reacciones adversas en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo.

El nivel bajo de albumina es un factor que altera el transporte de los medicamentos haciendo que existan concentraciones altas de fármacos en estado libre para llegar al sitio blanco y así mismo aumente su eliminación por incremento en la filtración glomerular. De igual manera hay una disminución en el transporte de los medicamentos, en especial de aquellos que se comportan como ácidos débiles, desde el sitio de absorción hasta el sitio diana.

La presencia de interacciones medicamentosas y la ventilación mecánica también son factores relacionados debido a los cambios en las concentraciones plasmáticas de medicamentos debido al uso concomitante de inductores o inhibidores de la vía del citocromo en el proceso de metabolismo y a los cambios de presiones que llevan al aumento o disminución de la filtración y por ende la depuración del fármaco.

11. CONCLUSIONES

Los resultados arrojados en este trabajo de investigación, nos permiten concluir que se logró cumplir con todos los objetivos del mismo.

Los pacientes de la UCI tienen una gran cantidad de factores de riesgo para presentar RAMs, algunos de ellos de difícil control. Todos ellos tienen una alteración fisiopatológica importante, están polimedicados en su gran mayoría, lo cual favorece la aparición de RAMs por interacciones farmacológicas; muchos deben ser sometidos a procedimientos invasivos, algunos presentan hipoalbuminemia, insuficiencia renal o hepática, todo lo cual favorece la presentación de RAMs.

En nuestro trabajo y luego de hacer el análisis multivariado de regresión logística, hemos podido demostrar que la Hipoalbuminemia, el uso de ventilación mecánica y la Interacciones farmacológicas, son los tres factores de riesgo más importantes para desencadenar RAMs en los pacientes de nuestra cohorte.

La mayoría de RAMs presentadas por los pacientes son de tipo "A", es decir que se podrían evitar en gran medida, afortunadamente la mayoría son leves y de una imputabilidad calificada como Probable.

Recomendaciones:

El Hospital Universitario de Neiva debe cambiar el sistema de farmacovigilancia pasiva a una de farmacovigilancia intensiva.

Creación del departamento de farmacología clínica para una mayor orientación terapéutica en los pacientes críticos.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cervantes EI. Farmacovigilancia en cuidado intensivo. En: Gutierrez P, Carrillo E, editores. Guía farmacológica en la UCI adultos. México: Mc Graw Hill 2007; p. 26-27.
2. Lazarou J, Bruce H, Corey Paul N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA, 1998; 279:1200-1205.
3. Moreira R, Adriano Max, Bortoli SH. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. European Journal Clinical Pharmacology 2011; 67:625-632.
4. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. Pharmacoepidemiology drugs safe 2009; 18(7):639-645.
5. Vargas E, Simón J, Puerro M, Martin JC, González MA. Effect of Adverse Drug Reactions on Length of Stay in Intensive Care Units. Clin Drug Invest 1998; 15(4):353-360.
6. Isis B, Bermúdez C, Nallet RB, Acosta JR, Rodríguez AF. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. Revista Cubana farmacología 1999; 33(2):111-5
7. Salazar LE, Hernández JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo. Revista Cubana de medicina intensiva y emergencias 2005; (5):2-3.
8. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. Biomédica 2007; 27:66-75.
9. Marini J, Wheeler AP. Medicina crítica y cuidados intensivos. 1th ed. Tennessee: ediciones Journal, Lippincott Williams & Wilkins 2009; p. 258-266.

10. World Health Organization. International drugs monitoring: The role of the hospital. Geneva, Switzerland: World Health organization; 1966. Technical report series N°425.
11. Shiew MH, Lawrence J, Temple R. Efectos secundarios e interacciones de los fármacos. En: Waldman SA, Terzic A, editores. Farmacología y terapéutica, principios de la practica clínica. México: manual moderno. 2010; p. 265-272
12. The importance of Pharmacovigilance. World health organizations & WHO collaborating centre for international drug monitoring. 2002
13. Laporte JR, Capellá D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científico-Técnicas SA; 1993; p.95-109
14. Pedros CC, Figueras SA. Reacciones adversas a medicamentos. En: Salvá P, Moreno A, editores. Manual del residente de farmacología clínica. España: Sociedad española de farmacología clínica. 2002; p. 219-225
15. Manual de farmacovigilancia para las instituciones prestadoras de servicios de salud. Dirección seccional de salud y protección social de Antioquia. 2010.
16. Moreno M. Reacciones adversas medicamentosas: algoritmo de Naranjo y Venulet. Revista Clínica Española 1992; 191: 270-3.
17. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Organización mundial de la salud. Ginebra Octubre 2004.
18. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Organización mundial de la salud. Uppsala monitoring center. Who collaborating centre for international drugs monitoring. 2001.
19. Empey PE. Genetic predisposition to adverse drug reactions in the intensive care unit. Critical Care Medicine 2010; 38: 106-114.

20. Bustamante C. fases del desarrollo de un nuevo fármaco. En: Ardila E, Sánchez R. Estrategias de investigación en medicina clínica. Bogotá: manual moderno 2001; p. 130-134
21. Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento, salud pública. España: editorial masson-salvat. Segunda edición 1993; p. 171-193
22. Castro Betancourt D. Módulo de epidemiología. 2th ed. Neiva: editorial universidad surcolombiana. 2008; p. 107-111
23. Donald JB. Pharmacokinetics made easy. 2th ed. Australian: McGraw-Hill; 2002; p. 16-24.
24. Rivera SM, Goodman GA. Invención de fármacos e industria farmacéutica. En: Brunton L, editor. Las bases farmacológicas de la terapeutica de Goodman & Gilman. McGrawHill, 12 th ed. 2007; p. 12-22
25. Mohsen AH. Basic pharmacokinetics. 1th ed. Egypto: pharmacy education, Taylor & Francis. 2007; p. 87-97
26. Kane G, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drugs events in intensive care units: Risk factor, impact, and the role of team care. Critical care med 2010; 38: 83-89.
27. Karen B. Stockley's Drug Interactions. 1 th ed. Pharmaceutical Press 2008; p. 1-11
28. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes p450. Lancet 2002; 360: 1155-62.
29. Grant RW. Drug metabolism and variability among patients in drug response. The New England Journal of medicine 2005; 352:2211-21.
30. Ishaq L, Foster DR. Drug induced acute liver failure and gastrointestinal complications. Critical Care medicine 2010; 38: 175-184.

