

❖ ORIGINAL

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Incidence of negative clinical results associated with the use of tracing/signaling drugs in hospitalized patients, Medellín-Colombia.

Molina O¹, Amariles P², Angulo N³.

¹Química Farmacéutica, MsC. Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica, Profesora Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

²Químico Farmacéutico, PhD en Farmacología. Coordinador del Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Profesor Titular Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

³Médica, Toxicóloga. Coordinadora Toxicología Clínica IPS Universitaria. Medellín, Colombia. Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

269

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia de resultados clínicos negativos–RNM en pacientes hospitalizados con prescripción de medicamentos trazadores/señaladores durante su estancia hospitalaria.

Método: Diseño: Estudio de cohorte abierta. Ámbito: Institución de Salud de alta complejidad -Medellín. Periodo: noviembre 2013–noviembre 2015. Muestra: Grupos (expuestos y no expuestos) se clasificaron como pacientes con uno o más medicamentos trazadores y sin ellos, en una relación 1 (expuestos): 2 (no expuestos);

Fecha de recepción 24/03//2018 **Fecha de aceptación** 23/07/2018

Correspondencia: Olga Molina

Correo electrónico: olga.molina@udea.edu.co

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

ambos grupos se parearon por variables socio-demográficas y clínicas; edad con una diferencia no mayor a +/-5 años, sexo, diagnóstico principal y comorbilidades principalmente. Variables: número de medicamentos trazadores; mediante seguimiento farmacoterapéutico - SFT se identificaron problemas de necesidad, efectividad y seguridad asociados a los medicamentos.

Resultados: Se incluyeron 324 pacientes, 108 (33,3%) expuestos y 216 (66,7%) no expuestos. La edad media fue 52 años (DE 25,7), 198 (61%) hombres. El 31,2% (101) de los pacientes presentó algún tipo de RNM. En los expuestos, la incidencia de RNM fue 43,5% (47 pacientes) y en los no expuestos la frecuencia de RNM fue 25% (54 pacientes). Se observó mayor incidencia de RNM en pacientes con 2 a 3 medicamentos (49,1%). El riesgo asociado a la exposición al factor de riesgo (RR) fue 1,74 (IC95%:1,27–2,39) (P=0,001).

Conclusiones: El riesgo relativo (RR) obtenido fue 1,74 (IC95%:1,27–2,39) (P=0,001), indicando que la utilización de medicamentos trazadores/señaladores se asocia a la presentación de RNM. Por tanto, esta estrategia se podría utilizar para la identificación, priorización y selección de pacientes en los programas de farmacoseguridad.

Palabras Clave: *Medicamentos Trazadores; Resultados Negativos a la Medicación – RNM; Seguimiento Farmacoterapéutico; Farmacovigilancia.*

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of negative clinical results – MNR in hospitalized patients with prescription of tracer/marker drugs during their hospital stay.

Method: Design: open cohort study. Scope: high complexity Health Institution – Medellin. Period: November 2013 – November 2015. Sample: groups (exposed and unexposed) were classified as patients with one or more tracer drugs and without

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

them, in a ratio 1 (exposed): 2 (not exposed); both groups were matched by socio-demographic and clinical variables. The main ones were: age with a difference no greater than +/- 5 years, sex, main diagnosis and comorbidities. Variables: number of tracer drugs; Pharmacotherapeutic follow-up – SFT identified problems of need, effectiveness and safety associated with drugs.

Results: We included 324 patients, 108 exposed (33.3%) and 216 unexposed (66.7%). The average age was 52 years (SD: 25.7), 198 (61%) patients were male. 31.2% (101) patients had some type of Medication Negative Results. In those exposed, the incidence of MNR was 43.5% (47 patients) and in the no exposed the frequency of MNR was 25% (54 patients). A higher incidence of MNR was observed in patients with 2 or 3 medications (49.1%). The risk associated with the risk factor (RR) was 1.74 (CI 95% 1.27 - 2.39) (P = 0.001).

Conclusions: The relative risk (RR) obtained was 1.74 (95% CI, 1.27-2.39) (P = 0.001), which indicates that the use of tracer / marker drugs is associated with the presentation of MNR. Therefore, this strategy could be used to identify and prioritize the selection of patients who must enter the pharmacy safety programs.

Keywords: *Drug Monitoring; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Patient Medication Knowledge; Pharmacovigilance.*

INTRODUCCIÓN

Un medicamento trazador/señalador corresponde a un fármaco con probabilidad alta de identificar/señalar a pacientes que están en riesgo de presentar o están presentando resultados negativos asociados a la medicación (RNM)¹, bien sea porque los mismos causan reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves/moderadas con una frecuencia igual o superior al 10%, son utilizados para tratar RAM de otros

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

medicamentos (antídotos)² o han sido incluidos en listados de medicamentos de alto riesgo o alta alerta^{3,4,5}. Su utilidad en los programas de Farmacoseguridad (farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico) radica en permitir la priorización e inclusión de pacientes a sus programas^{6,7,8}.

Por su parte, los RNM, incluyendo las RAM, se asocian con aumento de ingresos, estancia hospitalaria y gastos en salud⁹. En este contexto, se estima que las RAM generan entre el 0,9 al 3,9% de las consultas de urgencias y un 5% de los ingresos hospitalarios. De forma global, un 15% de los pacientes, en tratamiento farmacológico, presentan alguna iatrogenia medicamentosa. Adicionalmente, entre el 0,2% al 2,5% de enfermos hospitalizados fallecen por RNM¹⁰. Por ello, la necesidad de estructurar programas que contribuyan a disminuir el efecto perjudicial de los RNM^{6,7,8}.

