UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“Farmacovigilancia activa de fármacos *Trigger* en reacciones adversas a medicamentos de tipo no inmunológicas”

HOSPITAL CLÍNICO UC-CHRISTUS

RICARDO JOAQUIN GUZMÁN GUAJARDO

Seminario para optar al Título de Químico Farmacéutico

QF Andrés Llanos P.
Director

QF Tamara Fuenzalida A.
CoDirector

Santiago, noviembre 2022

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“Farmacovigilancia activa de fármacos *Trigger* en reacciones adversas a medicamentos de tipo no inmunológicas”

RICARDO JOAQUIN GUZMÁN GUAJARDO

COMISIÓN CORRECTORA:

Profesor (a) Corrector: QF. Andreia Villarroel Do Nascimento
Profesor(a) Corrector: QF. Nicolás Esteban Bustos Vargas

Santiago, noviembre 2022

COMISIÓN CORRECTORA

DIRECTOR
Andrés Llanos Prieto
Químico Farmacéutico Universidad Andrés Bello
Licenciado en Farmacia Universidad Andrés Bello
Profesor Farmacovigilancia y Educación en Salud
Profesor Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica
Farmacéutico Clínico, Hospital de Urgencia Asistencia Pública
Diplomado farmacia clínica y atención Farmacéutica, U. De Chile
Diplomado en Medicina Intensiva, PUC
Jefe Unidad de Farmacia Clínica, HUAP

CODIRECTOR
Tamara Fuenzalida Abelleira
Químico Farmacéutico, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Farmacéutico Clínico, Red Salud UC-Christus.
Diplomado en Farmacia Clínica y Farmacoterapéutica, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Máster en Calidad Farmacoterapéutica y Seguridad del Paciente, Universidad de Valencia, España.

CORRECTOR
Nicolás Esteban Bustos Vargas
Químico Farmacéutico, Universidad Andrés Bello.
Master (C) Oncología Farmacéutica, Universitat de Valencia.
Diplomado en Geriatría y Gerontología, Universidad de Chile.
Diplomado en Farmacia Clínica, Universidad de Chile.
Docente de UFARCLI, Universidad Andrés Bello

CORRECTOR
Andreia Villarroel Do Nascimento
Licenciada en Farmacia, Universidad Andrés Bello.
Químico Farmacéutico de la Universidad Andrés Bello.
Diplomado en Farmacología Clínica, Universidad de Los Andes.
Diplomado en Estrategias de Enseñanza aprendizaje Digital, Universidad Andrés Bello.
Magister en Docencia para La Educación Superior, Universidad Andrés Bello.
Docente Tutor Internado Clínico Farmacéutico, Universidad Andrés Bello.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN 1

2. INTRODUCCIÓN 3

2.1. Reacción adversa a medicamento (RAM) 3

2.2. Clasificación de gravedad 4

2.2.1. Grado 1 (Leve) 4

2.2.2. Grado 2 (Moderada) 4

2.2.3. Grado 3 (Graves) 4

2.2.4. Grado 4 (Riesgo vital) 4

2.2.5. Grado 5 (Mortal) 4

2.3. Clasificación causalidad 4

2.3.1. Cierta 4

2.3.2. Probable 5

2.3.3. Posible 5

2.3.4. Condicional 5

2.3.5. Improbable 5

2.3.6. Inclasificable 5

2.4. Clasificación reacción adversa a medicamento 5

2.4.1. RAM tipo A o aumentada 6

2.4.2. RAM tipo B o bizarras 6

2.4.3. RAM tipo C o crónica 6

2.4.4. RAM tipo D o retrasadas 6

2.4.5. RAM tipo E o de fin de uso 6

2.4.6. RAM tipo F o de falla inesperada de la terapia 6

2.5. Reacción adversa inmunológica 8

2.6. Reacción adversa no inmunológica 8
2.6.1. Daño hepático inducido por medicamentos 9
2.6.2. Diarrea inducida por medicamentos 10
2.6.3. Hemorragia inducida por medicamentos 11
2.6.4. Depresión respiratoria inducida por opioides 12
2.6.5. Alteración de la conciencia inducida por benzodiacepinas 13
2.6.6. Alteración de electrolitos (hiperpotasemia) 14
2.6.7. Hipoglucemias inducidas por medicamentos 15
2.7. Farmacovigilancia 16
2.7.1. Farmacovigilancia pasiva 18
2.7.1.1. Notificación espontánea 18
2.7.2. Farmacovigilancia activa 18
2.7.2.1. *Trigger Tool* 19
2.8. Farmacovigilancia en Chile 20
2.9. Hospital UC-Christus 20
3. OBJETIVOS 22
3.1. Objetivo general 22
3.2. Objetivos específicos 22
4. METODOLOGÍA 24
5. RESULTADOS 28
6. DISCUSIÓN 37
7. CONCLUSIONES 43
8. BIBLIOGRAFÍA 44
9. ANEXOS 52

ÍNDICE DE TABLAS

		PÁG
TABLA N°1	CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	7
TABLA N°2	MEDICAMENTOS Y N.º DE PACIENTES TRATADOS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO	29
TABLA Nº3	DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS POR SERVICIO PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	29
TABLA Nº4	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN EL SERVICIO DE MEDICINA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO	30
TABLA Nº5	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	30
TABLA Nº6	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN EL SERVICIO DE CIRUGIA/RECUPERACIÓN PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	31
TABLA Nº7	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN EL SERVICIO DE MATERNIDAD PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	31
TABLA Nº8	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	31
TABLA Nº9	EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI) PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	32

TABLA Nº10 EFECTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TRIGGER PARA DETECTAR UNA RAM EN LA UNIDAD DE TRATAMIENTO INTERMEDIO (UTIM) PERIODO ABRIL – JUNIO 2022 32

ÍNDICE DE FIGURAS

		PÁG
DIAGRAMA DE FLUJO	METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	57

ÍNDICE DE GRÁFICOS

		PÁG.
GRÁFICO Nº1	PORCENTAJE DE APARICIÓN DE RAM MEDIANTE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PERIODO ABRIL – JUNIO 2022	28
GRÁFICO Nº2	Cantidad de reportes por notificación espontánea periodo enero – marzo 2022 y cantidad de reportes por farmacovigilancia activa periodo abril – junio 2022.	33
GRÁFICO Nº3	ANÁLISIS DE CAUSALIDAD PERIODO ABRIL-JUNIO 2022	34
GRÁFICO Nº4	Análisis de preventabilidad abril-junio 2022	34
GRÁFICO Nº5	Analisis de gravedad de las reacciones adversas.	35

1. RESUMEN

El presente trabajo se llevará a cabo en el Hospital Clínico UC-Christus ubicado en Marcoleta 367, comuna de Santiago, con un periodo de recolección de datos de 3 meses comprendido entre abril y junio 2022.
La farmacovigilancia en Chile se basa en la notificación espontánea, sistema que posee un alto porcentaje de subnotificación. Motivando a la búsqueda de diversas herramientas de farmacovigilancia activa para solucionar esta problemática. Es por ello que se crea la herramienta *trigger tools,* la cual se basa en la búsqueda de *triggers* que nos lleven a encontrar una reacción adversa a medicamentos (RAM).
El objetivo principal de este trabajo es "Evaluar la utilidad de medicamentos *Triggers* para disminuir la subnotificación de sospecha de RAM del tipo no inmunológicas".
Se tratará de un estudio observacional de corte transversal, sobre el seguimiento de medicamentos *triggers* a los cuales se les realizará farmacovigilancia activa para detectar reacciones de tipo no inmunológicas.
Se analizaron 214 fichas de pacientes hospitalizados a los cuales se les prescribió un *trigger* en búsqueda de una reacción adversa, se detectó en un 27% de los pacientes una RAM. Los medicamentos más efectivos fueron flumazenil (66,6%), naloxona (61,5%), fondaparinux (57,4%) y complejo protrombótico (50%). En el periodo de estudio se reportaron 58 RAM, en comparación con los 38 reportes del periodo previo al estudio. De las RAM 34 fueron clasificadas como probable, 45 como no prevenibles y 38 como moderadas.
Los resultados de este estudio permiten evaluar positivamente el uso de medicamentos como *triggers* para disminuir la subnotificación en el reporte de reacciones adversas del método notificación espontánea.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Reacción adversa a medicamento (RAM)

La terapia farmacológica es una herramienta fundamental para el manejo y estabilización de diferentes patologías. Sin embargo, aun a dosis terapéuticas, los fármacos no están libres de generar respuestas nocivas y no intencionadas, denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM) (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una RAM como "la reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el ser humano, y que esta puede darse cuando el medicamento se usa con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de alguna función fisiológica" (2).

Diversos estudios han demostrado que las RAM son una causa importante de ingresos hospitalarios, aumento de estancia y de mortalidad (3)(4)(5). Otros estudios, sitúan a las RAM como la cuarta a sexta causa principal de muerte e indican que las lesiones relacionadas con los medicamentos ocurren en el 6,7% de los pacientes hospitalizados (6). Estas reacciones han sido descritas como una de las causas más comunes de la morbi – mortalidad en pacientes hospitalizados. Por otro lado, estudios han estimado que los costos de las reacciones adversas evitables llegan a la suma de £98.5 millones por año, consumen 181.626 días de cama, causan 712 muertes y contribuyen a 1.708 muertes. (7)

Otro estudio donde se analizaron los ingresos de pacientes durante 6 meses en dos hospitales de Inglaterra, se buscó la incidencia de admisión secundaria a RAM, señalando que el 6,5 % de las admisiones fueron debidas a una RAM. El costo anual proyectado de dichas admisiones fue de 847 millones de dólares. (3)

Estos eventos no solamente aumentan los costos hospitalarios debido a la generación de ingresos al servicio de salud, sino que además aumentan las estancias hospitalarias. Una revisión sistemática encontró que las reacciones adversas conducen a un promedio de 8 días adicionales de estadía en el hospital y están asociados con aproximadamente 706 millones de euros por año. (8)(9)

2.2. Clasificación de gravedad

La gravedad se refiere a la severidad de la reacción adversa. El *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 clasifica las RAM de la siguiente manera: leve, moderada, grave, riesgo vital y mortal. (10)

2.2.1. Grado 1 (Leve)

El paciente es asintomático o presenta síntomas leves fácilmente tolerados. Requiere sólo observación sin necesidad de tratamiento médico y no prolonga hospitalización.

2.2.2. Grado 2 (Moderada)

El paciente requiere una intervención médica mínima, no invasiva o local. Puede limitar actividades de la vida diaria como preparar comidas, compras, etc. Puede necesitar hospitalización.

2.2.3. Grado 3 (Graves)

Es una RAM clínicamente significativa, que inicialmente no pone en riesgo la vida del paciente. Puede requerir o prolongar hospitalización, además de inhabilitar con las actividades de la vida diaria.

2.2.4. Grado 4 (Riesgo vital)

Pone en riesgo la vida del paciente al instante, por lo que puede tener consecuencias mortales si no hay intervención médica inmediata.

2.2.5. Grado 5 (Mortal)

El paciente fallece debido a la RAM.

2.3. Clasificación causalidad

El algoritmo de Causalidad de la OMS (2) indica la probabilidad de que una RAM esté asociada con la administración de un fármaco. Este algoritmo clasifica los eventos clínicos de la siguiente manera: cierta, probable, posible, condicional, improbable e inclasificable.

2.3.1. Cierta

Presenta una relación temporal plausible a la administración del medicamento y no puede ser explicado por la enfermedad de base u otras drogas. La respuesta

a la suspensión de la droga debería ser clínicamente plausible. Debe ser definido usando un procedimiento de readministración si es necesario.