31. Ray K, Goya L. Enfermedades del esófago. En: Fauci A, Braunwald E, editores. Harrison principio de medicina interna. McGrawHill, 17 th ed. 2009; p. 1851-52.
32. Tony L, Yaksh S, Mark S. Opioides, analgesia y tratamiento del dolor. En: Laurence L, Lazo J, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman & Gilman. McGraw Hill, 12 th ed. 2007; 21:547-84.
33. Rang HP, Dale MM. Aparato digestivo. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, editores. Farmacología. London: Elsevier 6 th ed. 2008; p. 385-396
34. González MA, Restrepo BC. Soporte nutricional y metabólico en el paciente críticamente enfermo. En: González MA, Restrepo GM, Sanín A, editores. Paciente en estado crítico. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas. 3 th ed. 2007; p. 56-73
35. Mitchell L. Schubert. Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. Gastroenterology 2008;134:1842–1860
36. Cook D, Meade M. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. The New England Journal of Medicine march 22, 2011: 1-10.
37. Priziola JL, Smythe MA. Drug induced thrombocytopenia in critically ill patients. Critical care medicine 2010; 38: 145-152.
38. Bentley ML. Drug induce acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. Critical Care medicine 2010; 38: 169-73
39. Salmaan K, Clarence C. Allergic and hypersensitivity reactions in the intensive care unit. Critical Care medicine 2010; 38: 162-68
40. Zachariah T, Farooq B, Mccowen K. Drug induced endocrine disorders in the intensive care unit. Critical Care medicine 2010; 38: 219-27.
41. Rowden AK, Fasano CJ. Emergency management of oral hypoglycemic drug toxicity. Emergency Medicine Clinics of North America. 2007; 25:347-356.
42. Barnes BJ, Hollands J. Drug induced arrhythmias. Critical Care medicine 2010; 38: 188-95.

43. Ayus JC, Tejedor A, Caramelo C. Agua, electrolitos y equilibrio ácido básico, aprendizaje mediante casos clínicos. Bogotá: Panamericana 2007; p. 83- 139
44. Granowitz E V, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. Critical Care Clinics 2008; 24: 421-442.
45. Jason AR, Kruger P. Antibiotic resistance, what's dosig got to do with it. Critical Care medicine 2008; 36: 2433-2440.
46. Jason AR, Jeffrey L. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Critical care medicine 2009; 37: 640-647.
47. Laurence A, Roujeau JC. Dermatological ADRs. Pharmacovigilance second edition 2007; 32: 397-404.
48. Marsa F. Diccionario planeta de la lengua española usual. España: Editorial planeta 1982; p. 457
49. Caamaño MS. Administración intravenosa rápida: datos plasmáticos. En: Aguilar A, Caamaño M, editores. Biofarmacia y farmacocinética, ejercicios y problemas resueltos. España: Elsevier 2008; p. 149-226
50. Resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia.
51. Calderon OC, Orozco DJ. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria. Revista de salud pública. 2008; 10 (2): 315-321.

13. ANEXOS

ANEXO 1

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE LA SABANA
ESPECIALIZACIÓN EN FARMACOLOGIA CLÍNICA



INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS EN DOS UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO

Objetivo general: Estimar la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en los pacientes adultos hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo en un periodo de 6 meses.

- **SOCIODEMOGRAFICA**

Institución: HUN 1: _____ HUN 2: _____

Género: Masculino ___ Femenino ___ **Edad:** ___

Procedencia: Urbano _____ rural _____

- **FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE**

Diagnósticos del paciente _____

Patologías comorbidas _____

Numero de medicamentos _____

Ventilación mecánica: si _____ no _____

- **REACCION ADVERSA**

Si _____ No _____

Nombre del medicamento sospechoso _____

Grupo farmacológico _____

Nombre de la reacción adversa _____

Duración de la exposición: 0-1 días: _____ 2 - 3 días: _____ 4 - 5 días: _____ 6 - 10 días _____ 11 - 15 días _____ Mayor a 15 días _____

Vía de administración: Oral _____ Sonda nasogástrica: _____ sonda de gastrostomía: _____ Sonda avanzada: _____ Subcutánea: _____ Intramuscular: _____ Intravenosa: _____ Intraarterial: _____ Tópica: _____ Intrarectal: _____

Clasificación de la reacción adversa:

Según el mecanismo: A _____ B _____ E _____

Según se causalidad: (algoritmo de Naranjo)

1. Probada _____
2. Probable _____
3. Posible _____
4. Dudosa _____

Según su Severidad: leve _____ moderada _____ grave _____ mortal _____

• **ALTERACIONES FARMACOCINETICAS**

Albumina: Normal: _____ Bajo: _____

Nutrición: Enteral _____, Parenteral _____, Normal: _____

Daño renal: si _____ no _____, Estadio I: _____ Estadio II: _____ Estadio III: _____ Estadio IV: _____ Estadio V: _____

Daño hepático: si _____ no _____ CHILD A: _____ B _____ C: _____

Interacción con otro medicamentos: Si _____ No: _____ Nombre del medicamento _____

ANEXO 2

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

DE ACUERDO A SU MECANISMO	
TIPO A	Extensión del efecto farmacológico dependiente de la dosis y son las llamadas reacciones adversas esperadas
TIPO B	No están relacionadas con la dosis y el mecanismo que la produce es desconocido
TIPO C	Uso constante y crónico de un medicamento
TIPO D	Años después de la exposición al fármaco
TIPO E	Ocasionadas por la suspensión del medicamento de manera abrupta
TIPO F	Falla terapéutica de un medicamento