En el logro de esta finalidad, la Farmacoseguridad (seguridad del paciente en lo relacionado con los medicamentos), busca limitar la ocurrencia de lesiones innecesarias asociadas a la utilización de medicamentos, durante el proceso de atención en salud de los pacientes¹. Sin embargo, las limitaciones de talento humano y recursos económicos en los sistemas de salud ha llevado a seleccionar los pacientes con un mayor riesgo de presentar RNM y, por tanto, con mayor beneficio de un seguimiento y valoración continua de los resultados de salud alcanzados.

Por su parte, otros estudios han identificado la necesidad de definir un listado de medicamentos "trazadores" para facilitar la elección de pacientes candidatos del seguimiento farmacoterapéutico (SFT), a través de información objetiva en la inclusión de moléculas a los listados actuales de medicamentos trazadores¹¹.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

En este sentido, el objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de resultados clínicos negativos–RNM en pacientes hospitalizados con prescripción de medicamentos trazadores/señaladores durante su estancia hospitalaria en una institución de salud de complejidad alta, en Medellín-Colombia. Para ello, los medicamentos trazadores se definieron de un listado establecido en el artículo “Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de seguimiento farmacoterapéutico o de farmacoseguridad”⁵. Con el fin de aportar evidencias científicas que respalden sus resultados y finalmente la posibilidad de recomendarlos como estrategia de priorización de pacientes a los programas de farmacoseguridad.

MÉTODO

Diseño del estudio: se realizó un estudio de cohorte abierta en los servicios de hospitalización de una institución de salud de alta complejidad, ubicada en la ciudad de Medellín, Colombia, en el periodo noviembre de 2013 a noviembre de 2015. Además, se contó con el aval de los Comités de Ética e Investigación de la entidad de salud y el consentimiento informado, firmado por los pacientes. El seguimiento y la recolección de datos se hicieron utilizando las diferentes herramientas establecidas para el seguimiento farmacoterapéutico (historia clínica de pacientes, entrevista farmacoterapéutica, reportes de enfermería, perfil farmacoterapéutico y la identificación de elementos destacables o señaladores del proceso de atención en salud)¹.

Participantes: se consideró como grupo de expuestos a pacientes hospitalizados a quienes se les prescribió (al ingreso o por continuidad de tratamientos previos) mínimo un medicamento trazador durante su estancia hospitalaria; y el grupo de no expuestos

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

por pacientes hospitalizados a quienes no se le prescribió ningún medicamento trazador durante su estancia hospitalaria. Ambos grupos, en una relación 1 (expuestos): 2 (no expuestos), fueron pareados por variables socio-demográficas y clínicas; de forma global, edad (diferencia no superior a +/- 5 años), sexo, diagnóstico principal y comorbilidades relacionadas.

Tamaño muestral: se calculó la muestra con el programa estadístico Statgraphics Centurion XVI versión 16.0.07, considerando el número de pacientes en los servicios de hospitalización y la frecuencia de RAM de la institución de salud participante, se estimó un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95%, frecuencia de exposición 20%; y poder estadístico 80%.

Se incluyeron pacientes con más de 3 días de hospitalización, edades entre 18 y 70 años y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con enfermedades terminales, con aislamientos, con quienes no se pudo establecer comunicación o sin cuidador, al igual que pacientes con RNM atribuido a un medicamento trazador al inicio del estudio.

Variables: se evaluó la asociación entre el uso de medicamentos trazadores y la aparición de resultados negativos a la medicación. La lista de los 22 medicamentos trazadores, considerados para el estudio (ver Tabla 1), se definieron a partir del listado de 139 fármacos con probabilidad alta de causar RNM, descrita por Molina O, et al⁵ en el artículo *"Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de Seguimiento Farmacoterapéutico o Farmacoseguridad"*, la cual incluye fármacos de uso mundial. Por ello, se realizó una depuración, teniendo en cuenta la disponibilidad de esos medicamentos en Colombia y su utilización en la institución de

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

salud participante del estudio. Posteriormente, los 22 medicamentos se agruparon en: 11 medicamentos asociados a una mayor probabilidad de causar efectos adversos relevantes y 11 medicamentos utilizados para el tratamiento de efectos adversos (Tabla 1).

MEDICAMENTO	GRUPO FARMACOLÓGICO	MEDICAMENTO	GRUPO FARMACOLÓGICO
1. Biperideno	Anticolinérgico	2. Metilprednisolona	Corticosteroides
3. Dextrosa 30-50%	Nutriente	4. Metronidazol	Antiparasitario-antiamebiano
5. Diazepam	Ansiolítico - Benzodiazepina	6. Midazolam	Benzodiazepina - Inductor de anestesia
7. Difenhidramina	Antihistamínico de primera generación	8. Morfina	Analgesico Narcótico
9. Digoxina	Inotrópico positivo – Anti-arritmico	10. Poliestireno sulfonato cálcico	Resina de intercambio iónico
11. Glucagón	Hormona glucogenolítica	12. Protamina	Antagonista de la heparina
13. Hidrocortisona	Corticosteroide	14. Solución hipertónica	Electrolito - resina de intercambio catiónico
15. Hidroxicina	Antihistamínico de primera generación	16. Trimetoprim/sulfametoxazol	Antibiótico
17. Lidocaína	Anti-arritmico	18. Vancomicina	Antibiótico
19. Loperamida	Antidiarreico	20. Vitamina - K1 (fitomenadiona)	Vitamina (tratamiento sobreanticoagulación por warfarina)
21. Magnesio Sulfato	Electrolito	22. Warfarina	Anticoagulante

^a Para mayor detalle, consultar la referencia bibliográfica.