2.3.2. Probable

Presenta una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, es improbable que se atribuya a la enfermedad base u otra droga, tiene una respuesta razonable a la suspensión de la droga.

2.3.3. Posible

Presenta secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, pero podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara.

2.3.4. Condicional

Es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando.

2.3.5. Improbable

Presenta una secuencia temporal a la administración del medicamento, que hace improbable la relación causal, y en otros medicamentos o enfermedades de base proveen una explicación plausible.

2.3.6. Inclasificable

No puede ser juzgado debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

2.4. Clasificación reacción adversa a medicamento

Las reacciones adversas inicialmente se clasificaron en dos tipos; tipo A y tipo B (11), las cuales, con fines mnemotécnicos, se etiquetaron como “Aumentada” y “Bizarra” (11). Con el pasar del tiempo se agregaron dos subtipos, las reacciones relacionadas tanto con la dosis como con el tiempo y las reacciones retardadas (12) etiquetadas como tipo C (crónica) y D (retrasada) (13), Por último, se añadieron las reacciones de fin de uso la y falla de tratamiento, conocidas como tipo E y F (11).

2.4.1. RAM tipo A o aumentada

Son un resultado de la exageración de las acciones farmacológicas normales de un fármaco cuando se administra en dosis terapéutica habitual y normalmente dependen de la dosis. Ejemplos de este tipo son la depresión respiratoria secundaria a opioides o el sangrado con la Warfarina. Estas reacciones también incluyen aquellas que no están directamente relacionadas con la reacción deseada como por ejemplo boca seca secundaria antidepresivos tricíclicos. (14)

2.4.2. RAM tipo B o bizarras

Son respuestas nuevas que no se esperan del mecanismo de acción farmacológico conocido del fármaco. Este tipo de reacciones son menos comunes. Ejemplos de este tipo, incluyen anafilaxia con penicilinas o erupciones cutáneas con antibióticos (14).

2.4.3. RAM tipo C o crónica

Son reacciones que se presentan luego del uso crónico de un medicamento. Un ejemplo es la osteonecrosis de la mandíbula con bisfosfonatos. (14)

2.4.4. RAM tipo D o retrasadas

Son reacciones que se manifiestan algún tiempo después del uso de un medicamento. La temporalidad de estas reacciones puede hacerlas más difíciles de detectar. Un ejemplo es la leucopenia, que puede ocurrir hasta transcurridas seis semanas desde la última dosis de lomustina (14).

2.4.5. RAM tipo E o de fin de uso

Estas reacciones están asociadas con la retirada de un medicamento. Un ejemplo es el insomnio, la ansiedad y las alteraciones de la percepción tras la retirada de las benzodiacepinas (14).

2.4.6. RAM tipo F o de falla inesperada de la terapia

Corresponden a fallos en la terapia, que son registrados como RAM, ya que se consideran que el fallo no es el efecto deseado. Esto se puede dar debido a una errónea selección del fármaco. (9) Estas clasificaciones se muestran en la tabla Nº1 con ejemplos de reacciones adversas por categoría y sus características.

Tabla Nº1: Clasificación de reacciones adversas.

Tipo de RAM	Mnemotecnia	Características	Ejemplo
A: Relacionada con la dosis	Aumentada	Es común, está relacionada con la acción farmacológica y es Predecible	Toxicidad con digoxina
B: No relacionada con la dosis	Bizarra	No es común, no está relacionada con la acción farmacológica y es impredecible	Hipersensibilidad a penicilinas
C: Relacionada con la dosis y el tiempo	Crónica	No es común y no esta Relacionada con la acumulación de la dosis	Supresión del eje suprarrenal relacionado con uso de corticoide
D: Relacionada con el tiempo	Retrasadas	No es común, Usualmente está relacionada con la dosis y ocurre tiempo después del uso de la droga	Teratogénesis (dietilestilbestrol)
E: Fin de uso	-	No es común y ocurre después de la retirada del fármaco	Síndrome de abstinencia de opioides
F: Falla de la terapia	-	Es común y está relacionada con la dosis	Inadecuada dosis de tratamiento

Las reacciones adversas a medicamentos a menudo incluyen una respuesta inmunológica. Estas reacciones inmunológicas se clasifican en reacciones de tipo I, tipo II, tipo III o tipo IV, correlacionándose con manifestaciones clínicas para cada tipo de reacción (15).

2.5. Reacción adversa inmunológica

Una reacción a un fármaco que se basa en una respuesta inmunológica se denomina comúnmente “reacción de hipersensibilidad” o “alergia a un fármaco”. Estos términos deben utilizarse para las RAM que resultan de una reacción inmunológica conocida o supuesta (16).

La frecuencia de las reacciones alérgicas se desconoce, pero se ha demostrado que comprenden aproximadamente entre el 20 y el 30% de las notificaciones de RAM (17). Sin embargo, las reacciones alérgicas suelen ser difíciles de diagnosticar. Existen procedimientos de laboratorio que pueden ayudar a establecer la naturaleza inmune de una reacción, pero la evaluación de las características clínicas y la historia de la reacción son de mayor importancia (17).

La manifestación clínica de alergia a medicamentos generalmente tiene un inicio agudo, pueden tener un tiempo de duración de minutos hasta meses o puede ocurrir periódicamente a lo largo de un periodo de exposición. Los síntomas pueden ir desde una tos leve hasta una reacción anafiláctica y pueden incluir los siguientes síntomas clínicos: erupciones de la piel; urticaria, eritema maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de anafilaxia, reacciones citotóxicas que involucran órganos, síndrome similar al lupus, reacciones en sangre como, por ejemplo: anemia hemolítica, granulocitopenia, trombocitopenia, vasculitis, etc. (18)

2.6. Reacción adversa no inmunológica

Estas reacciones están asociadas con el mecanismo de acción y la dosis de medicamento administrada (reacción tipo A), son efectos secundarios predecibles y se pueden caracterizar como toxicidades farmacológicas. Presentan baja mortalidad y alta morbilidad, siendo las reacciones adversas más frecuentes. (19)

En las reacciones adversas no inmunológicas existen diversas manifestaciones clínicas, presentándose casos de daño hepático inducido por medicamentos,

hemorragias, diarrea, depresión respiratoria, inconciencia, alteración de electrolitos, hipoglucemias, etc.

2.6.1. Daño hepático inducido por medicamentos

La hepatotoxicidad inducida por fármacos o lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una respuesta aguda o crónica a un compuesto natural o fabricado (20). DILI se clasifica según su presentación clínica (hepatocelular, colestásica o mixta), el mecanismo de hepatotoxicidad o el aspecto histológico de una biopsia de hígado (21).

Los mecanismos de acción de la hepatotoxicidad se dividen en 2 tipos: intrínseco e idiosincrásico. El mecanismo intrínseco es tanto predecible como reproducible a partir de fármacos que se sabe que causan daño hepático de manera dependiente de la dosis con un periodo de latencia breve (22). Un ejemplo es la toxicidad por paracetamol, en donde el metabolismo del fármaco conduce a la producción de metabolitos reactivos que se acumulan en exceso causando consecuentemente apoptosis y necrosis de los hepatocitos (23). Por otro lado, el mecanismo idiosincrático de DILI se caracteriza por un curso más impredecible y no es reproducible ya que se debe a una característica única del paciente (24). Aunque se desconoce el mecanismo exacto, se cree que se debe a una combinación de factores ambientales, del huésped y del fármaco. Los factores del huésped son la edad del paciente, el sexo, los polimorfismos genéticos, el estado inmunitario y el metabolismo. Los factores farmacológicos incluyen la dosis, duración y el grado de lipofilia. Por último, los factores ambientales consisten en el uso concomitante de alcohol, dieta y tabaco (25). Los mecanismos idiosincráticos se pueden dividir en daño hepático mediado por el sistema inmunológico por hipersensibilidad o mecanismo metabólicos no mediados por el sistema inmunológico. (26)

Las manifestaciones clínicas en la hepatotoxicidad inducida por fármacos son variadas y mayormente pueden ser asintomáticas (27). DILI se manifiesta más comúnmente como ictericia, luego debilidad, dolor abdominal, heces u orina oscura, náuseas y prurito. Daño hepático puede presentarse como insuficiencia aguda o crónica, lo que hace difícil de distinguirla de otras afecciones hepáticas. (27)

El tratamiento principal para el daño hepático inducido por fármacos es la eliminación del agente agresor. Por ejemplo. la N-acetilcisteína (NAC) es el tratamiento para el DILI secundario a la toxicidad del paracetamol, ya que promueve la regeneración del glutatión, lo que lleva a la desintoxicación del metabolito tóxico. (28) Otra terapia específica que está disponible es la L- carnitina para la sobredosis de ácido valproico (28).

Los ejemplos más comunes de medicamentos que causan daño hepático son: Paracetamol, amiodarona, ciclofosfamida, metotrexato, tetraciclinas, etc. (29).

2.6.2. Diarrea inducida por medicamentos

La diarrea inducida por fármacos es un efecto secundario común de muchos medicamentos y representa aproximadamente el 7% de todos los efectos adversos inducidos por medicamentos (30). Se han implicado más de 700 fármacos como causantes de diarrea; entre los más frecuentes se encuentran los antimicrobianos, los laxantes, los antiácidos que contienen magnesio, los productos con lactosa o sorbitol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), las prostaglandinas, la colchicina, antineoplásicos, fármacos antiarrítmicos, y agentes colinérgicos (30)

La diarrea se define por un aumento en la frecuencia de las deposiciones (>3 por 24 horas), y/o por disminución de la consistencia de las heces, y/o aumento del peso de las heces (<200 g por 24 horas) (30)

Los mecanismos fisiopatológicos de la diarrea inducida por fármacos son variados, estos incluyen (31):

- Ingestión de cantidades inusuales de solutos poco absorbidos y osmóticamente activos, como manitol, sorbitol, lactulosa o sales de magnesio contenida en antiácidos o laxantes (diarrea osmótica) (Ej. Antiácido que contienen magnesio)
- Aumento de secreción de iones en el intestino delgado o inhibición de la absorción normal de iones activos, lo que conduce a un exceso de agua y electrolitos en la luz intestinal y en las heces (diarrea secretora) (Ej. Carbamazepina, cimetidina)

- Alteración de la absorción de líquidos por activación del adenilato ciclasa dentro del enterocito del intestino delgado, lo que aumenta el nivel de AMP cíclico (Ej. prostaglandinas, ácido quenodesoxicólico)
- Inhibición de Na+/K-ATPasa (Ej. colchicina, digoxina)
- Alteración de la motilidad intestinal, es decir, tiempo de tránsito más corto (Ej. eritromicina)
- Exudación de sangre, moco, y proteínas hacia la luz intestinal debido a la alteración de la integridad de la mucosa intestinal a través de lesiones inflamatorias y ulceradas (diarrea exudativa) (Ej. AINES, inhibidores bomba de protones)

La mayoría de los casos de diarrea aguda se resuelve espontáneamente a los pocos días de retirar el fármaco, algunos casos incluso pueden se controlarse con el ajuste de dosis. El tratamiento sintomático consiste en dieta y terapia de rehidratación oral y en caso de ser necesario un agente antiperistáltico como por ejemplo la loperamida (30).