DE ACUERDO A LA CAUSALIDAD (Algoritmo de naranja)			
CRITERIOS	SI	NO	NO SABE O NO DISPONIBLE
Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0
Apareció la reacción adversa después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0
Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administro un antagonista específico?	+1	0	0
Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0

Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0
Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0
Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0
Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0
Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
<p>Probada: 9 o más puntos Probable: 5 a 8 puntos Posible: 1 a 4 puntos Dudosa: sin puntos</p>			

DE ACUERDO A SU GRAVEDAD	
LEVE	No requieren la suspensión del medicamento, no requieren ningún tipo de intervención médica y no amenazan la vida del paciente
MODERADA	Requieren de la intervención de un profesional de salud para yugular el suceso, no ponen en riesgo la vida del paciente. En ocasiones no requieren la suspensión del medicamento
GRAVE	Ponen en riesgo la vida del paciente, requieren prolongación de los días de estancia de hospitalización y el medicamento debe ser suspendido de inmediato
MORTALES	Ocasionan la muerte del paciente de manera directa o de manera indirecta al lesionar un órgano vital

ANEXO 3

LISTADO DE REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

FARMACO	REACCIONES ADVERSAS	INTERACCIONES
Acetaminofen	dolor abdominal, exantema pustuloso generalizado, Agitación, angioedema, anorexia, ansiedad, estreñimiento, Dermatitis por contacto, Diarrea, disnea, elevación de las enzimas hepáticas, encefalopatía, eritema, insuficiencia hepática y necrosis hepática, Hipertensión, hipervolemia, hipoalbuminemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, Ictericia, rash maculopapular, calambres musculares, dolor músculo-esquelético, náuseas, neutropenia, pancitopenia, edema periférico, taquicardia sinusal, trombocitopenia, Vómitos, sibilancias	Los antiácidos, barbitúricos, carbamazepina, Carbón, colestiramina, etanol, isoniazida, fenitoína, rifampicina, salicilatos, Warfarina, zidovudina
Aciclovir	Reacción local, náuseas, vomito, cefalea, artralgia, insomnio, falla renal por cristaluria, flebitis, cefalea, hipertensión, prurito, angioedema, anafilaxia, convulsiones, mioclonus, extrapiramidalismo,	Metotrexate, micofenolato
Acido folico	Reacciones de	

	hipersensibilidad	
Acido valproico	Anorexia, vómito, somnolencia, trombocitopenia, rash, alopecia, pancreatitis, falla hepática, defectos de tubo neural en embarazadas, trastornos del neurodesarrollo, malformaciones fetales	Hidroxido de aluminio, hidroxido de magnesio, aines, candesartan, ciclofosfamida, fenitoína, fluvastatina, glibenclamida, glimepirida, irbesartan, losartan, sildenafil, warfarina
Adrenalina	Ansiedad, cefalea, palpitaciones, hipertensión, fibrilación ventricular, enfermedad cerebrovascular	Antidepresivos triciclicos, otros simpaticomimeticos, betabloqueadores, fenotiazinas
Albendazol	Cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, elevación de transaminasas, efectos teratogenicos.	
Alprazolam	Somnolencia, astenia, falta de coordinación (ataxia), Deterioro cognitivo: falta de concentración y amnesia, tolerancia, depresión respiratoria, hipotensión	Hidroxido de aluminio, alcohol, antipsicoticos, anestésicos, antidepresivos opioides, clonidina, acido valproico, antihistaminicos
Amikacina	Nefrotoxica, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular, disfunción de nervio optico, neuritis periferica, hipersensibilidad	Otros aminoglucosidos, anfotericina B, vancomicina, ciclosporina, furosemida, manitol, bloqueadores neuromusculares, anestésicos
Aminofilina	Nauseas, vomito, dolor epigastrico, diarrea, irritabilidad, inquietud, insomnio, convulsiones, palpitaciones, taquicardia, extrasistoles, hipotensión, hiperglicemia, hiperuricemia,	Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, ritonavir, omeprazol, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina, isoniazida, ketoconazol, telitromicina
Amiodarona	Hipotensión, bradicardia y depresión en la contractilidad Fibrosis pulmonar,	Digoxina, warfarina, betabloqueadores, verapamilo, otros antiarritmicos

	microdepósitos corneales, disfunción hepática, trastornos tiroideos (hipo e hipertiroidismo) fotosensibilidad, náuseas Síntomas neuromusculares	
Amlodipino	Hipotensión, cefalea, edema maleolar,	Otros antihipertensivos
Ampicilina sulbactam	Hipersensibilidad, rash, prurito, náuseas, vómito, diarrea, edema angioneurótico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artalgias, nefritis intersticial, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia,	Cloranfenicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas
Anfotericina B	Fiebre y escalofrío, Anafilaxia, Taquipnea, estridor, hipotensión, Hiperazohemia (dosis acumulada 3-4g), Acidosis tubular renal, Hipocalcemia, hipomagnesemia, Anemia normocítica hipocromica, Trombocitopenia, leucopenia leve, Raras (cefalalgia, náuseas, vómito, pérdida de peso, flebitis).	Esteroides (empeora la hipocalcemia), digoxina.
AINES	Anorexia, Náuseas, Dispepsia, Diarrea, Dolor abdominal, Inducción de úlceras gástricas, sangrado digestivo, anemia aplásica, crisis de broncoespasmo, reacción de hipersensibilidad, hipertensión, falla renal,	Anticoagulantes, sulfonilureas, corticoides. Disminuyen la actividad de los antihipertensivos.