TABLA 1: Listado de medicamentos trazadores/señaladores incluidos en el estudio epidemiológico^{5a}

El seguimiento de cada paciente del estudio fue equivalente al tiempo de hospitalización o hasta que: se manifestó y verificó la presencia de RNM, muerte del

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

sujeto de estudio por otra causa diferente al evento de interés o el paciente fue dado de alta en un tiempo inferior a los 3 días.

Selección de pacientes: la identificación y selección de pacientes expuestos a medicamentos trazadores se realizó a través de los registros de dispensación de medicamentos generados por la institución de salud, con la siguiente información: Servicio, #cama, #de ingreso, #de identificación, nombre paciente, consecutivo, fecha de solicitud del medicamento, nombre medicamento e insumo con su nombre genérico, cantidad solicitada, cantidad recibida, nombre del responsable de entrega del servicio farmacéutico, fecha de entrega en el servicio de hospitalización, nombre de responsable de recibir en el servicio y fecha de recibo. En la historia electrónica del paciente, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión; posteriormente, se visitó al paciente, se le explicó sobre los objetivos del estudio y se invitó al paciente (familiar o acompañante) a participar y a firmar el respectivo consentimiento informado.

276

La identificación y selección de pacientes no-expuestos se realizó a través de la historia clínica electrónica de la institución, se verificaron los criterios de inclusión, se visitó al paciente, se le explicó sobre los objetivos del estudio y se invitó al paciente (familiar o acompañante) a participar y a firmar el respectivo consentimiento informado.

A los pacientes incluidos en el estudio (expuestos y no expuestos) se les realizó seguimiento y valoración continua, con dos mediciones diferenciales, una al inicio y otra al final de su estancia hospitalaria, con el objetivo de identificar posibles RNM. En el caso de los RNM de seguridad (RAM) se aplicó el algoritmo de Naranjo y Cols¹² para establecer la causalidad. Además, se entrevistó al paciente y se verificó información con el médico especialista tratante (ver Gráfico 1: Esquema del estudio).

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de la medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