2.6.3. Hemorragia inducida por medicamentos

El sangrado inducido por medicamentos o hemorragias puede presentarse de diversas maneras, incluidos hematomas, hemorragias nasales, menstruaciones abundantes, sangrado gastrointestinal y sangrado rectal. El sangrado puede ser potenciado y/o propiciado por numerosos fármacos y medicinas naturales, así como también puede deberse a interacciones farmacológicas (32)

Es conocido que ciertas clases de medicamentos aumentan el riesgo de hemorragia, las familias de fármacos más frecuentes que presentan esta reacción adversa son: los anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, AINES e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (33-34).

Los anticoagulantes y antiplaquetarios se utilizan para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboembolia, y para la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) en los pacientes con fibrilación auricular (35). Los anticoagulantes y antiplaquetarios comunes incluyen aspirina,

enoxaparina, clopidogrel, heparina no fraccionada, Warfarina y los anticoagulantes de acción directa (ACOD) como apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán (36).
La Warfarina y el Acenocumarol inhiben los factores II, VII, IX y X dependientes de vitamina K en el hígado, y sus efectos pueden revertirse con la administración de vitamina K. Los ACOD son inhibidores directos del factor Xa y la trombina (32)(36).
El tratamiento del sangrado inducido por medicamentos varía según el agente causante y este se puede revertir con la suspensión del medicamento causante, administración de glóbulos rojos, vitamina K, complejo protrombótico o factor VII activado, etc. (35)(37)
La hemorragia puede no sólo deberse a una reacción adversa a un determinado fármaco, sino que también, puede ser inducida por una interacción medicamentosa entre 2 o más fármacos. Las interacciones farmacológicas más comunes involucran antibióticos y antimicóticos, que aumentan el riesgo de sangrado cuando se usan en combinación con medicamentos que se sabe que causan sangrado (Ej. Warfarina), esto debido a la potenciación o antagonismo de las enzimas CYP2C9, aumentando el efecto del fármaco. Se recomienda comprobar el índice internacional normalizado (INR) 5 días después del inicio de una antimicrobiano en pacientes que toman Warfarina (38). Otra interacción importante a tener en cuenta es la de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) con clopidogrel, por su inhibición del CYP2C19 (39).

2.6.4. Depresión respiratoria inducida por opioides

Los opioides como la morfina siguen siendo los *Gold Standard* para el tratamiento del dolor post operatorio, y junto a los derivados del fentanilo, se usan ampliamente en los procedimientos anestésicos (40),
Como todos los medicamentos los opioides no quedan exentos de presentar reacciones adversas, que van desde la somnolencia, estreñimiento, picor, y en dosis altas, depresión respiratoria y adicción (41).
La depresión respiratoria se define como una hipoventilación que evita un adecuado intercambio de gases en los pulmones que puede ser causada por una depresión en el sistema nervioso central. (41) El riesgo de presentar depresión

respiratoria post operatorio es relativamente bajo con una incidencia total estimada en el rango de 0,2 a 0,5 % (42), es prudente recordar que las primeras 24 horas después de la cirugía representan un periodo de alto riesgo para un evento respiratorio como resultado del uso de opioides (42). Por otra parte, esta reacción adversa en tratamiento crónico con opiáceos rara vez se notifica (42).

La depresión respiratoria surge de la estimulación de los receptores opioides μ (MOR). Los MOR se expresan en las neuronas involucradas en el control de la respiración, ubicadas principalmente en el tronco encefálico. Las alteraciones respiratorias inducidas por opioides son complejas, pero pueden caracterizarse por un aumento de la concentración de dióxido de carbono arterial (hipercapnia) y disminución en la frecuencia respiratoria a menos de 12 respiraciones por minuto (bradipnea) (43).

Dado que las consecuencias de la depresión respiratoria inducida por opiáceos pueden ser graves, incluso mortales, es una clara prioridad clínica disponer de una reversión rápida y eficaz a esta reacción adversa. La naloxona es el antagonista indicado para el rescate de esta RAM, muchos estudios han demostrado que la naloxona se puede usar de manera efectiva para el tratamiento rápido de eventos relacionados con lo opioides, aunque el grado y la duración de la reversión de los efectos respiratorios por la naloxona son variables (44).

2.6.5. Alteración de la conciencia inducida por benzodiacepinas

Las benzodiacepinas son medicamentos que se prescriben para el tratamiento de la ansiedad (ansiolítico), problemas de sueño (hipnóticos), epilepsia (antiepiléptico), relajantes musculares y sedantes (45). Dentro de las benzodiacepinas más utilizadas están alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, midazolam, lorazepam (46). Pero no sólo son usadas con el fin de tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente, también son la tercera sustancia ilícita o recetada más utilizada indebidamente entre adultos y adolescentes (47).

Estos fármacos son agentes depresores del sistema nervioso central (SNC), más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, que actúan particularmente en el sistema límbico, comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el

complejo de receptores benzodiacepinicos. Son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas (48).

Las reacciones adversas que pueden aparecer con el uso de benzodiacepinas incluyen: somnolencia, sedación, ataxia, disartria, confusión, trastorno de la coordinación y del ritmo cardiaco, depresión respiratoria y síndrome de abstinencia (49).

La sedación con benzodiacepinas ha generado nuevos problemas, ya que estas aumentan el tiempo que el paciente ha de permanecer hospitalizado post intervención quirúrgica. (50) Por esta razón es importante tener un antídoto para revertir la sedación cuando el paciente no logra recuperar la conciencia de forma independiente.

El antídoto que se utiliza es el flumazenil, un antagonista competitivo del receptor GABA sitio de acción de las benzodiacepinas, es utilizado frecuentemente para revertir los efectos de sedación y disminuir el tiempo de recuperación. (50)

2.6.6. Alteración de electrolitos (hiperpotasemia)

La hiperpotasemia es una condición clínica definida como una concentración sérica de potasio superior a 5,0 mmol/L. En pacientes hospitalizados la hiperpotasemia oscila entre el 1,3 y 10% y tiene una tasa de mortalidad de 1 por cada 1.000 pacientes (51). La hiperpotasemia inducida por fármacos es la causa más importante del aumento de potasio sérico en la práctica clínica diaria (52). Los fármacos han sido identificados como causa principal o factor contribuyente de la hiperpotasemia en el 35 – 75% de los pacientes hospitalizados (52).

Los medicamentos alteran la concentración sérica de potasio por diversos mecanismos, están los medicamentos que alteran el movimiento de potasio transmembrana como, por ejemplo: beta bloqueadores, intoxicación por digoxina, aminoácidos catiónicos intravenosos y manitol. También existen fármacos que alteran la secreción de aldosterona como lo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), AINES e inhibidores directos de la renina. Fármacos que provocan resistencia tubular a la acción de la aldosterona como, por

ejemplo: antagonistas de la aldosterona (espironolactona) y diuréticos ahorradores de potasio (hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida). (53)

La hiperpotasemia puede ser asintomática, sin embargo, puede ser potencialmente mortal. Cuando los síntomas están presentes, estos suelen ser inespecíficos (Ej. Diarrea, dolor abdominal, parestesia, etc) y síntomas predominantemente relacionados con la función cardiaca, que provocan anomalías en la conducción cardiaca, traduciéndose en alteraciones diagnosticas en el electrocardiograma, fibrilación ventricular y asistolia (53), y también afectando la función muscular.

El tratamiento para la hiperpotasemia aguda, independientemente de su causa, depende del nivel de potasio y de la presencia o ausencia de cambio en el electrocardiograma (EKG).

En pacientes con hiperpotasemia leve (K<5.5 meqL) y sin falla renal, se ajusta la dieta y los medicamentos, tratando la causa que provoque la hiperpotasemia.

Si la hiperpotasemia es moderada (K = 5,5 – 6,4 meq/l) y no existe falla renal, se administra kayexalate acompañado del ajuste de dieta y la medicación.

En pacientes con falla renal y una kalemia de 6,0 – 6,4 meq/L se sugiere administrar kayexalate, ajustar la dieta y evaluar la necesidad de hemodiálisis.

En el caso de paciente con hiperpotasemia y cambios en el electrocardiograma, se mantendrá monitorizado con el EKG, se puede administrar kayexalate, insulina más glucosa, sales de calcio, agonistas B adrenergicos y terapia diurética. (54) (88)

2.6.7. Hipoglucemias inducidas por medicamentos

La hipoglucemia se define como cualquier concentración plasmática de glucosa anormalmente baja (con o sin síntomas) (55). El valor de glucosa en sangre con el cual se define hipoglucemia es menor a 70 mg/dl (56)

La hipoglucemia inducida por fármacos es un efecto adverso significativo que debe incluirse en el diagnostico diferencial de hipoglucemia y considerarse siempre que los pacientes presenten un estado mental alterado (57). En un estudio, la hipoglucemia inducida por medicamentos represento el 23% de todos los ingresos hospitalarios atribuidos a eventos adversos por medicamentos, lo que a su vez represento el 4,4% de todos los ingresos hospitalarios (58). La mediana de la estancia

hospitalaria por esta reacción adversa en un estudio indicó que fue de 4 días, con una tasa de mortalidad de 1,3% (59).

La principal causa de hipoglucemia está representada por agentes antidiabéticos, como la insulina y sulfonilureas. En el UK prospective Diabetes Study (UKPDS), para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y más de 6 años de seguimiento, la prevalencia de hipoglucemias mayor (que requirió atención médica o ingreso hospitalario) fue del 2,4% en usuarios que usaban metformina, 3,3 % que usaban sulfonilureas y 11,2% en pacientes que usaban insulinas (60).

Los síntomas de una hipoglucemia leve a moderada incluyen palpitaciones, sudoración, hormigueo, hambre, náuseas, temblores y dolor de cabeza (61). Si la hipoglucemia no se trata oportunamente los síntomas neuroglucopénicos son inevitables, estos síntomas incluyen visión borrosa, comportamiento psicopático, confusión, convulsiones, déficit neurológico focal y coma. Además, episodios repetidos de hipoglucemia pueden conducir con el tiempo al síndrome de inconsciencia de hipoglucemias. (62)

Para el manejo de la hipoglucemia hay que tener en cuenta el escenario de esta, pues no todos los episodios requieren manejo parenteral.

Si el paciente está alerta y puede comer, se debe administrar 15g de carbohidratos por vía oral con reevaluación en 15 min, si continúa con hipoglucemias se administra una segunda carga de carbohidratos, si persiste se debe trasladar al paciente (63).

En caso de un paciente inconsciente o sin reflejo de deglución, se debe administrar glucosa al 30% en dosis de 0,5 mg – 1g por kilo, por vía endovenosa, con opción de administrar glucagón 1 mg im/sc si es que se dispone del fármaco (63).

2.7. Farmacovigilancia

Debido a la observación de los efectos que suceden tras la administración de un medicamento, diversos eventos en la historia favorecieron el desarrollo de la ciencia que hoy en día se conoce como farmacovigilancia (64)

Hace 150 años, el 29 de enero de 1848, Hanna Greener de 15 años, de Winlaton, al noreste de Inglaterra, recibió anestesia general de rutina antes del tratamiento de una uña encarnada. El agente anestésico que se utilizó (cloroformo) había sido

introducido en la práctica clínica un año antes, ya que producía menos náuseas y vómitos que el éter. La paciente falleció durante la anestesia de lo que fue posiblemente una fibrilación ventricular. Debido a las constantes preocupaciones del público y la profesión sobre la seguridad de la anestesia, “The Lancet” creó una comisión invitando a los médicos de Gran Bretaña a informar sobre las muertes relacionadas con la anestesia (65). Así se estableció un precursor a un sistema de notificación espontánea de sospechas de RAM.

El evento más importante en farmacovigilancia ocurrió en 1961 cuando William McBride, informó un aumento del 20% en malformaciones fetales y la aparición de una malformación hasta ahora rara, focomelia (extremidades de foca), en asociación con el uso de talidomida en el embarazo (65).