	agranulocitosis, ductus arterioso, prolongar el trabajo de parto, vertigo, confusión, psicosis.	
Atropina	Xerostomia, visión borrosa, fotofobia, anhidrosis, taquicardia, constipación, retención urinaria, urticaria, confusión, excitación, disfagia, sed, hipertermia, amnesia, desorientación, alucinaciones,	Fenotiácidas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos.
Biperideno	Xerostomia, visión borrosa, fotofobia, anhidrosis, taquicardia, constipación, retención urinaria, urticaria, confusión, excitación, disfagia, sed, hipertermia, amnesia, desorientación, alucinaciones,	Fenotiácidas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos.
Bromuro de hioscina	Igual que la atropina	Igual que la atropina
Bromuro de ipratropio	Igual que la atropina	Igual que la atropina
Captopril	Hipotensión, Tos, Hepatotoxicidad, Hipercalemia, Insuficiencia Renal Aguda, Efectos fetopáticos, Angioedema, Disgeusia, Exantema cutáneo, Glucosuria.	Antiácidos, diuréticos, AINES
Carbamazepina	Ataxia, náuseas, hepatotoxicidad y letargia Rash leve generalizado, prurito y diarrea	Fenobarbital, Fenitoína y Valproato pueden aumentar su metabolismo. Reduce el efecto del haloperidol. La eritromicina puede inhibir su metabolismo
Carbonato de calcio	Hipercalcemia, hipercalcúria, molestias gastrointestinales, cálculos urinarios.	Quinolonas, fenitoína (las que la)
Caspofungina	Fiebre, cefalea, náuseas, flebitis, elevación de	Ciclosporina A, rifampicina,

	enzimas hepaticas, rash cutaneo, anemia, leucopenia, hemolisis, trombocitopenia, hipocalemia, vómito, teratogenicidad visceral y esqueletica.	carbamazepina, fenitoina, nevirapinaa, efavirenz,
Cefazolina	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artarlgias, nefritis interticial, anemia hemolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia,	Aminoglucosidos, furocemida, anfotericina B
Cefepime	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artarlgias, nefritis interticial, anemia hemolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia,	Aminoglucosidos, furocemida, anfotericina B
Ceftriaxona	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artarlgias, nefritis interticial, anemia hemolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia,	Aminoglucosidos, furocemida, anfotericina B
Ciprofloxacina	Nauseas, vomito, molestias abdominales, Diarrea, Cefalalgia,	Teofilina, AINES, sucralfate, hidroxido de aluminio, warfarina,

	mareos, Delirium, convulsiones, Leucopenia, eosinofilia, Elevación leve de transaminasas, Prolongación del QTc	antidepresivos triciclicos.
Claritromicina	Estimulo de la motilidad intestinal, Fiebre, Eosinofilia, Erupciones cutáneas, Hepatitis colestasica, arritmias, prolongación del qt, Taquicardia Ventricular, hipoacusia transitoria	Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina, estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, acido valproico, fenitoina, fenobarbital.
Clindamicina	Colitis pseudomembranosa , Erupciones cutáneas, Síndrome de stevens-Johnson, Trombocitopenia, Granulocitopenia, Incremento de las transaminasas	Aminoglicosidos, metronidazol, ceftazidima.
Clonidina	Sedación, mareo, cefalea, fatiga, debilidad, depresión, pesadillas, delirio, boca seca, estreñimiento, vomito, retención hidrica, bradicardia, temblor diaforesis	Betabloqueadores, verapamilo, antiarritmicos, diltiazem, digoxina
Clopidogrel	Nauseas, vómito, diarrea Neutropenia y púrpura trombocitopénica, Hemorragias, trombocitopenia	Atorvastatina, lovastatina, Simvastatina, Omeprazol, cilostazol
Dalteparina	Hemorragia, hematoma, fiebre, nausea, edema, reacción alergica en piel, necrosis en el sitio de inyección, trombocitopenia, incremento en las transaminasas	Warfarina, tromboliticos, AINES
Diazepam	Somnolencia, astenia,	Hidroxido de aluminio,

	falta de coordinación (ataxia), Deterioro cognitivo: falta de concentración y amnesia, tolerancia, depresión respiratoria, hipotensión	alcohol, antipsicoticos, anestésicos, antidepresivos opioides, clonidina, ácido valproico, antihistaminicos
Digoxina	Dolor tipo cólico, anorexia, vómito, visión borrosa, alteración en la percepción de colores, somnolencia, vértigo, desorientación, psicosis, convulsiones, arritmias, bradicardia, trastornos de repolarización, extrasístoles auriculares y ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, hipocalcemia, hipomagnesemia (combinación con diuréticos)	Verapamilo, diltiazem, betabloqueadores, antiarrítmicos, antiácidos, metoclopramida, diuréticos tiazídicos y de asa, magnesio, macrólidos, omeprazol, tetraciclinas, glucocorticoides,
Dobutamina	Náuseas, dolor anginoso, latidos ectópicos, taquicardia, hipotensión.	Igual que la dopamina
Dopamina	Disnea, vómito, palpitaciones, angina, extrasístoles, taquicardia, hipotensión, hipertensión, arritmias ventriculares.	Betabloqueadores, anestésicos halogenados, haloperidol, IMAO
Doripenem	Hipersensibilidad, rash, prurito, náuseas, vómito, diarrea, edema angioneurótico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artralgias, nefritis intersticial, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	Cloranfemicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas, IECAS, espironolactona, heparina, warfarina, trombolíticos, AINES
Doxiciclina	Irritación gástrica, fotosensibilidad, Hepatotoxicidad, Empeorar la uremia,	Hierro, calcio, magnesio, penicilinas, aminoglucosidos, warfarina, isoniazida,