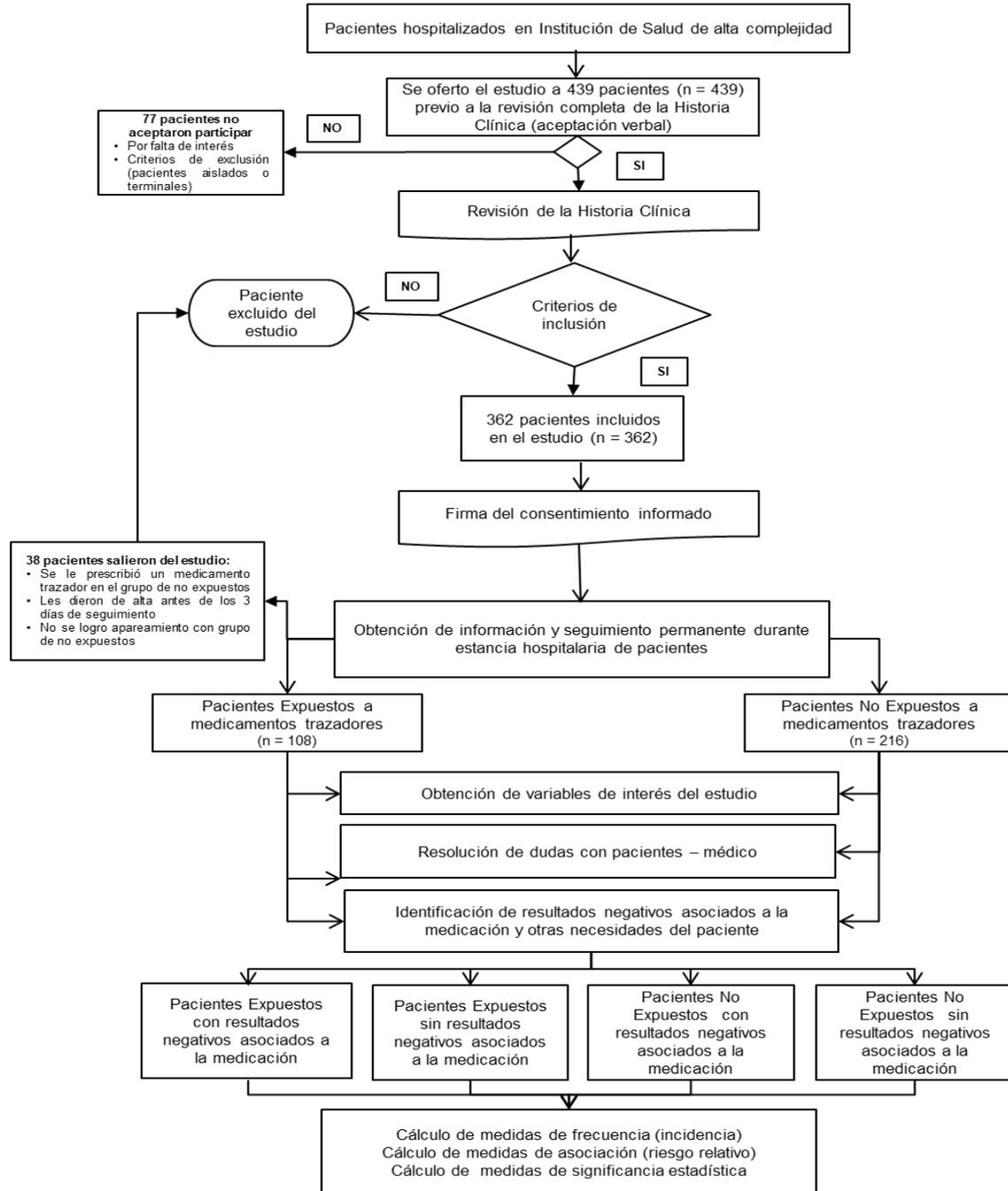


Gráfico 1: Esquema del estudio

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Procesamiento y análisis de datos: el análisis descriptivo de los datos se realizó con el programa estadístico para ciencias sociales (SPSS) versión 23. Para determinar la asociación, entre medicamentos trazadores y los RNM, se realizó un análisis bivariado y se estimó el riesgo relativo a la exposición con un nivel de confianza del 95%. Para establecer asociación, entre la presencia de RNM y la exposición a medicamentos trazadores, índice de masa corporal (IMC), días de estancia hospitalaria y cantidad de medicamentos trazadores, se utilizó la prueba de Ji cuadrado (Tablas 2A, 2B y 2C) y se consideraron las variables con $p < 0,25$, según el criterio Hosmer y Lemeshow^{13,14}

Variables	Expuestos (N = 108)	No Expuestos (N = 216)	Valor de p*
Edad, media (DE), años cumplidos	52,8 (DE 13,4)	52,6 (DE 13,6)	0,717
Genero			
Hombres, n (%)	66 (61,1)	132 (61,1)	0,420
Condición Civil			
Con pareja, n (%)	53 (49,1)	121 (56,0)	0,507
Ocupación			
Empleado, n (%)	22 (20,4)	48 (22,2)	0,910
Ama de casa, n (%)	24 (22,2)	52 (24,1)	
Pensionado, n (%)	22 (20,4)	42 (19,4)	
Desempleado, n (%)	25 (23,1)	38 (17,6)	
Otros, n (%)	15 (13,9)	36 (16,7)	
Clasificación acorde con el índice de masa corporal*, media (DE)			
IMC < 18,5 kg/m ² (Bajo peso), n (%)	5 (4,6)	18 (8,3)	
IMC 18,5 a 24,9 kg/m ² (Normal), n (%)	57 (52,8)	109 (50,5)	
IMC 25,0 a 29,9 kg/m ² (Sobrepeso), n (%)	32 (29,6)	72 (33,3)	
IMC 30,0 a 39,9 kg/m ² (Obesidad), n (%)	12 (11,1)	16 (7,4)	
IMC > 40,0 kg/m ² (Obesidad extrema), n (%)	2 (1,9)	1 (0,5)	
IMC (324 datos: 108 expuestos y 216 no expuestos)	25,2 (DE 5,1)	24,2 (DE 4,1)	0,025

* American Diabetes Association - ADA

TABLA 2A: Características sociodemográficas y clínicas de los 324 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde al grupo de expuestos o no expuestos.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Variables	Expuestos (N = 108)	No Expuestos (N = 216)	Valor de p*
Función renal **			
Con ER Clcr<60 mL/min, n (%)	35 (32,4)	66 (30,6)	0,695
Sin ER (1) Clcr≥90 mL/min, n (%)	50 (46,3)	93 (43,1)	
Sin ER (2) Clcr 89-60 mL/min, n (%)	23 (21,3)	57 (26,3)	
Aclaramiento de Creatinina (324 datos: 108 expuestos y 216 no expuestos), media (DE)	91,8 (DE 57,5)	85,1 (DE 48,3)	0,270
Enfermedades presentes y otras situaciones clínicas ***			
Enfermedades de la sangre, n (%)	1 (0,9)	2 (0,9)	0,631
Enfermedades infecciosas, n (%)	10 (9,3)	20 (9,3)	
Enfermedades endocrinas, n (%)	12 (11,1)	24 (11,1)	
Hallazgos clínicos anormales, n (%)	8 (7,4)	15 (6,9)	
Neoplasias, n (%)	2 (1,9)	4 (1,9)	
Piel y tejido subcutáneo, n (%)	5 (4,6)	10 (4,6)	
Sistema circulatorio, n (%)	9 (8,3)	18 (8,3)	
Sistema digestivo, n (%)	20 (18,5)	40 (18,5)	
Sistema genitourinario, n (%)	1 (0,9)	2 (0,9)	
Sistema nervioso, n (%)	2 (1,9)	4 (1,9)	
Sistema osteomuscular y tejido conjuntivo, n (%)	12 (11,1)	24 (11,1)	
Sistema Respiratorio, n (%)	6 (5,6)	12 (5,6)	
Traumatismos, n (%)	20 (18,5)	41 (19,0)	

Clasificación de la National Kidney Foundation, *Clasificación CIE, ClCr: Aclaramiento de creatinina

TABLA 2B: Características sociodemográficas y clínicas de los 324 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde al grupo de expuestos o no expuestos.

Consideraciones éticas: se consideró la resolución 2378 de 2008¹⁵, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que realizan investigación clínica en Colombia. Al igual que la resolución 8430 de 1993¹⁶, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Además, se contó con la aprobación de los Comités de Ética e Investigación de la institución de salud, y con la firma del consentimiento informado, firmados por los pacientes.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de la medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Variables	Expuestos (N = 108)	No Expuestos (N = 216)	Valor de p*
Antecedentes alérgicos a medicamentos			
Con antecedentes, n (%)	14 (13,0)	26 (12,0)	0,811
Sin antecedentes, n (%)	94 (87,0)	190 (88,0)	
Cantidad de Medicamentos al momento del ES			
Menor de 5 medicamentos, n (%)	9 (8,3)	59 (27,3)	0,285
Entre 5 y 10 medicamentos, n (%)	50 (46,4)	129 (59,8)	
Entre 11 y 15 medicamentos, n (%)	36 (33,3)	26 (12,0)	
Mayor de 16 medicamentos, n (%)	13 (12,0)	2 (0,9)	
Días de estancia hospitalaria, media (DE)	22,7 (19,8)	16,1 (13,5)	0,000
Días de seguimiento entre primer y segundo ES media (DE)	11,5 (9,5)	10,7 (8,4)	0,063
Cantidad de medicamentos trazadores, según presencia de RNM			
0 trazadores, n (%)		54 (25,0)	0,005
1 trazador, n (%)	10 (25,6)		
2 - 3 trazadores, n (%)	28 (49,1)		
4 - 8 trazadores, n (%)	9 (75,0)		

TABLA 2C: Características sociodemográficas y clínicas de los 324 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde al grupo de expuestos o no expuestos.