A raíz de esta última situación, la 16ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó en 1963, una resolución que estableció la necesidad de realizar acciones tendientes a que la información sobre las reacciones adversas pudiera conocerse rápidamente (66); cuatro años más tarde, la asamblea acordó una resolución para dar inicio a un sistema internacional de vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos (67), creándose en 1968 el Programa Internacional de monitorización de reacciones adversas, que diez años después, se radicó en Suecia, en el actual *Uppsala Monitoring Centre* ***(68).*** En los años 70 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió los primeros documentos indicando que se debía crear sistemas para recolectar información sobre los efectos adversos en los distintos países (68), lo que originó la incorporación creciente de nuevos miembros al programa, en el que Chile fue reconocido como integrante el año 1996 (68).

La farmacovigilancia se define como el conjunto de procedimientos con los cuales se sistematiza la detección, el registro, la notificación y la información de reacciones adversas, ocasionadas por los medicamentos, productos biológicos y las medicinas tradicionales, después de su aprobación y registro, con el fin de determinar la posible causalidad, frecuencia de aparición, gravedad, y establecer las medidas preventivas para un uso más racional de los medicamentos y la optimización de la relación riesgo – beneficio (69).

La OMS, por su parte define la farmacovigilancia como: disciplina que trata de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre las reacciones adversas a los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes. Abarcando la vigilancia de la seguridad de medicamentos y biológicos, de la medicina natural y tradicional, vacunas, sangre y hemoderivados, medios de contraste, sustancias radioactivas y dispositivos médicos. (69)

La farmacovigilancia se puede llevar a cabo por diferentes métodos, los cuales se diferencian según sus actividades para obtener información, estos métodos se pueden dividir en farmacovigilancia pasiva y activa.

2.7.1. Farmacovigilancia pasiva

La farmacovigilancia pasiva es un método en el cual no se toman medidas activas para la búsqueda de reacciones adversas, la notificación depende de reportes espontáneos realizados por los profesionales de la salud. Esto se conoce como notificación espontánea y es la manera más común de farmacovigilancia (69).

2.7.1.1. Notificación espontánea

Sistema basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y él envió de información a un organismo que la centraliza. (2)

Este sistema es funcional para el monitoreo de seguridad de los medicamentos, ya que los datos se recopilan en una base de datos central, lo que permite una evaluación continua de relación riesgo – beneficio de los medicamentos. (70) (65).

La principal desventaja de este sistema de notificación es que al ser voluntario no se notifica la totalidad de las RAM, por lo que sólo 6 – 10% de las RAM son reportadas (1).

2.7.2. Farmacovigilancia activa

La farmacovigilancia activa se lleva a cabo cuando el notificador realiza una acción que lo encamina a encontrar una sospecha de reacción adversa. Para esto utiliza

métodos de investigación que consisten en determinar las reacciones adversas a determinado medicamento mediante un proceso organizado previamente con este fin, fundamentado la recolección de datos de manera sistemática y detallada de todos los efectos adversos provocados por el medicamento en cuestión, en grupos definidos de la población (69).

La OMS distingue 2 tipos de farmacovigilancia activa: sistema centrado en el medicamento, en donde se sigue a los pacientes que consumen determinado medicamento y sistema centrado en el paciente, en el cual se sigue a los pacientes que presentan una condición que sea considerada factor de riesgo para desarrollar una RAM. (2)

2.7.2.1. Trigger Tool

Debido al gran esfuerzo en búsqueda de nuevas metodologías que sean eficientes y aumenten la notificación de los eventos adversos el *Institute for helthcare improvement (I.H.I)* creo un sistema llamado *Trigger Tool*, el cual se basa en un cribado retrospectivo de historias clínicas para detectar parámetros o situaciones ("*Triggers*") que pueda llevarnos a un evento adverso (71).

El concepto *Trigger* se define como un ítem concreto y fácilmente identificable en la historia de un paciente que representa una oportunidad (o pista) que puede llevarnos a un incidente o a un evento adverso. (71) En 1999 el I.H.I comenzó a hacer más específica esta búsqueda desarrollando una herramienta que permitiera detectar sólo eventos relacionados a la medicación (72).

En un estudio realizado en España se comparó la herramienta *trigger* con el sistema de notificación espontánea, en donde los resultados indicaron que los *trigger* detectaron en un 41,3% de las revisiones eventos adversos mientras que el sistema de notificación espontanea detecto un 10,3%. Se concluyó en este estudio que el *trigger tool* se muestra como una buena herramienta para la detección incidentes y eventos adversos, que puede complementar el sistema de notificación espontánea, ya que aumenta el porcentaje de detección de estos. (71)

2.8. Farmacovigilancia en Chile

La farmacovigilancia en Chile se rige por los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud, cuyo marco legal, está comprendido por el Decreto Supremo Nº3, específicamente en la norma general técnica 140. En el artículo 7, la ley específica que "Los profesionales de la salud tiene el deber de notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y enviarla en el formulario de notificación de reacción adversa" al Instituto de Salud Pública (ISP) (73)

2.9. Hospital UC-Christus

El Hospital clínico UC – Christus, es un recinto hospitalario de alta complejidad dependiente de la Pontificia Universidad Católica de Chile, ubicado en Marcoleta 367, Santiago, Región Metropolitana, entró en funciones en el año 1940 con el principal objetivo de servir como campo clínico a la facultad de medicina de la Pontificia Universidad Católica. El Hospital Clínico en cuanto a prestador de salud institucional, busca proveer a la persona y a su familia una atención de salud oportuna, integral y de calidad, que responda a su dignidad intrínseca y a sus necesidades, inspirada en los valores de la Iglesia Católica (74).

Hoy en día el Hospital UC-Christus, cuenta con un programa de farmacovigilancia que cumple con las normativas nacionales, sin embargo, este programa se realiza sólo mediante la notificación espontánea, que como ya se mencionó anteriormente posee un alto porcentaje de subnotificación. Dado esto, urge el desarrollo e implementación de un programa de Farmacovigilancia activa que mejore la eficiencia de la detección RAM.

En este estudio se buscará establecer un sistema de farmacovigilancia activa en el Hospital UC-Christus, buscando disminuir la subnotificación del sistema de notificación espontánea, y si es posible encontrar patrones predictibles que permitan prevenir futuras reacciones, mediante relación causal y la preventibilidad de las pesquisas.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- ✓ Evaluar la utilidad de medicamentos *Triggers* para disminuir la subnotificación de sospecha de RAM del tipo no inmunológicas.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Analizar la utilidad de los medicamentos *Triggers* como herramienta de detección de reacciones adversas no inmunológicas y comparar con su frecuencia de detección con el periodo Enero – Marzo del año 2022
- ✓ Describir la causalidad de las reacciones adversas encontradas mediante el algoritmo de causalidad de la OMS.
- ✓ Clasificar la preventabilidad de las reacciones adversas encontradas
- ✓ Clasificar la gravedad de las reacciones adversas encontradas utilizando el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

a) Diseño del estudio

Es un estudio de tipo observacional de corte transversal analítico

b) Variable dependiente

Sospecha de RAM detectada por medicamento *trigger*

c) Variable independiente

Prescripción de medicamento *trigger*

d) Lugar, Población y tiempo

La población en estudio es todo paciente adulto hospitalizado en los distintos servicios de Hospital UC-Crhistus y Clínica UC dentro del periodo de Abril – Junio 2022 que reciba un medicamento *Trigger*

e) Estrategia de análisis

En primera instancia, inspirado en la herramienta original del I.H.I "*Oupatient Adverse Event Trigger Tool"* (OAETT)[75] se definieron los *Triggers* modificados (medicamentos *triggers*) basándose en literatura y la experiencia en Farmacia clínica. Los medicamentos incluidos en este estudio son:

- Naloxona
- Flumazenil
- Protamina
- Vitamina K
- Kayexalate
- Glucosa 30%
- Loperamida
- Fondaparinux
- Complejo protrombótico

f) Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años
- Prescripción de uno o más medicamentos *Triggers*

g) Criterio de exclusión

- Paciente que fue dado de alta y sin acceso a ficha clínica

- Paciente que haya fallecido y sin acceso a ficha clínica

h) Aspecto ético

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital UC-Christus, quedando exento de consentimiento informado (Anexo Nº1)

Para la toma de datos (Anexo Nº2), en una primera instancia se extrajeron los medicamentos *Triggers* mediante el consumo diario de estos, obtenidos desde el área de dispensación de la farmacia. Una vez identificados los pacientes, se revisó su ficha clínica corroborando la prescripción del medicamento y se buscó las sospechas de RAM. Se considero como evento calificable para este estudio, la presencia del medicamento *trigger*, diagnóstico médico que indique sospecha de RAM y la búsqueda de éstas según el análisis del farmacéutico.

Una vez identificados los pacientes, se continuo con la toma de datos para la consecuente notificación mediante sistema RED – RAM al ISP. Todas las notificaciones de sospecha de RAM deben contar como mínimo con los siguientes datos:

- Paciente individualizado con su identidad protegida, para lo cual se utilizarán sólo las iniciales de su nombre (primer nombre, primer apellido y segundo apellido).
- Identificación de medicamento sospechoso y la fecha de inicio y término de su administración.
- Descripción de la sospecha de RAM y su fecha de inicio y término.

Además, con el fin de obtener reportes de la mayor calidad posible y facilitar la evaluación de un potencial de seguridad se buscó incluir en los reportes cuando la información se encuentre disponible, lo siguiente:

- Características del paciente (edad, sexo, peso y talla)
- Información de la dosis, frecuencia e indicación del uso del fármaco sospechoso
- Cambio en la terapia con el medicamento sospechoso y su impacto en el paciente (retirada, reexposición)
- Tratamiento de la reacción adversa (medicamento *trigger*)
- Datos útiles de causas alternativas
- Historia relevante y condiciones de preexistencia de patologías

- Datos y pruebas de laboratorio
- Otros medicamentos administrados

En el caso que un paciente haya recibido el medicamento *trigger*, pero no se tenga sospecha de una reacción adversa, por motivos estadísticos se obtendrán los siguientes datos.

- Paciente individualizado con su identidad protegida, utilizando sólo sus iniciales
- Características del paciente (edad, sexo, peso y talla)
- Diagnóstico alternativo

La comparación de datos se realizó con el número total de reportes que se detectaron con los medicamentos *Triggers* en el periodo Abril – Junio del año 2022 vs los números de reportes espontáneos de reacciones adversas no inmunológicas en el periodo de Enero - Marzo del año 2022.

Una vez clasificados los datos, reportadas las sospechas de reacción adversa y comparados los dos periodos en cuestión, se realizó un análisis de causalidad, preventabilidad y se clasificó la gravedad a todas las sospechas de RAM.

En el análisis de causalidad se utilizaron las categorías definidas por la OMS, misma que utiliza la entidad reguladora en Chile y que se encuentran definidas en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (2).

La preventabilidad se evaluó con el método P de la OMS (76), el cual las clasifica en prevenible, no prevenible y no evaluable.