	Pigmentación alterada de los dientes, Depresión del crecimiento óseo. hipertensión endocraneana, reacciones de hipersensibilidad, pigmentar la piel color marrón, tromboflebitis, leucocitosis, linfocitosis, granulaciones toxicas en los granulocitos, purpura trombocitopenica	cloranfenicol, sulfas, fenitoína, fenotiacidas.
Efavirenz	Erupción cutanea, agitación, amnesia, confusión, vertigo, insomnio, somnolencia, fatiga, depresión, reacción maniaca y paranoide, elevación de las transaminasas, dislipidemia.	Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina, estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, acido valproico, fenitoína, fenobarbital.
Enalapril	Hipotensión, Tos, Hepatotoxicidad, Hipercalemia, Insuficiencia Renal Aguda, Efectos fetopaticos, Angioedema, Disgeusia, Exantema cutaneo, Glucosuria	Antiácidos, diuréticos, AINES
Enoxaparina	Hemorragia, hematoma, fiebre, náusea, edema, reacción alérgica en piel, necrosis en el sitio de inyección, trombocitopenia, incremento en las transaminasas	Warfarina, trombolíticos, AINES
Ertapenem	Hipersensibilidad, rash, prurito, náuseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artalgias,	Cloranfemicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas, IECAS, espironolactona, heparina, warfarina, trombolíticos, AINES

	nefritis intersticial, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	
Espironolactona	Cefalea, confusión, somnolencia, úlceras gastrointestinales, sangrado, hipercalemia, trastornos menstruales, ginecomastia, disfunción testicular	IECAS, AINES
Fenitoina	Nauseas, sedación, temblor y nistagmus, incoordinación motora y disturbios en la marcha, síndrome extrapiramidal, hipotensión o defectos en la conducción cardíaca.	La Isoniazida inhibe su metabolismo Sulfonamidas, benzodiazepinas y anticoagulantes aumentan sus niveles sanguíneos.
Fenobarbital	Sedación, nistagmos y ataxia, irritabilidad e hiperactividad en niños y confusión en ancianos.	warfarina, digoxina, esteroides, quinidina, antidepresivos, doxiciclina, rifampicina, Fenitoina y ácido valproico
Fenoterol	Taquicardia, extrasístoles, cefalea, vertigo, palpitaciones, insomnio, calambres, hipocalcemia, hiperglicemia	Betabloqueadores, simpaticomiméticos, bloqueadores adrenergicos
Fentanil	Somnolencia, letargia, náuseas, vómito, depresión respiratoria, hipotensión, euforia, disforia, sedación, estreñimiento, retención urinaria, aumento de amilasas y lipasas, prurito, enrojecimiento de la piel, broncoespasmo, dependencia física	hidroxicina, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, anticolinérgicos, barbitúricos, benzodiazepinas, anestésicos generales, IMAO
Fluconazol	Nauseas, vómito, dolor abdominal y diarrea, Cefalalgia, Eritema cutáneo, Alopecia reversible, Falla hepática	Omeprazol, ranitidina, sucralfate, hidróxido de aluminio, Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina,

	, Teratogenicidad SSJ	estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, acido valproico, fenitoina, fenobarbital
Furosemida	Hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocloremia, shock, falla renal prerenal, hiperuricemia, gota, ototoxicidad, dolor muscular, calambres, dermatitis alergica, nauseas, vomito, leucopenia, trombocitopenia, aborto, teratogenicidad.	Aminoglucosidos, anfotericina B, AINES, vancomicina, digoxina, esteroides,
Gentamicina	Nefrotoxica, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular, disfunción de nervio optico, neuritis periferica, hipersensibilidad	Otros aminoglucosidos, anfotericina B, vancomicina, ciclosporina, furosemida, manitol, bloqueadores neuromusculares, anestésicos
Hidrocortizona	Exacerbación de enfermedad primaria, Fiebre, mialgias, artralgias, malestar general, seudotumor cerebri, Alteración equilibrio líquidos y electrolitos, Hiperglicemia, Inhibición de respuesta inmune, ulceras gastricas, Miopatia, Cambios conductuales, Cataratas, Osteoporosis	Diureticos, hidroxido de aluminio, omeprazol, ranitidina, barbituricos, fenitoina, rifampicina, AINES.
Hidroclorotiazida	Hipocalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, alaclosis hipocloremica, hiponatremia,	Digoxina, quinidina, esteroides

	empeoramiento de una falla renal preexistente, disfunción sexual, efectos neonatales como ictericia, bajo peso al nacer, trombocitopenia, parto pretermino.	
Heparina	Sangrado, Trombocitopenia, Anomalías en la función hepática, Osteopenia, hipercalemia, necrosis de la piel, hipersensibilidad, eritema, hiperpotasemia, hiperlipidemia de rebote.	AINES, trombolíticos, warfarina
Imipenem	Hipersensibilidad, rash, prurito, náuseas, vómito, diarrea, edema angioneurótico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artalgias, nefritis intersticial, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	Igual que doripenem
Indinavir	Hiperbilirrubinemia, incremento de las transaminasas, cálculos renales, cristaluria, nefrolitiasis	Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina, estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, ácido valproico, fenitoína, fenobarbital
Insulina	Hipoglicemia, ambliopía insulínica, edemas pasajeros, lipodistrofia, reacción de hipersensibilidad, lipoatrofia	Betabloqueadores, AINES, etanol, calcio, teofilina, litio, corticoides, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, diuréticos, antipsicóticos atípicos, inhibidores de la proteasa, agonistas alfa 2, bloqueadores de canales de calcio,

		antihistaminicos H2.
Isordil	Igual que la nitroglicerina	
Labetalol	Igual que el metoprolol	
Lamivudina	Nauseas, cefalea, neutropenia, neuropatia periferica, pancreatitis, acidosis laticica	No interacciones importantes
Levotiroxina	Hipertiroidismo, diarrea	Warfarina, colestiramina, sucralfate, antiacidos, calcio, sulfato ferroso, fenitoina, AINES, salicilatos, diazepam, furosemida, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina
Linezolid	Cefalea, Eritema, Mielosupresión con anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia. Crisis HTA o palpitaciones. Neuropatía periférica y ópticareversible	IMAO, beta y alfa adrenergicos, serotoninergicos, antidepresivos triciclicos
Losartan	Igual que el enalapril	Igual que el enalapril
Levodopa/carvidopa	Confusión, alucinaciones, depresión, hipomania, anorexia, vomito, hipotensión ortostatica, arritmias, síndrome neuroleptico maligno.	IMAO
Levosimendan	Cefalea, hipotensión, extrasistoles, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, palpitaciones	No conocidas
Lidocaina	Bloqueo auriculo ventricular, depresión miocardica, hipoacusia, somnolencia, desorientación, confusión, ansiedad, desorientación, agitación, disartria, nistagmo, convulsiones	Antiarrítmicos, fenitoína
Lovastatina	Hepatotoxicidad, miopatia.	Gemfibrosilo, Amiodarona,