RESULTADOS

Durante el período de estudio y teniendo en cuenta los datos básicos del paciente fueron invitados a participar 439 pacientes, de los cuales 77 no aceptaron, 362 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión y firmaron el consentimiento informado. Posteriormente, 38 pacientes salieron del estudio por diferentes razones, quedando 324 pacientes en el estudio para el seguimiento: 108 (33,3%) expuestos y 216 (66,7%) no expuestos; en el esquema del estudio (Gráfico 1) se detalla el flujo de los pacientes. La edad media fue de 52 años (DE 25,7), el 61%

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de la medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

(198) fueron hombres; los datos y características clínicas se describen en la Tabla 2. En este sentido, no hubo diferencias entre expuestos y no expuestos a trazadores, lo que indica una adecuada conformación de las cohortes del estudio (Tabla 2). Acorde con IMC, predominó el estado nutricional normal con 50% y sobrepeso con 30%. Por su parte, en un 45% aproximadamente se estimó el aclaramiento de creatinina mayor o igual 90 mL/min. En los diagnósticos clínicos definidos (CIE-10) se halló mayor proporción de pacientes con enfermedades del sistema digestivo, traumatismos, enfermedades endocrinas, del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo. En el caso de alergias a medicamentos auto-reportadas, en ambos grupos, el 12% aproximadamente manifestó esta condición. Finalmente, se identificó mayor porcentaje de pacientes recibiendo entre 5 y 10 medicamentos en ambos grupos.

Mx Trazadores (n = 108 pacientes expuestos)	El paciente presento RNM?		RR	IC 95%		DESCRIPCIÓN
	SI	NO		LI	LS	
	n (%)	n (%)				
Medicamentos causantes de efectos adversos						
Vancomicina (22)	14 (13,0)	8 (7,4)	1, 58	1 11	2, 25	Edema generalizado, edema facial, eritema facial, edema palpebral, hipoglicemia, taquicardia, movimientos musculares involuntarios, dolor abdominal, escalofrío, calambres, taquicardia, hipotensión, cefalea, desorientación, náuseas, vómito, hiponatremia, diarrea, proteinuria, taquipnea, eritrodermia, hipocalcemia, convulsiones, disnea, escalofríos, eritema facial en cuello y antebrazos con sensación de prurito y calor local, celulitis en brazo por punción venosa, bradipsíquico, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia.
Hidrocortisona (18)	12 (11,1)	6 (5,6)	1, 62	1, 12	2, 33	Hiponatremia severa, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, deposiciones diarreicas, delirio, edema generalizado, taquicardia, movimientos musculares involuntarios.
Morfina (16)	12 (11,1)	4 (3,7)	1, 82	1, 32	2, 52	Taquicardia, hipotensión, bradicardia, hipoxemia severa, hipercalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia, disnea, ahogo, somnolencia, trombocitosis, lipotimia, prurito, constipación persistente, epistaxis masiva, laceración,.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Midazolam (17)	9 (8,3)	8 (7,4)	1, 24	0, 77	2, 00	Deposiciones líquidas, somnolencia, inquietud motora, Edema generalizado, hipoglucemia, taquicardia, movimientos musculares involuntarios, Agitación psicomotora, trombocitosis, trombocitopenia.
Metronidazol (16)	9 (8,3)	7 (6,5)	1, 32	0, 83	2, 09	Agitación psicomotora, delirium, cefalea, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, Constipación, vómito de aspecto bilioso, náuseas, salivación permanente respuesta inflamatoria marcada, fiebre, hipersensibilidad, aparición de ronchas de color café, depresión, alucinaciones, vomito, pesadillas, disnea, prurito anal, leve edema en Miembros superiores.
Metilprednisolona (15)	6 (5,6)	9 (8,3)	0, 91	0, 48	1, 72	Hipocalemia, hipernatremia, delirio
Lidocaína (5)	4 (3,7)	1 (0,9)	1, 78	1, 12	2, 83	Delirium, hipoxemia
Diazepam (4)	2 (1,9)	2 (1,9)	1, 09	0, 41	2, 94	Convulsión tónico crónica
Trimetoprim – sulfametoxazol (9)	1 (0,9)	8 (7,4)	0, 24	0, 04	1, 53	Urticaria
Warfarina (9)	1 (0,9)	8 (7,4)	0, 24	0, 04	1, 53	Lesiones pápulo-eritematosas en dorso, urticaria
Digoxina (6)	1 (0,9)	5 (4,6)	0, 36	0, 06	2, 17	Depresión, alucinaciones, vomito, pesadillas, disnea, prurito anal, leve edema en miembros inferiores.
Vancomicina (22)	14 (13,0)	8 (7,4)	1, 58	1, 11	2, 25	Edema generalizado, edema facial, eritema facial, edema palpebral, hipoglucemia, taquicardia, movimientos musculares involuntarios, dolor abdominal, escalofrío, calambres, taquicardia, hipotensión, cefalea, desorientación, náuseas, vómito, hiponatremia, diarrea, proteinuria, taquipnea, eritrodermia, hipocalemia, convulsiones, disnea, escalofríos, eritema facial en cuello y antebrazos con sensación de prurito y calor local, celulitis en brazo por punción venosa, bradipsíquico, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia.
Medicamentos para el tratamiento de efectos adversos						
Magnesio Sulfato (25)	17 (15,7)	8 (7,4)	1, 75	1, 27	2, 40	Hipocalemia, hipomagnesemia causada por Metronidazol, Morfina, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Midazolam, Ranitidina; Edema por Vancomicina
Difenhidramina (24)	15 (13,9)	9 (8,3)	1, 57	1, 11	2, 23	Respuesta inflamatoria marcada causada por Metronidazol; prurito por Ciprofloxacina; ronchas de color café, acompañadas de fiebre por Metronidazol; eritrodermia por Vancomicina; eritema facial en cuello y antebrazos con sensación de prurito y calor local - lesiones pápulo-eritematosas en dorso por Vancomicina; urticaria por Warfarina.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Fitomenadiona (16)	10 (9,3)	6 (5,6)	1, 48	0, 98	2, 24	Lesiones pápulo-eritematosas por Warfarina; trombocitopenia por Midazolam, Ranitidina, Nitroprusiato; trombocitosis por Morfina
Poliestireno sulfonato cálcico (9)	4 (3,7)	5 (4,6)	0, 99	0, 47	2, 09	Estreñimiento
Loperamida (9)	3 (2,7)	6 (5,6)	0, 73	0, 29	1, 87	Múltiples deposiciones diarreicas por Aztreonam e Hidrocortisona
Sodio cloruro - solución hipertónica (4)	2 (1,9)	2 (1,9)	1, 09	0, 41	2, 94	Hiponatremia causada por Hidrocortisona y Midazolam
Biperideno (3)	1 (0,9)	2 (1,9)	0, 72	0, 14	3, 59	Movimiento involuntarios (escalofríos) por Vancomicina
Dextrosa 30% (1)	1 (0,9)	0 (0)	--	--	--	Hipoglicemias por Vancomicina
Hidroxicina (1)	1 (0,9)	0 (0)	--	--	--	Actividad motora involuntaria
Protamina (1)	0 (0)	1 (0,9)	--	--	--	
Total (108)	47 (43,5)	61 (56,5)				