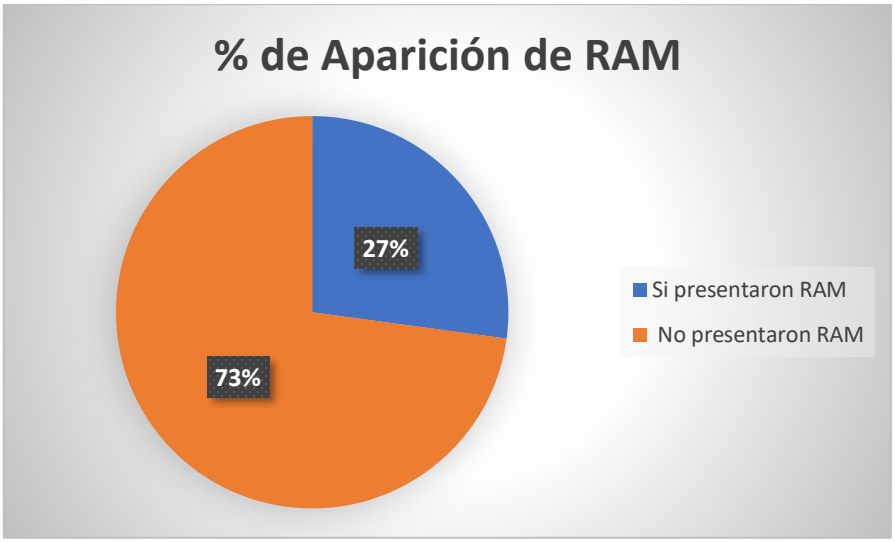
Por último, la clasificación de gravedad (leve, moderada y severa) se realizó en base a la terminología que utiliza el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versión 5.0 (CTCAEV.5.0) (77)

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio Abril – Junio 2022 se evaluaron un total de 214 pacientes a los cuales se le prescribió un medicamento *trigger*, realizándose un seguimiento a estos pacientes, se calculó el porcentaje de aparición de reacción adversa, cuyos resultados se pueden observar en el grafico 1.

Gráfico 1: Porcentaje de aparición de RAM mediante farmacovigilancia activa periodo abril – junio 2022



Fuente: Base de datos servicio de farmacia Hospital UC.

En el grafico Nº1 se observa el porcentaje de aparición de reacción adversa a medicamento captadas por los medicamentos *trigger*, del total se puede ver que solo el 27% recibió el medicamento *trigger* como tratamiento a una reacción adversa, mientras que el 73% recibió el *trigger* para un tratar un problema de salud que no fue una RAM.

Para saber que medicamento es útil como *trigger* se calculó el porcentaje de efectividad de cada uno, utilizando la cantidad de veces que fue prescrito y las veces que detecto alguna reacción adversa, presentado en la tabla Nº2

Tabla Nº2: Medicamentos y Nº de pacientes tratados durante el periodo de estudio

Trigger	Nº Pacientes	RAM	no RAM	% Efectividad
Complejo Protrombínico	12	6	6	50,00
Flumazenil	3	2	1	66,67
Fondaparinux	7	4	3	57,14
Glucosa 30%	44	8	35	18,18
Kayexalate	31	4	27	12,90
Loperamida	51	19	32	37,25
Naloxona	13	8	5	61,54
Protamina	3	1	2	33,33
Vitamina k	50	6	44	12

Fuente: Base de datos Servicio de Farmacia Hospital UC.

La tabla Nº2 muestra la cantidad de pacientes por medicamento *trigger* y su efectividad general en la detección de sospecha de RAM, siendo los más efectivos el flumazenil, naloxona, fondaparinux y complejo protrombínico.

La totalidad de pacientes revisados en el periodo anteriormente mencionado se separó por servicio clínico, observándose los resultados de la tabla Nº3.

Tabla Nº3: distribución de reacciones adversas por servicio periodo abril – junio 2022

Servicio	N pacientes	Ram	No ram
Medicina	63	11	52
Cardiología	8	2	6
Cirugía recuperación	2	0	2
Maternidad	1	1	0
Oncología	16	7	9
UCI	41	15	26
UTIM	84	22	62
Total	214	57	158

Fuente: Base de datos Servicio de Farmacia Hospital UC.

Tabla Nº3 presenta que la unidad de tratamiento intermedio (UTIM) fue donde más se prescribieron *triggers*, seguido por el servicio de medicina y la unidad de cuidados intensivos. Para la evaluación de efectividad de los medicamentos utilizados, no sólo se calculó de manera general como en la tabla 2, si no que se calculó por servicio clínico para obtener resultados más específicos, los cuales se pueden observar desde la tabla Nº4 hasta la tabla Nº10, presentando al servicio de

medicina, cardiología, cirugía/recuperación, maternidad, oncología, unidad de cuidados intensivos (UCI) e intermedio respectivamente.

Tabla Nº4: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en el servicio de medicina durante el periodo de estudio

Medicina	RAM	No RAM	Total	%efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Loperamida	5	22	27	18,52	Ileostomía
Fondaparinux	1	1	2	50	Antecedente de TIH
Glucosa	1	6	7	14,29	Hipoglucemias por estrés fisiológico
Kayexalate	3	8	11	27,27	Hiperpotasemia secundaria ERC
Naloxona	1	2	3	33,33	Sensibilización de receptores
Complejo protrombínico	0	1	1	0	Procedimiento por radiología
Vitamina K	0	12	12	0	Daño hepático
Flumazenil	0	0	0	-	-

ERC: enfermedad renal crónica; TIH: trombocitopenia inducida por heparinas

En el servicio de medicina el medicamento más efectivo fue el fondaparinux con un 50,00%, mientras loperamida, glucosa y kayexalate obtuvieron menos del 30% de efectividad y la vitamina k junto al complejo protrombínico no detectaron ninguna RAM

Tabla Nº5: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en el servicio de cardiología periodo abril – junio 2022

Cardiología	RAM	No RAM	Total	%efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Fondaparinux	1	0	1	100	-
Glucosa 30%	0	1	1	0	Estrés fisiológico
Kayexalate	0	3	3	0	Hiperpotasemia secundaria a IRA sobre ERC
Protamina	0	2	2	0	Procesos cardiacos
Flumazenil	1	0	1	100	-

ERC: enfermedad renal crónica; IRA: insuficiencia renal aguda

Tabla Nº6: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en el servicio de cirugia/recuperación periodo abril – junio 2022

Cirugía/Recuperación	RAM	No RAM	Total	% efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Fondaparinux	0	1	1	0	Doble coagulación a paciente
Complejo protrombínico	0	1	1	0	Coagulopatía post pabellón

ERC: enfermedad renal crónica

Tabla Nº7: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en el servicio de maternidad periodo abril – junio 2022

Maternidad	RAM	No RAM	Total	% efectividad
Naloxona	1	0	1	100

Tabla Nº8: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en el servicio de oncología periodo abril – junio 2022

Oncología	RAM	No RAM	Total	% efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Fondaparinux	0	1	1	0	Paciente con antecedente de TIH 2
Kayexalate	0	1	1	0	Hiperpotasemia por ERC
Loperamida	7	3	10	70	Cáncer gástrico
Naloxona	0	1	1	0	Sensibilización de receptores
Vitamina K	0	3	3	0	Daño hepático

ERC: enfermedad renal crónica; TIH: trombocitopenia inducida por heparinas

Tabla Nº9: Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en la unidad de cuidados intensivos (UCI) periodo abril – junio 2022

UCI	RAM	No RAM	Total	%efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Complejo Protrombínico	2	4	6	33,33	Hemorragias
Fondaparinux	1	0	1	100	-
Glucosa 30%	3	10	13	23,08	Estrés fisiológico
Kayexalate	0	2	2	0	Hiperpotasemia por ERC
Loperamida	1	0	1	100	-
Naloxona	4	1	5	80	Sensibilización de receptores
Protamina	1	0	1	100	-
Vitamina K	2	9	11	18,18	Daño hepático
Flumazenil	1	0	1	100	-

ERC: enfermedad renal crónica

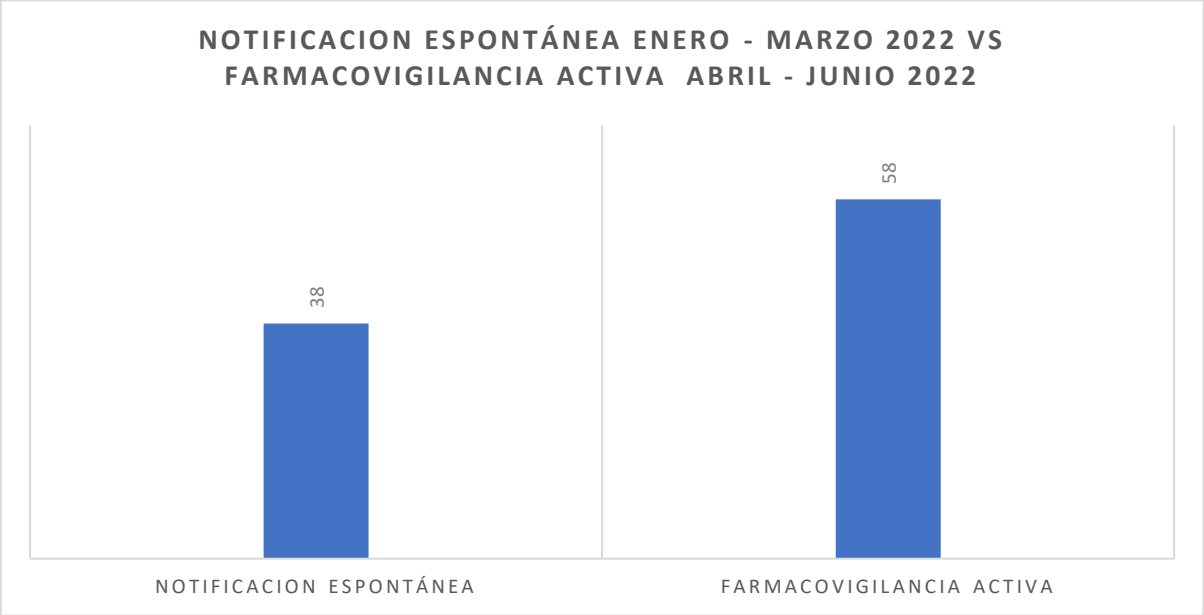
Tabla Nº10 Efectividad de los medicamentos trigger para detectar una RAM en la unidad de tratamiento intermedio (UTIM) periodo abril – junio 2022

UTIM	RAM	No RAM	Total	%efectividad	Diagnóstico alternativo más repetitivo
Complejo	4	0	4	100	-
Fondaparinux	1	0	1	100	-
Glucosa 30%	4	19	23	17,39	Estrés fisiológico
Kayexalate	1	13	14	7,14	Hiperpotasemia por ERC
Loperamida	6	7	13	46,15	Ileostomía
Naloxona	1	1	2	50	Sensibilización de receptores
Protamina	0	0	0	-	-
Vitamina K	4	20	24	16,67	Daño hepático
Flumazenil	0	1	1	0	Administración por posible intoxicación con BZD

ERC: enfermedad renal crónica

La utilidad del sistema de farmacovigilancia mediante medicamentos *Triggers* se evaluó mediante la comparativa en la pesquisa de notificaciones adversas de dos periodos distintos (gráfico 2), siendo el primero (enero-marzo 2022) mediante notificación espontanea versus un segundo periodo (Abril-Junio 2022) que se pesquiso mediante la farmacovigilancia activa.