		Ciclosporina, Inhibidores de proteasa, digoxina, Macrolidos, Fenilpiperacinas, Warfarina, Azoles.
Manitol	Convulsión, cefalea, mareos, tromboflebitis, hipo/hipertensión, congestión pulmonar, nauseas, vomito, diarrea, deshidratación, hipertermia, escalofrios, hiponatremia	No conocidos
Meperidina	Somnolencia, letargia, nauseas, vomito, depresión respiratoria, hipotensión, euforia, disforia, sedación, estreñimiento, retención urinaria, aumento de amilasas y lipasas, prurito, enrojecimiento de la piel, broncoespasmo, dependencia fisica	hidroxicina, antidepresivos triciclicos, haloperidol, anticolinergicos, barbituricos, benzodiazepinas, anestésicos generales, IMAO
Meropenem	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artalgias, nefritis intersticial, anemia hemolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	Cloranfemicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas, IECAS, espirolactona, heparina, warfarina, tromboliticos, AINES
Metilprednisolona	Igual que la hidrocortizona	Igual que la hidrocortizona
Metoclopramida	Somnolencia mareo, fatiga ansiedad, extrapiramidalismo, distonias agudas, costipación irritabilidad, agranulocitosis, taquicardia, galactorrea, ginecomastia, diarrea,	Cimetidina, digoxina, AINES, diazepam, antipsicoticos (potencia sus efectos), bromocriptina, levodopa.

	agitación, sensación de panico.	
Metoprolol	Bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo, hiperglicemia, empeora falla cardiaca aguda, hipertrigliceridemia, hipotensión alucinaciones, impotencia	Antiarrítmicos, digoxina, verapamilo y otros hipotensores.
Midazolam	Somnolencia, astenia, falta de coordinación (ataxia), Deterioro cognitivo: falta de concentración y amnesia, tolerancia, depresión respiratoria, hipotensión	Hidroxido de aluminio, alcohol, antipsicóticos, anestésicos, antidepresivos opioides, clonidina, ácido valproico, antihistamínicos
Morfina	Somnolencia, letargia, náuseas, vómito, depresión respiratoria, hipotensión, euforia, disforia, sedación, estreñimiento, retención urinaria, aumento de amilasas y lipasas, prurito, enrojecimiento de la piel, broncoespasmo, dependencia física	hidroxicina, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, anticolinérgicos, barbitúricos, benzodiazepinas, anestésicos generales, IMAO
Moxifloxacina	Igual que la ciprofloxacina	Igual que la ciprofloxacina
N acetil cisteína	Taquicardia, hipotensión, broncoespasmo, angioedema, náuseas, vómito, prurito, edema y eritema en piel.	
Nifedipino	Igual que el amlodipino, mas bradicardia, bloqueo av	Igual que el amlodipino
Nimodipino	Igual que el amlodipino, mas bradicardia, bloqueo av	Igual que el amlodipino
Nitazoxamida	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, flatulencia, aumento del apetito, menos frecuentemente: malestar, fiebre, prurito, mareos, elevación de las	Warfarina

	enzimas hepáticas.	
Nitroglicerina	Cefalea, tinitus, debilidad, hipotensión, taquicardia, nauseas, vomito, vasodilatación cutanea	Otros antihipertensivos
Noradrenalina	Igual que la adrenalina	Igual que la adrenalina
Omeprazol	Nauseas, diarrea, costipación, cefalea, parestesia, rash, mialgia, artralgia, crisis de gota, ematuria, puiuria, eosinofilia, fiebre	Warfarina, ciclosporina, ketoconazol, amitrptilina, clomipramina, diazepam, imipramina, fenitoína, haloperidol, olanzapina, teofilina.
Ondasetron	Diarrea, ceflaea, dolor abdominal, boca seca, parestesia, agitación, mareos, fatiga, escalofrios, fiebre, reacción de hipersensibilidad, arritmias, palpitaciones, bradicardia, broncoespasmo, dolor toraccico, edema, hematuria, oliguria, retención urinaria, pancreatitis.	Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina, estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, acido valproico, fenitoina, fenobarbital
Penicilina cristalina	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artarlgias, nefritis interticial, anemia hemolitica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	Cloranfenicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas
Piperacilina tazobactam	Hipersensibilidad, rash, prurito, nauseas, vómito, diarrea, edema angioneurotico, taquicardia, disnea, cianosis, estridor, hipotensión, falla circulatoria, artarlgias,	Cloranfemicol, eritromicina, sulfas, tetraciclinas, IECAS, espironolactona, heparina, warfarina, tromboliticos, AINES

	nefritis intersticial, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia	
Polimixina B	Hipersensibilidad, Debilidad muscular , Apnea, Neurológicas: parestesias, vértigo, dificultad para el habla	No encontrado
Prazocin	Hipotensión postural, síncope, vértigo, cefalea, astenia, somnolencia, náuseas, síndrome de iris flotante, depresión, incontinencia urinaria.	Alcohol, diuréticos, antihipertensivos.
Prednisolona	Exacerbación de enfermedad primaria, Fiebre, mialgias, artralgias, malestar general, pseudotumor cerebral, Alteración equilibrio líquidos y electrolitos, Hiperglicemia, Inhibición de respuesta inmune, úlceras gástricas, Miopatía, Cambios conductuales, Cataratas, Osteoporosis	Diuréticos, hidróxido de aluminio, omeprazol, ranitidina, barbitúricos, fenitoína, rifampicina, AINES.
Ranitidina	Cefalea, confusión, mareo, sedación, mialgia, dolor abdominal, diarrea, constipación, elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia, bradicardia, bloqueo AV	Ketoconazol, Bloqueadores de canales de calcio, eritromicina, azitromicina, estatinas, ciclosporina, esteroides, benzodiazepinas, amiodarona, warfarina, IECAS, ARAII, ácido valproico, fenitoína, fenobarbital
Roncuronio	Debilidad muscular, falla respiratoria, apnea	Antihistamínicos, aminoglucosidos, tetraciclinas, otros relajantes musculares, lincosamina, clindamicina, anestésicos locales, antiarrítmicos,