283

TABLA 3: Incidencia, descripción de RNM de seguridad y riesgo relativo IC95% según medicamentos trazadores causantes de efectos adversos y medicamentos trazadores para el tratamiento de efectos.

La Tabla 3 describe los RNM de seguridad para los medicamentos causantes de RAM y para el tratamiento de efectos adversos en presencia o no de RNM. En el grupo de pacientes expuestos, se observó mayor incidencia de RNM para vancomicina, morfina e hidrocortisona como medicamentos causantes de efectos adversos y el magnesio sulfato y la difenhidramina como medicamentos para el tratamiento de RAM. El glucagón, incluido en el listado de 22 medicamentos trazadores, no se asoció a la presencia de RNM.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Análisis bivariado de variables sociodemográficas y clínicas: en la Tabla 4, se presentan los resultados de incidencia de los grupos: expuestos y NO expuestos a los medicamentos trazadores, con relación a la presencia o NO de RNM. En este sentido, el riesgo relativo (RR) asociado a la exposición a medicamentos trazadores y presencia de RNM fue de 1,74 (IC 95% 1,27 – 2,39) (P= 0,001). Igualmente, se estableció la relación presencia de RNM según RNM de Necesidad, Efectividad y Seguridad, para ambos grupos (expuestos y no expuestos), mostrando significancia estadística para los RNM de seguridad y la clasificación de los RNM por exposición de cero (0) medicamentos trazadores, 1 medicamento trazador, 2-3 medicamentos trazadores y 4-8 medicamentos trazadores. La mayor incidencia de RNM se presentó en pacientes expuestos a 2-3 medicamentos trazadores (ver Tabla 2C).

Variables	Expuestos N = 108)	No Expuestos (N = 216)	Valor de RR (IC95%)
Resultados negativos a la medicación (RNM)			
Presento RNM, n (%)	47 (43,5)	54 (25,0)	1,74 (1,27-2,39)
No presento RNM, n (%)	61 (56,5)	162 (75,0)	
Presento RNM seguridad, n (%)	39 (36,1)	34 (15,7)	2,29 (1,54-3,41)
No presento RNM seguridad, n (%)	69 (63,9)	182 (84,3)	
Presento RNM necesidad, n (%)	2 (1,9)	2 (0,9)	2,00 (0,29-14,01)
No presento RNM necesidad, n (%)	106 (98,1)	214 (99,1)	
Presento RNM efectividad, n (%)	13 (12,0)	21 (9,7)	1,24 (0,65-2,38)
No presento RNM efectividad, n (%)	95 (88,0)	195 (90,3)	

TABLA 4: Resultados Clínicos Negativos asociados a la utilización de medicamentos, presentados durante el seguimiento de 324 pacientes incluidos en el estudio y distribución acorde al grupo de expuestos o no expuestos.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de la medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Análisis multivariado de variables estadísticamente significativas (modelo logístico):

En el modelo de regresión logística final se incluyeron las siguientes variables con $p < 0,25$, según criterio Hosmer y Lemeshow:^{13,14} exposición a medicamentos trazadores, días de estancia del paciente, días de seguimiento entre el primero y segundo estado de situación, índice de masa corporal (IMC) y cantidad de medicamentos trazadores. El modelo mostró un coeficiente de determinación de 0,5 y una predicción del 83% para la presencia de RNM (ver Tabla 5)