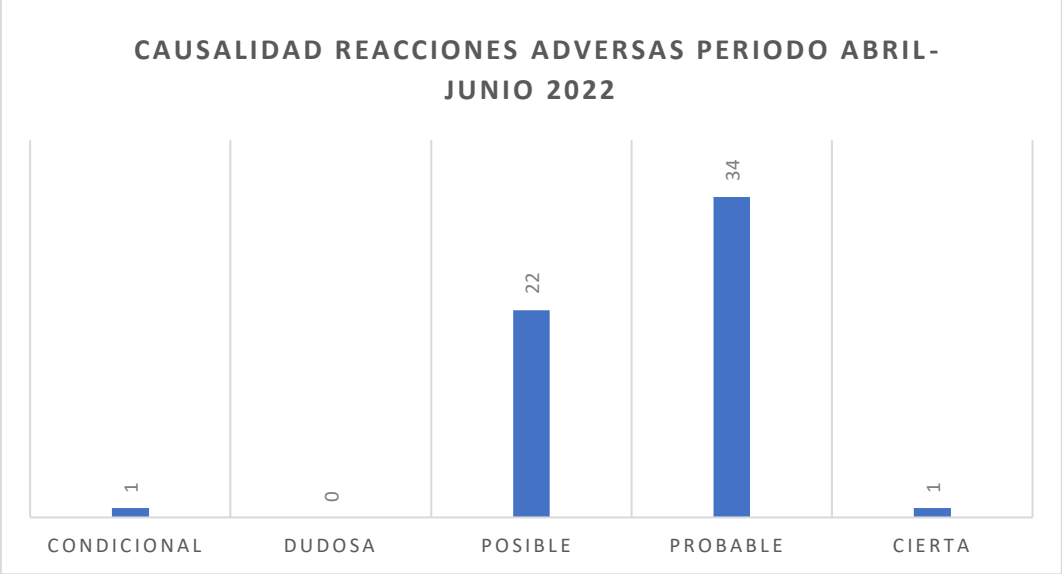
Gráfico Nº2: Cantidad de reportes de notificación espontánea periodo Enero – Marzo 2022 y cantidad de reportes por farmacovigilancia activa periodo Abril – Junio 2022.



Este gráfico nos muestra la cantidad de reportes mediante la notificación espontánea durante el periodo Enero – Marzo 2022 y la cantidad de reportes mediante farmacovigilancia activa en el periodo Abril – Junio 2022.

A todas las reacciones adversas pesquisadas y notificadas se les realizó un análisis de causalidad presentando los resultados en el gráfico Nº3.

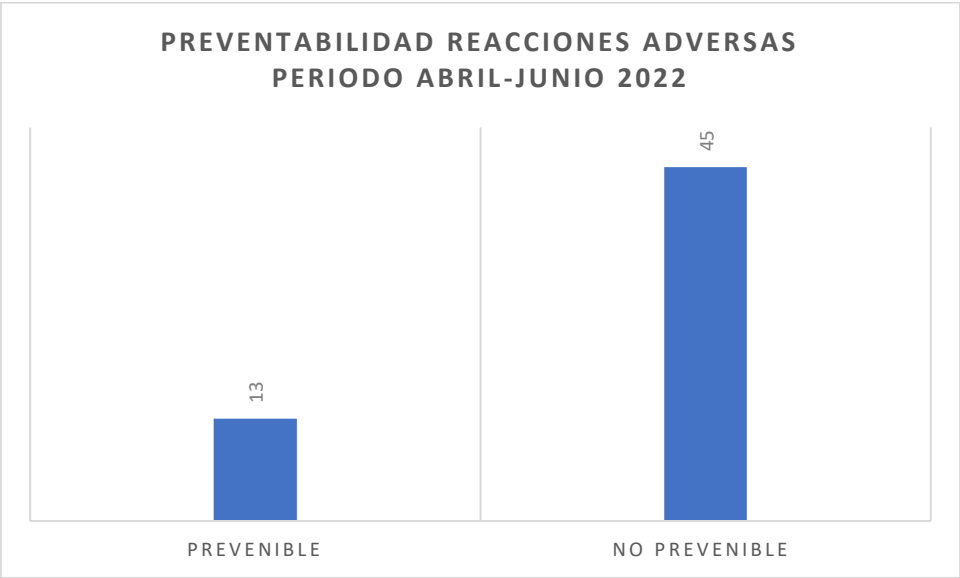
Gráfico Nº3: Análisis de causalidad periodo Abril – Junio 2022



El gráfico Nº3 nos muestra que la mayoría de las reacciones se clasificaron como probable (34) y posible (22), teniendo una reacción adversa con causalidad cierta y condicional.

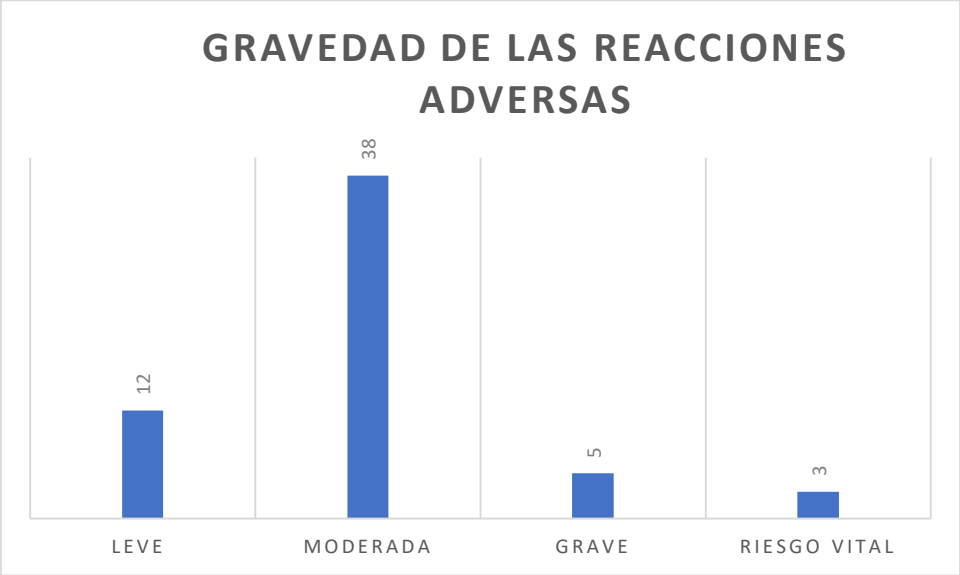
También se realizó un análisis de preventabilidad de las reacciones adversas, cuyos resultados se pueden ver en el grafico N°4

Gráfico Nº4: Análisis de preventabilidad abril-junio 2022



En el grafico Nº4 se ve la cantidad de reacciones adversas a medicamentos que podrian ser prevenibles y no prevenibles, siendo un 13 y 45 respectivamente.

Gráfico Nº 5: Análisis de gravedad de las reacciones adversas.



El gráfico número 5 nos presenta las reacciones adversas según su gravedad, siendo en su mayoría reacciones con gravedad moderada (38).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Este estudio se centró en analizar y evaluar los medicamentos *Triggers* que serían útiles al momento de realizar farmacovigilancia activa. En una primera visión global del estudio se calculó el porcentaje de aparición de reacción adversa en los pacientes que se le prescribió un *trigger*, siendo presentados de manera porcentual en el gráfico 1, mostrando que del total de pacientes un 27% presentó una reacción adversa versus el 73% que no presentó reacción adversa. Este resultado nos indica que no todos los medicamentos definidos como *Triggers* son útiles al momento de querer pesquisar una RAM. Un estudio realizado en Medellín, Colombia indicó que sus medicamentos seleccionados (13 en total) sólo permitieron identificar 44 reacciones adversas en 144 pacientes (30%) (78), por lo tanto, hay que identificar que *trigger* es realmente útil. Es importante mencionar que los medicamentos seleccionados como *Triggers* varían específicamente en su porcentaje de efectividad, según el número de pacientes tratados y en el servicio médico en el cual fueron prescritos.

En la tabla número 2 se puede ver de manera más específica la cantidad de pacientes por medicamento *trigger* y su porcentaje de efectividad sin especificar el servicio clínico dando una vista general de la efectividad de estos medicamentos. El *trigger* más efectivo fue el Flumazenil con un 66,67% de efectividad siendo prescrito en 3 pacientes y detectando 2 reacciones adversas, este medicamento se debe considerar como un buen *trigger* independientemente de la poca cantidad prescrita, ya que se usa como antídoto a las benzodiacepinas, bloqueando los efectos centrales de estos fármacos (79). El segundo medicamento más eficaz fue la naloxona con un 61,54% siendo prescrita un total de 13 veces detectando 8 reacciones adversas. Un estudio en la clínica de Medellín, la naloxona obtuvo un 100% de detección de reacciones adversas (78) y una revisión que se realizó con el fin de crear un listado de medicamentos trazadores/señaladores incluyó a este en su lista como; medicamento utilizado para el tratamiento de RAM causada por otro medicamento (80). La naloxona independiente de su porcentaje de efectividad se debe considerar un buen *trigger* ya que se usa como antídoto a los opioides, neutralizando la intoxicación y sus efectos secundarios como la depresión

respiratoria (81). El tercer *trigger* más efectivo fue el fondaparinux con un 57,14% de efectividad siendo prescrito a un total de 7 pacientes, detectando 4 reacciones adversas, el alto porcentaje de este medicamento se debe a que, al no ser un antitrombótico de primera línea, cada prescripción nos llevaba a un paciente que estaba cursando trombocitopenia inducida por heparinas (HIT), reacción adversa de las heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular (82). Por último, el complejo protrombótico obtuvo un 50% de efectividad siendo prescrito en un total de 12 pacientes, detectando 6 reacciones adversas. La eficacia de este *trigger* se debe que era prescrito en urgencias a pacientes que estaban en tratamiento con antagonistas de vitamina k y presentaban algún tipo de hemorragia e INR alterado. Los demás *Triggers* como glucosa, loperamida, vitamina k, kayexalate y protamina obtuvieron menos de un 50% de efectividad.

Con respecto a los medicamentos con baja efectividad para detectar RAM, se debe considerar lo siguiente: la glucosa presentó una baja efectividad ya que fue prescrita mayoritariamente en la UCI y UTIM para pacientes que presentaban hipoglucemias no provocadas por medicamentos, ya que se encontraban en estado de shock, sepsis graves, hepatopatías u otras patologías que contribuyen a presentar hipoglucemia no inducida por fármacos (83). Aun considerando este bajo porcentaje de detección RAM la glucosa debería contemplarse como *trigger*, pero sólo en pacientes diabéticos y con tratamiento hipoglucemiante debido que estos fármacos son la causa principal de hipoglucemia (84).

La protamina también obtuvo un bajo porcentaje de efectividad con solo un 33% y con estos resultados no sería un buen candidato como medicamento *trigger*, pero la literatura indica que, durante los últimos 10 años, se han reportado un número significativo de RAM en la población general con este medicamento (78) (85), añadiendo que es un antídoto específico para heparinas no fraccionadas (85), es por esto que se debería considerar este fármaco como *trigger* en búsqueda de reacciones adversas.

El kayexalate y vitamina k tuvieron una baja efectividad, debido a que la mayoría de las prescripciones fueron para pacientes con diagnóstico alternativo (no fueron para resolver una reacción adversa). En el caso del kayexalate se prescribió en la

mayoría de los casos a pacientes que presentaron hiperpotasemia secundaria a una enfermedad renal y en el caso de la vitamina k se prescribía mayoritariamente en pacientes con enfermedad hepática con el objetivo de suplir la deficiencia de factores de coagulación dependiente de esta vitamina (86). Las veces que la vitamina k detecto una reacción adversa, el paciente ingresaba desde urgencias presentando una hemorragia, coagulopatía y se encontraba en tratamiento con un antagonista de la vitamina k, pero no solo se le administraba vitamina k, sino que también se le prescribía complejo protrombínico, por lo que el uso de vitamina k como *trigger* de manera individual se podría descartar y considerarse cuando se use concomitantemente con el complejo protrombínico.