		bloqueadores de canales de calcio.
Salbutamol	Taquicardia, extrasistoles, cefalea, vertigo, palpitaciones, insomnio, calambres, hipocalemia, hiperglicemia	Betabloqueadores, simpaticomimeticos, bloqueadores adrenergicos
Succinil colina	Bradycardia, hipotensión, apnea, sibilancias, hiperemia facial, incremento de la presión intraocular, hipertermia maligna, fasciculaciones, dolor muscular	Anfotericina, tiazidas,
Sulfato de magnesio	Trastornos de la conducción cardiaca	No conocidos
Teofilina	Igual que la aminofilina	Igual que la aminofilina
Terbutalina	Igual que el salbutamol	Igual que el salbutamol
Tigeciclina	Igual a la doxiciclina	Igual a la doxiciclina
Tramadol	Vomito, Igual que el fentanil pero en menor proporción	Igual que el fentanil
Trimetropin sulfametoaxol	Hipersensibilidad, Cristaluria, Anemia hemolitica aguda, Agranulosis, Anemia aplásica	Fenitoína, warfarina, sulfonilureas.
Vancomicina	Reacciones anafiláctica, erupción cutanea (síndrome del hombre rojo), Nefritis intersticial, Hipoacusia, Vértigo, mareos y acufenos, muy raramente, Neutropenia reversible, Náuseas, escalofríos, exantemas, dermatitis exfoliativa.	Aminoglicosidos, AINES, anfotericina B,
Vasopresina	Reducción del gasto cardiaco, disminución de la frecuencia cardiaca, dolor anginoso, contracción del musculo liso uterino.	Litio, AINES, carbamazepina, clorpromacina,
Vencuronio	Debilidad muscular, falla respiratoria, apnea	Antihistaminicos, aminoglicosidos,

		tetraciclinas, otros relajantes musculares, lincosamina, clindamicina, anestésicos locales, antiaritmicos, bloqueadores de canales de calcio.
Verapamilo	Igual que el amlodipino, mas bradicardia, bloqueo av	Igual que el amlodipino
Warfarina	Hemorragia, Defectos congénitos: hipoplasia nasal, anomalías del SNC; Calcificaciones epifisarias, Aborto, Necrosis de la piel	Amiodarona, antimicóticos tipo azoles, cimetidina, clopidogrel, clotrimazol, fluoxetina, isoniazida, disulfiram, metronidazol, zafirlukast, tolcapone, Barbitúricos, Carbamazepina, Rifampicina, ASA, ácido valproico, colestiramina
Zidovudina	Cefalea, náuseas, insomnio, insomnio, parestesias, depresión, erupciones, mialgias, miositis, anemia, granulocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, vómito, decoloración de las uñas, acidosis láctica, efecto adipogénico, SS	Acetaminofen, AINES, ganciclovir, estavudina.

No	VARIABLES	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
1	NOMBRE DEL POSTGRADO	Especialización en farmacología clínica
2	TÍTULO DEL PROYECTO	Incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo
3	AUTOR (es)	Caviedes Pérez Giovanni, Bustamante Rojas Carlos, Rincón Carlos
4	AÑO Y MES	2012, Agosto
5	NOMBRE DEL ASESOR (a)	Bustamante Rojas Carlos, Rincón Carlos
6	DESCRIPCIÓN O ABSTRACT	Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud pública, disminuye la calidad de vida, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la morbi-mortalidad y elevan el costo. Se estimó la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes adultos de dos unidades de cuidado intensivo, realizando un seguimiento en un periodo de 6 meses. De un total de 381 pacientes se evidenció una incidencia de reacciones adversas en un 52%, siendo la taquicardia la más relacionada, la noradrenalina el medicamento más implicado. Las reacciones tipo A, probables y leves fueron las que más se encontraron. La ventilación mecánica la presencia de interacciones medicamentosas y la hipoalbuminemia fueron los posibles factores de riesgo asociados. Abstract: The adverse reactions to medicines constitute a problem of public health, it diminishes the quality of life, prolongs the stay he would hospitalize, it increases the morbi-mortality and they raise the cost. There was estimated the incidenta medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo. Revista Cubana de medicina intensiva y emergencias 2005; (5):2-3. 8. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. Biomédica 2007; 27:66-75. 9. Marini J, Wheeler AP. Medicina crítica y cuidados intensivos. 1th ed. Tennessee: ediciones Journal, Lippincott Williams & Wilkins 2009; p. 258-266. 10. World Health Organization. International drugs monitoring: The role of th
7	PALABRAS CLAVE	reacción adversa, medicamentos, interacciones, paciente crítico, farmacovigilancia
8	SECTOR ECONÓMICO AL QUE PERTENECE EL PROYECTO	Salud
9	TIPO DE ESTUDIO	Trabajo descriptivo
10	OBJETIVO GENERAL	Estimar la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en los pacientes adultos hospitalizados en dos unidades de cuidado intensivo en un periodo de 6 meses
11	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes que presentan RAM en la UCI. 2. Establecer la incidencia, severidad y los factores de riesgo asociados a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que presentan pacientes adultos hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo (UCI). 3. Establecer los medicamentos y los grupos terapéuticos que más se relacionan con producción de RAM en las unidades de cuidado intensivo de pacientes adultos. 4. Clasificar los tipos de RAM que más frecuentemente se presenta en las UCI adulto de acuerdo a su mecanismo, y causalidad. 5. Identificar las posibles interacciones de medicamentos de alta significancia clínica en los pacientes que presentan reacciones adversas en las unidades de cuidado intensivo adulto.
12	RESUMEN GENERAL	Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud pública, disminuye la calidad de vida, prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la morbi-mortalidad y elevan el costo. Objetivo: Se estimó la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en los pacientes adultos de dos unidades de cuidado intensivo. Metodología: Cohorte prospectiva a 6 meses siguiendo un modelo de farmacovigilancia intensiva. Resultados: De un total de 381 pacientes se evidenció una incidencia de reacciones adversas en un 52%, siendo la taquicardia la más relacionada, la noradrenalina y el midazolam los medicamentos más implicados. Las reacciones tipo A, probables y leves fueron las que más se encontraron. La ventilación mecánica la presencia de interacciones medicamentosas y la hipoalbuminemia fueron los posibles factores de riesgo asociados. La sobredosificación fue la interacción medicamentosa que más se relaciono. Conclusiones: En pacientes críticos las reacciones adversas tienen una incidencia alta, siendo las relacionadas con la dosis las más frecuentes. Las condiciones propias del paciente favorece la presencia de reacciones adversas a medicamentos.
13	CONCLUSIONES	Los resultados arrojados en este trabajo de investigación, nos permiten concluir que se logró cumplir con todos los objetivos del mismo. Los pacientes de la UCI tienen una gran cantidad de factores de riesgo para presentar RAMs, algunos de ellos de difícil control. Todos ellos tienen una alteración fisiopatológica importante, están polimedrados en su gran mayoría, lo cual favorece la aparición de RAMs por interacciones farmacológicas; muchos deben ser sometidos a procedimientos invasivos, algunos presentan hipoalbuminemia, insuficiencia renal o hepática, todo lo cual favorece la presentación de RAMs. En nuestro trabajo y luego de hacer el análisis multivariado de regresión logística, hemos podido demostrar que la Hipoalbuminemia, el uso de ventilación mecánica y la Interacciones farmacológicas, son los tres factores de riesgo más importantes para desencadenar RAMs en los pacientes de nuestra cohorte. La mayoría de RAMs presentadas por los pacientes son de tipo "A", es decir que se podrían evitar en gran medida, afortunadamente la mayoría son leves y de una imputabilidad calificada como Probable.