Variables en la ecuación								
Paso 1 ^a	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Pacientes con medicamentos trazadores	1,853	0,832	4,963	1	0,026	6,378	1,249	32,561
4-8 días de estancia			64,706	2	0,000			
9-20 días de estancia (1)	3,255	0,538	36,648	1	0,000	25,918	9,035	74,348
>21 días de estancia (2)	5,464	0,679	64,706	1	0,000	235,964	62,329	893,313
>21 días de seguimiento entre primer y segundo ES			49,779	2	0,000			
9-20 días de seguimiento (1)	4,166	0,662	39,645	1	0,000	64,488	17,629	235,906
4-8 días de seguimiento (2)	1,607	0,557	8,315	1	0,004	4,990	1,673	14,879
IMC bajo peso			11,584	2	0,003			
IMC peso normal (1)	1,982	0,736	7,251	1	0,007	7,261	1,715	30,735
IMC sobrepeso (2)	1,103	0,743	2,208	1	0,137	3,015	0,703	12,924
No medicamentos trazadores			3,325	2	0,190			
1 medicamento trazador (1)	-1,637	0,922	3,152	1	0,076	0,195	0,032	1,186
2-3 medicamentos trazadores (2)	-1,449	0,870	2,773	1	0,096	0,235	0,043	1,292
Constante	-8,692	1,170	55,158	1	0,000	0,000		

TABLA 5: Modelo de regresión logística final

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de la medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

En general, los medicamentos que mostraron mayor incidencia de RNM fueron magnesio sulfato > difenhidramina > vancomicina > hidrocortisona > morfina > fitomenadiona > midazolam > metronidazol > metilprednisolona > poliestireno sulfonato cálcico > lidocaína. Según el grupo de medicamentos trazadores causantes de efectos adversos, se presentó mayor incidencia de RNM para vancomicina (13%) > hidrocortisona (11,1%) > morfina (11,1%) > metronidazol (8,3%) > midazolam (8,3%) > metilprednisolona (5,6%) > lidocaína (3,7%). Por último, en el grupo de medicamentos trazadores para el tratamiento de RAM, se identificó mayor incidencia de RNM para el magnesio sulfato (15,7%) > difenhidramina (13,9%) > fitomenadiona (9,3%) > poliestireno sulfonato cálcico (3,7%) > loperamida (2,7%), para el riesgo relativo ver Tabla 3.

La agrupación de los pacientes expuestos, según la cantidad de medicamentos trazadores, en: 1 medicamento, 2–3 medicamentos y con 4–8 medicamentos, mostró mayor predominio de incidencia de RNM en pacientes con 2 a 3 medicamentos (49,1%). Sin embargo, la exposición a más de 4 medicamentos trazadores mostró una tendencia a aumentar la diferencia entre la presencia o no de RNM (ver Tabla 2).

DISCUSIÓN

Medicamentos trazadores vs Resultados Negativos a la Medicación – RNM: en el estudio de cohorte realizado, el RR de 1,74 (IC 95% 1,27 – 2,39) ($p= 0,001$), mostró asociación, entre la utilización de medicamentos trazadores y la presencia de RNM, con una incidencia mayor para los RNM de Seguridad, seguida de RNM de efectividad y RNM de necesidad; siendo estadísticamente significativa para los medicamentos trazadores vs RNM y para el RNM de seguridad.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

Los resultados de incidencia de RNM se centran en los medicamentos trazadores causantes de efectos adversos, los 11 medicamentos mostraron RNM de seguridad (ver Tabla 3) en orden decreciente: vancomicina (14), hidrocortisona (12), morfina (12), midazolam (9), metronidazol (9), metilprednisolona (6), lidocaína (4), diazepam (2) trimetoprim – sulfametoxazol (1), warfarina (1) y digoxina (1). Como era de esperarse; con los medicamentos trazadores utilizados para el tratamiento de efectos adversos se evidenció RNM de seguridad, en el siguiente orden decreciente: magnesio sulfato (17), difenhidramina (15), fitomenadiona (10), poliestireno sulfonato cálcico (4), loperamida (3), sodio cloruro (2), biperideno (1), dextrosa 30% (1), hidroxicina (1) y protamina (0); para el glucagón, no se identificaron pacientes en tratamiento con este medicamento.

Otero MJ et al¹⁷, proponen la identificación de 14 grupos terapéuticos y de 4 medicamentos de alto riesgo en pacientes con enfermedades crónicas y polimedicados, con el fin de desarrollar prácticas seguras y efectivas y evitar los errores más frecuentes con dichos medicamentos. Igualmente con el presente estudio se obtuvo información objetiva frente a un grupo de medicamentos que integran *a) medicamentos de Alto Riesgo (Alta Alerta) definidos por el Institute for Safe Medication Practice – ISMP, b) medicamentos utilizados para el tratamiento de efectos adversos causados por otros medicamentos (Antídotos de medicamentos), y c) medicamentos con reportes de reacciones adversas a medicamentos – RAM;* y permitirá definir una estrategia metodológica para la inclusión de pacientes y optimización de los programas de Farmacoseguridad en las instituciones de salud.

Sakuma M, et al 2015¹⁸ realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 3 instituciones de salud de tercer nivel en Japón, para categorizar grupos de medicamentos de alto riesgo, acorde con la frecuencia y gravedad de los EAM. Para ello, definieron dos

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

grupos de pacientes, pacientes jóvenes < de 65 años y pacientes de edad avanzada \geq 65 años; y encontraron que los antibióticos se asocian con mayor frecuencia a EAM en pacientes jóvenes; mientras que los corticosteroides, anticonvulsivantes, laxantes, anti-inflamatorios y antipsicótico se asocian con mayor frecuencia a EAM en pacientes de edad avanzada. Aunque este estudio presenta ciertas similitudes (estudio de cohortes prospectivo, pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel de complejidad y con medicamentos de alto riesgo), el presente estudio evaluó la incidencia, características y factores asociados a la utilización de medicamentos trazadores versus presencia de RNM, en pacientes con edades entre 18 y 70 años. Por tanto, esta propuesta de seguimiento a pacientes podría permitirles a los investigadores, además de determinar la gravedad del efecto adverso, identificar la presencia real de RNM de dichos medicamentos y ajustarlo a las características y nivel de complejidad de cada institución de salud.