Con el fin de obtener más información sobre que medicamento es efectivo a la hora de hacer una búsqueda en una sospecha de reacción adversa, se dividieron las prescripciones de *trigger* por servicio clínico con el objetivo de obtener un porcentaje de efectividad más individualizado para evaluar la utilidad de estos.

La tabla 3 nos permite ver la cantidad de pacientes que recibieron un *trigger* por servicio clínico, siendo la unidad de tratamiento intermedio la con mayor cantidad de prescripciones con un total de 84, seguida por el servicio de medicina con un total de 63 y el tercer servicio seria la unidad de cuidados intensivos con 41 pacientes.

De los medicamentos menos efectivos aparte de glucosa y protamina que se habló anteriormente, se realizó una búsqueda por servicio clínico para evaluar individualmente los *trigger*, siendo la loperamida la única que se podría considerar útil, debido a que en el servicio de oncología (tabla N°8) tuvo un porcentaje de efectividad del 70% permitiendo encontrar un total de 7 reacciones adversas. La literatura señala que la intervención actual para la diarrea inducida por quimioterapia es el tratamiento con loperamida (104), por lo tanto, este medicamento debería ser incluido como *trigger* para detectar una de las reacciones adversas de la quimioterapia.

Por otra parte, los medicamentos como vitamina k y kayexalate en todos los servicios clínicos obtuvieron un bajo porcentaje, no siendo efectivos en ningún servicio a la hora de pesquisar reacciones adversas.

La cantidad de reacciones adversas pesquisadas mediante farmacovigilancia activa en el periodo Abril – Junio 2022, se comparó con la cantidad de reacciones reportadas por notificación espontánea en el periodo Enero – Marzo 2022. Mediante farmacovigilancia activa se notificaron un total de 58 RAM, superando la cantidad notificadas por la notificación espontanea (38 reportes). Esta comparativa nos permite indicar que la farmacovigilancia activa aumento la notificación de reacciones adversas en el centro de salud, siendo un sistema útil para disminuir la subnotificación, complementando la notificación espontánea.

La literatura avala el uso de la *trigger tool*, ya que es una herramienta de detección con un método sencillo, efectivo y eficiente, además es utilizada en todo el mundo produciendo resultados consistentes, fiables y relevantes a bajo precio. (87) Un estudio realizado en Madrid, en donde se utiliza esta herramienta para detectar efectos adversos en los pacientes de cirugía general, detecto un 36,8 % de eventos adversos (161 eventos en total), porcentaje mayor al obtenido en este estudio (27%), pero con la diferencia que no solo se utilizaron medicamentos como *trigger,* sino que también parámetros de laboratorio (Ej. INR, glucosa <50 mg/dl, etc.) y módulos de cuidados (Ej. Transfusión de sangre, reingreso 30 días posterior al alta, etc.)(87), siendo estos parámetros que pueden influir en la efectividad al momento de detectar una reacción adversa.

Otro estudio realizado España por la universidad de Catalunya y la universidad de Alicante comparo la herramienta *trigger* con el sistema de notificación espontanea (SNEA), obteniendo como resultado que la *trigger tool* detecto eventos adversos e incidentes en el 41,3% de las revisiones mientras que el SNEA detecto un 10.3% eventos adversos e incidentes (71).

En el análisis de causalidad es importante saber que existen condiciones propias del paciente que impiden decir de forma certera si la reacción fue solamente por el medicamento o por alguna condición en específico (75), es por esto que la causalidad se clasifica como condicional, dudosa, posible, probable y cierta. Dentro de las 58 RAM que se reportaron en este estudio 1 fue cierta, condicional, 22 posible y 34 probable. En un estudio realizado en Bogotá el análisis de causalidad arrojo resultados similares, se obtuvieron 17 reacciones adversas teniendo en su mayoría

una causalidad probable (75), otro estudio realizado en un hospital de alta complejidad en España, el 68% de las RAM encontradas fueron clasificadas como probables (78), siendo estos resultados acordes a la causalidad encontrada en nuestras reacciones adversas.

A las reacciones adversas pesquisadas en este estudio se les realizo un análisis de preventabilidad, dando como resultado que 45 reacciones adversas no fueron prevenibles mientras que 13 reacciones adversas si fueron prevenibles, dentro de las RAM que clasificaron como prevenibles tuvimos el caso un paciente que ingirió raticida (clasificado como superwarfarina) con intenciones suicidas, interacción farmacológica de clopidogrel con rifampicina y algunas hipoglicemias, las cuales hablando con el equipo de enfermería indicaban que el paciente no comía los carbohidratos que le dejo la nutricionista en su totalidad, lo que provocaba que las insulinas generaran hipoglucemias.

Con respecto al análisis de gravedad, los resultados arrojaron que de las 58 RAM 12 fueron leves, 38 moderadas, 5 graves y 3 severas, los pacientes que presentaron reacciones adversas grave o severas eran pacientes a los cuales se les veía comprometida la vida con la presentación de la reacción adversa y necesitaban revertir rápido la RAM.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

La utilización de medicamentos como *triggers* en la detección de reacciones adversas, resulto ser útil al momento de disminuir la subnotificación, pudiendo reportar 58 reacciones adversas mediante esta herramienta, en comparación con los 38 reportes generados de manera espontánea, permitiendo ser una buena opción para implementar en el centro de salud debido a su impacto positivo.

La causalidad de las reacciones adversas encontradas fue en su mayoría probable y posible, teniendo un caso clasificado como condicional y 1 cierta.

Respecto a la preventabilidad 13 reacciones adversas pudieron prevenirse, sea con educación al paciente frente a su terapia, evitando automedicación y comunicación entre los equipos de salud mientras que 45 RAM no fueron prevenibles.

La gravedad de las reacciones adversas encontradas se clasificó desde leve a riesgo vital, encontrando 12 reacciones leves, 38 moderadas, 5 graves y 3 como riesgo vital.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Ignacio, Amador Cristián, Plaza José Cristian, Correa Gonzalo, Amador Roberto. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014 Ago [citado 2022 Jun 03] ; 142(8): 998-1005. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800007&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007.
2. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D.C.: OPS; 2011 (Red PARF Documento Técnico; 5
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ [Internet]. 2004;329(7456):15–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15
4. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis: HOSPITAL ADMISSIONS/VISITS ASSOCIATED WITH DDIs. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2014;23(5):489–97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/pds.3592
5. Savic L, Wood PM, Savic S. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: Challenges and recent advances. Tren Anaesth Crit Care [Internet]. 2012;2(6):258–63. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2012.08.003
6. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? JAMA [Internet]. 1998;279(15):1216–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1216
7. Elliott, R., Camacho, E., Campbell, F., Jankovic, D., St James, M., Kaltenthaler, E.,Wong, R., Sculpher, M., Faria, R. (2018) Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England. Rapid evidence synthesis and economic analysis of the prevalence and burden of medication error in the UK
8. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2018;17(7):681–95. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1491547
9. Bustamante Rojas Químico C, Farmacoepidemiólogo M. Pbworks.com. [citado el 8 de octubre de 2022]. Disponible en: http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/fetch/67704952/FV%20lectura%20213.pdf.
10. Cancer.gov. [citado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
11. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. Clin Med [Internet]. 2016;16(5):481–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-

12. Royer RJ. Mecanismo de acción de las reacciones adversas a medicamentos: una visión general. Farmacoepidemiología de seguridad de medicamentos1997;6(Suplemento 3): S43–50.
13. Guidance on adverse drug reactions Contents [Internet].Gov.uk. [citado el 11 de julio de 2022]. Disponible en:https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uplods/attachment_data/file/949130/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf
14. Witte KW, West DP. Immunology of adverse drug reactions. Pharmacotherapy [Internet]. 1982;2(1):54–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.1982.tb03173.x
15. Philp JR. Allergic drug reactions. En: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd edition. Chatswood, NSW, Australia: Butterworths; 1990.
16. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2018;115(29–30):501–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501
17. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2018;14(Suppl 2):60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13223-018-0289-y
18. Gerogianni K, Tsezou A, Dimas K. Drug-induced skin adverse reactions: The role of pharmacogenomics in their prevention. Mol Diagn Ther [Internet]. 2018;22(3):297–314. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40291-018-0330-3
19. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [Internet]. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018 [citado el 18 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas
20. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Daño hepático inducido por fármacos. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015;139(7):876–87. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA
21. Tejada Cifuentes Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2010 Oct [citado 2022 Oct 18] ; 3(3): 177-191. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es.
22. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology [Internet]. 2005;41(5):1179–97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/hep.20703
23. Muñoz-García Ángela, Andrade Raúl J.. Paracetamol e hígado. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2011 Mayo [citado 2022 Oct 18] ; 103(5): 276-276. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082011000500010&lng=es. https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082011000500010.
24. Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. Liver Int [Internet]. 2018;38(1):6–14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/liv.13535

25. Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K, Mrso M, Kralj E, Smolic R, Wu GY, Smolic M. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. Curr Drug Metab. 2018;19(10):830-838. doi: 10.2174/1389200219666180523095355. PMID: 29788883; PMCID: PMC6174638.
26. Teschke R, Danan G. Molecular Research on Drug Induced Liver Injury. Int J Mol Sci. 2018 Jan 11;19(1):216. doi: 10.3390/ijms19010216. PMID: 29324638; PMCID: PMC5796165.
27. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2017 Feb;21(1):35-54. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.002. PMID: 27842774.
28. Sukumaran D, Usharani P, Paramjyothi GK, Subbalaxmi MVS, Sireesha K, Abid Ali M. Un estudio para evaluar el efecto hepatoprotector de la N-acetilcisteína sobre la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos y la calidad de vida. Indio J Tuberc [Internet]. 2022 [citado el 28 de septiembre de 2022]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/
29. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-induced liver injury: Pattern recognition and future directions. Gut Liver [Internet]. 2016;10(1):27–36. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5009/gnl15114
30. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. Drug Saf [Internet]. 2000;22(1):53–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200022010-00005
31. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. Drugs Aging [Internet]. 1998;13(3):245–53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2165/00002512-199813030-00007
32. Johnathan W. Hamrick, PharmD Diane Nykamp, Phar, editor. U.S PHARMACIST, DRUG INDUCED BLEEDING [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-bleeding#:~:text=Drug%2Dinduced%20bleeding%20is%20commonly,the%20use%20of%20oral%20anticoagulants
33. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:811-819.*
34. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 115:1634-1642.
35. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013;110:205-212.
36. Caballero Requejo C, Urbieta Sanz E, Iniesta Navalón C, Gascón Cánovas JJ. Incorporación de los anticoagulantes de acción directa al arsenal terapéutico disponible: ¿progresa adecuadamente? Aten Primaria [Internet]. 2019;51(3):184–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2018.11.004

37. Montenegro-Aldana J de J, Rodríguez-Guerrero DA, Sáenz-Morales LC, López JF. Reversores de los nuevos anticoagulantes. Rev colomb cardiol [Internet]. 2016;23:100–3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.015
38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy. Chest [Internet]. 2012;141(2):e44S-e88S. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2292
39. Chu VL, Maltz HC. Warfarin. In: Cohen H, ed. *Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
40. Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioid-induced Respiratory Depression. Current Pharmaceutical Design. 2012;18:5994–6004
41. Huizen J. What to know about respiratory depression. MedicalNewstoday [Internet]. el 25 de junio de 2020; Disponible en: https://www.medicalnewstoday.com/articles/319030
42. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. Anesthesiology [Internet]. 2010;112(1):226–38. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c38c25
43. Leino K, Mildh L, Lertola K, Seppälä T, Kirvelä O. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. Anaesthesia 1999; 54: 835-40
44. van Dorp E, Yassen A, Sarton E, Romberg R, Olofsen E, Teppema L, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. Anesthesiology [Internet]. 2006;105(1):51–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200607000-00012
45. Moore TJ, Mattison DR. Adult utilization of psychiatric drugs and differences by sex, age, and race. JAMA Intern Med [Internet]. 2017;177(2):274–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7507
46. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2005;18(3):249–55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84
47. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2018: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. june,2019; Disponible en: https://eric.ed.gov/?id=ED594190
48. Calero González LM, Oropesa Pupo D, González Morales M, Roca Socarras AC, Blanco Torres K. La prescripcion de benzodiacepinas en el adulto mayor, un problema medico social actual. Correo Científico Médico de Holguín. 2009;2:13
49. López Vantour Ana, Aroche Arzuaga Alina, Bestard Romero Jamet, Ocaña Fontela Nelaines. Uso y abuso de las benzodiazepinas. MEDISAN [Internet]. 2010 Jun [citado 2022 Jul 17] ; 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400017&lng=es.