1. Cervantes EI. Farmacovigilancia en cuidado intensivo. En: Gutierrez P, Carrillo E, editores. Guía farmacológica en la UCI adultos. Mexico: Mc Graw Hill 2007; p. 26-27.
2. Lazarou J, Bruce H, Corey Paul N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA, 1998; 279:1200-1205.
3. Moreira R, Adriano Max, Bortoli SH. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. European Journal Clinical Pharmacology 2011; 67:625-632.
4. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. Pharmacoepidemiology drugs safe 2009; 18(7):639-645.
5. Vargas E, Simón J, Puerro M, Martin JC, González MA. Effect of Adverse Drug Reactions on Length of Stay in Intensive Care Units. Clin Drug Invest 1998; 15(4):353-360.
6. Isis B, Bermúdez C, Naillet RB, Acosta JR, Rodríguez AF. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. Revista Cubana farmacología 1999; 33(2):111-5.
7. Salazar LE, Hernández JD. Reacciones adversas de las relacionadas con la dosis las mas frecuentes. Las condiciones propias del paciente favorece la presencia de reacciones adversas a medicamentos.
8. Lejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. Biomédica 2007; 27:66-75.
9. Marini J, Wheeler AP. Medicina crítica y cuidados intensivos. 1th ed. Tennessee: ediciones Journal, Lippincott Williams & Wilkins 2009; p. 258-266.
10. World Health Organization. International drugs monitoring: The role of the hospital. Geneva, Switzerland: World Health organization; 1966. Technical report series N°425.
11. Shiew MH, Lawrence J, Temple R. Efectos secundarios e interacciones de los fármacos. En: Waldman SA, Terzic A, editores. Farmacología y terapéutica, principios de la practica clínica. México: manual moderno. 2010; p. 265-272.
12. The importance of Pharmacovigilance. World health organizations & WHO collaborating centre for international drug monitoring. 2002.
13. Laporte JR, Capellá D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científico-Técnicas SA; 1993; p.95-109.
14. Pedros CC, Figueras SA. Reacciones adversas a medicamentos. En: Salvá P, Moreno A, editores. Manual del residente de farmacología clínica. España: Sociedad española de farmacología clínica. 2002; p. 219-225.
15. Manual de farmacovigilancia para las instituciones prestadoras de servicios de salud. Dirección seccional de salud y protección social de Antioquia. 2010.
16. Moreno M. Reacciones adversas medicamentosas: algoritmo de Naranjo y Venulet. Revista Clínica Española 1992; 191: 270-3.
17. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Organización mundial de la salud. Ginebra Octubre 2004.
18. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Organización mundial de la salud. Uppsala monitoring center. Who collaborating centre for international drugs monitoring. 2001.
19. Empey PE. Genetic predisposition to adverse drug reactions in the intensive care unit. Critical Care Medicine 2010; 38: 106-114.
20. Bustamante C. fases del desarrollo de un nuevo fármaco. En: Ardila E, Sánchez R. Estrategias de investigación en medicina clínica. Bogota: manual moderno 2001; p. 130-134.
21. Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento, salud pública. España: editorial masson-salvat. Segunda edición 1993; p. 171-193.
22. Castro Betancourt D. Módulo de epidemiología. 2th ed. Neiva: editorial universidad surcolombiana. 2008; p. 107-111.
23. Donald JB. Pharmacokinetics made easy. 2th ed. Australian: McGraw-Hill; 2002; p. 16-24.
24. Rivera SM, Goodman GA. Invencción de fármacos e industria farmacéutica. En: Brunton L, editor. Las bases farmacológicas de la terapeutica de Goodman & Gilman. McGrawHill, 12 th ed. 2007; p.