288

La utilización de la estrategia de medicamentos trazadores/señaladores podría tener una mayor sensibilidad para identificar pacientes en riesgo de presentar RNM, que la herramienta “Institute for Healthcare Improvement – IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events Second Edition”¹⁹, debido a que el módulo de medicamentos solo se enfoca en medicamentos para tratar efectos adversos, mientras que este trabajo además incluye los medicamentos causantes de efectos adversos. Es importante mencionar que la herramienta “Triggers” detecta los efectos una vez ocurridos; mientras que la estrategia de medicamentos trazadores, utilizada en el presente trabajo, permite detectar a tiempo el daño e intervenirlo en el momento oportuno.

El Instituto Universitario Avendis Donobedian²⁰ en su publicación “Alerta de Seguridad en Atención Sanitaria” ofrece recomendaciones generales para incrementar la

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

seguridad en el uso de medicamentos de alto riesgo. Por tanto, es necesaria la identificación de medicamentos trazadores y su protocolización en instituciones de salud. En este sentido, este trabajo es un punto de partida a las entidades de salud, específicamente en Colombia.

Limitaciones del estudio

El estudio epidemiológico de cohorte se realizó en una institución de salud como única institución participante del proyecto; sin embargo, la elección de pacientes se realizó teniendo en cuenta todos los servicios de hospitalización y la diversidad de diagnósticos reportados, pero asegurando la homogeneidad y comparabilidad de los grupos expuestos y no expuestos.

CONCLUSIONES

El riesgo relativo (RR) obtenido fue 1,74 (IC 95%; 1,27 – 2,39) (P= 0,001), indicando que la utilización de medicamentos trazadores/señaladores está asociada a la presentación de RNM. Por tanto, esta estrategia se podría utilizar para la identificación, priorización y selección de pacientes en los programas de farmacoseguridad.

289

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a la IPS Universitaria de la ciudad de Medellín. A Johan Granados, por su contribución con el análisis estadístico.

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2018-2019 del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Amariles P, Hincapié J, Jiménez C, Gutiérrez F, Giraldo N. Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico. Medellín: Humax Pharmaceutical; 2011:59-67
2. Kane-Gill SL, Bellamy CJ, Verrico MM, Handler SM, Weber RJ. Evaluating the positive predictive values of antidote signals to detect potential adverse drug reactions (ADRs) in the medical intensive care unit (ICU). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(12):1185-91
3. Cohen H, Mandrack MM. Application of the 80/20 rule in safeguarding the use of high-alert medications. *Crit Care NursClin North Am.* 2002; 14(4):369-74.
4. ISMP. List of High Alert Medications in Acute Care Setting [internet]. Report actual and potential medication errors to the ISMP National Medication Errors Reporting Program. 2014 [Cited 2017 Dec 19]. Available from: <http://www.ismp.org/>.
5. Molina O, Amariles P, Angulo N. Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de seguimiento farmacoterapéutico o de farmacoseguridad. *Rev. Acta Med Colomb.* 2017; 42(1):42-54.
6. Resolución WHA55.18 [internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. [Consultado 2017 Dic 19]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/s/s_wha55.html#Resolutions.
7. OPS/OMS Red PARF Documento Técnico No.5. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas [Internet] [Consultado 2017 Dic 19] disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>.
8. Salazar A, Benjumea DM, Amariles P. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública.* 2011; 29(3):329-340.
9. Schneeweiss S, Göttler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann A, Et al. First results from intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52:196-200.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279:1200-5.
11. Angulo C. N, Jiménez E. CM, Villegas V. EL, Restrepo G. MM, Hincapié G. JA. Digoxina como medicamento señalador para el seguimiento farmacoterapéutico. *Rev. Vitae.* 2011; 18(Supl.1):S33-S34.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-45.
13. Ávila MH. Epidemiología: diseño y análisis de estudios. Instituto. Nacional de Salud Pública. México, D.F: Ed. Médica Panamericana. 2009:412.
14. Silva A LC. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Díaz de Santos, S.A. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1995:260.

Incidencia de resultados clínicos negativos asociados a la utilización de los medicamentos trazadores/señaladores en pacientes hospitalizados, Medellín-Colombia.

Molina O, Amariles P, Angulo N.

❖ ORIGINAL

15. Resolución 2348/2008 de 27 de junio, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Norma República de Colombia. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/302-resolucion-2378-junio-27-de-2008.html>
16. Resolución 8430/1993 de 4 de octubre, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. República de Colombia. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/2977-resolucion-no-8430-del-4-de-octubre-de-1993.html>
17. Otero MJ, Moreno-Gómez AM, Santos-Ramos B, Agra Y. Developing a list of high-alert medications for patients with chronic diseases. Eur J Intern Med. 2014; 25(10):900-8.
18. Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, Morimoto T. Frequency and Severity of Adverse Drug Events by Medication Classes: The JADE Study. J Patient Saf. 2015 Aug 13. [Epub ahead of print]
19. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
20. Avedis Donabedian. "Alerta No.8 Medicamentos de alto riesgo" [Internet] [Consultado 2015 Nov 9] disponible en: <http://www.fadg.org/>.