50. Alarcón Fernández O, Baudet Arteaga JS, Sánchez del Río A, Moreno Sanfiel M, Martín Martín JM, Borque Barrera P, et al. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2005;28(1):10–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1157/13070377
51. Sood MM, Sood AR, Richardson R. Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia. Mayo Clin Proc [Internet]. 2007;82(12):1553–61. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61102-6
52. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med [Internet]. 2000;109(4):307–14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00496-4
53. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. Drug Saf [Internet]. 2014;37(9):677–92. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0196-1
54. Mushiyakh Y, Dangaria H, Qavi S, Ali N, Pannone J, Tompkins D. Treatment and pathogenesis of acute hyperkalemia. J Community Hosp Intern Med Perspect [Internet]. 2011;1(4):7372. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3402/jchimp.v1i4.7372
55. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care [Internet]. 2005;28(5):1245–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245
56. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. Postgrad Med J [Internet]. 2011;87(1026):298–306. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2008.068197
57. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009;94(3):741–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1416
58. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG 2006 Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. J Am Med Inform Assoc 13:372–377
59. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA 2003 Drugdrug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 289:1652–1658
60. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes [Internet]. 1995;44(11):1249–58. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.44.11.1249
61. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 1999;28(3):495–500. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70084-0
62. Bolli GB. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2003;4(4):335–41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1023/a:1027397911746

63. Samu.cl. [citado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.samu.cl/wp-content/uploads/2019/04/Exenta-N%C2%BA42-Manejo-de-Hip%C3%B3glicemia-m%C3%B3viles-b%C3%A1sicos.pdf

64. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. J R Coll Physicians Lond. 1995;29(1):41–9.
65. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet [Internet]. 1998;351(9110):1200–1. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03148-1
66. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002. ISBN 92 4 159015 7.
67. World Health Organization. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. The Uppsala Monitoring Centre(the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala, Sweden, 2001. ISBN 91-631-1561-1.
68. Morales D M, Ruiz A I, Morgado C C, González F X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2002;19. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182002019100008
69. García Milián Ana Julia, Galindo Reymod Kenia, Morales Pérez Mayasil, León Cabrera Pablo. Farmacovigilancia hospitalaria. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2016 Dic [citado 2022 Jul 25]; 29(4): 688-695. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000400010&lng=es.
70. Sharma DRS. Methods in Pharmacovigilance [Internet]. 2015 [citado el 7 de 2022]. Disponible en: https://www.glocaluniversity.edu.in/files/eContent/eBpharm/SKS%20Methods%20in%20Pharmacovigilance.pdf
71. Ortner Sancho Jordi, Manzanera López Rafael, Grau Balcells Norma, Moya Alcocer Diego José, Farrús Esteban Xavier, Martínez Martínez Jose Miguel. Uso del Trigger Tool para la Detección de Incidentes y Eventos Adversos en una Mutua Colaboradora con la Seguridad Social. Arch Prev Riesgos Labor [Internet]. 2020 Sep [citado 2022 Jun 14] ; 23(3): 343-356. Disponibleen:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578254920200003003 43&lng=es. Epub 21Sep2020. https://dx.doi.org/10.12961/aprl.2020.23.03.04.

72. 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. [citado 14 Abr 2020]. (Disponible en www.IHI.org)
73. Norma General Tecnica, sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano N°140 [internet]. Chile: Ministerio de Salud; 2012 [consultado 27/03/2022]. Disponible en: https://www.ispch.cl/noticia/ministerio-de-salud-aprobo-nueva-norma-tecnica-n-140-sobre-el-sistema-nacional-de-farmacovigilancia/

74. Pontificia Universidad Católica de Chile. (2015). *La presencia del Hospital Clínico en los 130 años de la UC*. [online] Available at: https://www.uc.cl/es/component/content/article/244-noticia-principal/31019--la-presencia-del-hospital-clinico-en-los-130-anos-de-la-uc
75. EDWAR JAIRZIÑO MARTINEZ RAMIREZ. IVAN FERNANDO GONZALEZ VALDES. FARMACOVIGILANCIA ACTIVA A TRAVES DE MEDICAMENTOS TRAZADORES EN UNA CLINICA DE III NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTAD.C. [bogotá]: Universidad de ciencias aplicadas y ambientales ; 2016.
76. Benkirane R., Soulaymani-Bencheikh R, Khattabi A, Benabdallah G, Alj L, Sefiani H, Hedna K, Ouammi L, Olsson S (2014). Assessment of a New Instrument for Detecting Preventable Adverse Drug Reactions. DOI 10.1007/s40264-014-0257-5
77. National Institutes of Health National Cancer Institute.Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet] U.S. Deparmet of Health and Human Services 2017. [Consultado 20/03/2022] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html
78. HOLGUÍN H1, RAIGOSA D2, BRAVO E3, SALAZAR E, editor. Medicamentos trazadores como sistema de detección eficiente de eventos adversos medicamentosos desde el Servicio de Farmacia Hospitalario [Internet]. vol. 29. OFIL·ILAPHAR; 2018. Disponible en: https://www.ilaphar.org/medicamentos-trazadores-como-sistema-de-deteccion-eficiente-de-eventos-adversos-medicamentosos-desde-el-servicio-de-farmacia-hospitalario/
79. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Dependencia de benzodiazepinas y su tratamiento con flumazenil a dosis bajas: Dependencia de benzodiazepinas y su tratamiento. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2014;77(2):285–94.Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12023
80. Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de seguimiento farmacoterapéutico o de farmacoseguridad [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n1/0120-2448-amc-42-01-00042.pdf
81. Andrade PA. Efecto de la dexmedetomidina y morfina intratecal como coadyuvantes en anestesia obstétrica. Rev Cient Cienc Méd. 2020;23(2):184-91. DOI: 10.51581/ rccm.v23i2.12
82. Vázquez D, Rafael Marques M, Marques de Sousa S, Duarte M, Miguel S, Dobao González ML. Trombocitopenia inducida por heparina: cuando las plaquetas bajas pueden causar trombosis. Medicina Clínica Práctica [Internet]. 2019;2(6):112–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.mcpsp.2019.07.001
83. Elliott MB, Schafers SJ, McGill JB, Tobin GS. Predicción y prevención de la hipoglucemia hospitalaria relacionada con el tratamiento. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2012;6(2):302–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/193229681200600213
84. Miguel Ángel Nares-Torices, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso, Manuel Orlando Morales-Fernández, editor. Hipoglucemia: el

tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal? [Internet]. 2018. Disponible en: http://www.medicinainterna.org.mx/
85. Luciano González J., Mauricio Ramos G., Mariana Varas R., Roberto Moreno E., Marcela Ávila A., Renato Chacón A., Claudio Vargas R, editor. REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON DOSIS ALTAS DE HEPARINA: PROTAMINA EN DOSIS STANDARD VERSUS DOSIS REDUCIDAS. vol. 41. revista chilena de anestesia; 2012.
86. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. Semin Thromb Hemost. 2008;34(8):772-8. https://doi.org/10.1055/s-0029-1145259
87. Pérez Zapata, A. I., Gutiérrez Samaniego, M., Rodríguez Cuéllar, E., Andrés Esteban, E. M., de la Cámara, A. G., & Ruiz López, P. (2015). *Detección de efectos adversos en cirugía general mediante la aplicación de la metodología «Trigger Tool». Cirugía Española, 93(2), 84–90.* doi:10.1016/j.ciresp.2014.08.007
88. Kovesdy, C. P. (2017). Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, *18*(1), 41–47. https://doi.org/10.1007/s11154-016-9384-x

9. ANEXOS

ANEXO 1: RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

ACTA DE RESOLUCIÓN
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DE CIENCIAS DE LA SALUD UC
Re-acreditado por SEREMI de Salud
Resolución Exenta Nº 012793 del 27 de octubre de 2021

NUEVO ESTUDIO

Fecha y N° de Sesión: 06 de octubre de 2022; Sesión Ordinaria N°17

Investigador(a) Responsable: Tamara Edith Fuenzalida Abelleira

ID Protocolo: 220628010

Título del Proyecto: "Trigger Tools modificados: Una Herramienta propuesta para el desarrollo de Farmacovigilancia Activa"

Facultad/Unidad Académica: Facultad de Red Salud UC-Christus, Hospital Clínico UC-Christus

Académico(a) Responsable: Nicolás Felipe Severino Cuevas

Sitio de realización: Hospital Clínico UC-Christus

Financiamiento: Fondos propios

Miembros del Comité que participaron en la aprobación del estudio:

Mg. Ivonne Vargas Celis, Presidente subrogante

Mg. Mónica Vergara Quezada, Secretaria ejecutiva

Sr. Jorge Muñoz Castillo, Abogado miembro externo

Srta. Alyssa Garay Navea, Representante de la comunidad

Dr. Francisco Acevedo, Departamento de Hemato-Oncología

EU Mónica Cifuentes Soro, miembro externo

EU Víctor Contreras, Departamento de Anestesiología

Dr. Diego García-Huidobro, Departamento Medicina Familiar

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Dr. Juan Francisco Miquel, Departamento de Gastroenterología

Dr. Jorge Jalil, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

Sra. Ximena Ortega Fuenzalida, Ingeniero Agrónomo

Klgo. Nicolás Quintanilla, Unidad de ética y seguridad en investigación PUC

Dra. Marisa Torres Hidalgo, Departamento de Salud Pública

Dr. Luis Villarroel Del Pino, Departamento de Salud Pública

Documentos recibidos por el Comité:

- Carta Presentación Investigador Responsable
- Responsabilidad del Investigador
- Declaración Simple del Investigador Responsable

Documentos revisados y aprobados por el Comité:

- Formulario de solicitud de revisión ética.pdf
- Formulario Dispensa de Consentimiento Informado 2022.pdf
- Protocolo

Considerando que:

1- La investigadora referida cuenta con la experiencia necesaria para la conducción y el desarrollo de este tipo de estudio;

2- La metodología descrita es apropiada para el cumplimiento de los objetivos del

estudio, de acuerdo con los estándares internacionales de rigor científico;

3- El estudio considera el análisis de información secundaria y retrospectiva, de registros clínicos, de manera de-identificada; y

4- Se considera el resguardo de la confidencialidad de la información sensible e identificable en la difusión de resultados.

Resolución CEC-Salud UC:

Este proyecto cuenta con **la opinión favorable del Comité con fecha 06 de octubre de 2022**, en la **sesión ordinaria N°17**, la que tiene vigencia de un año.

La investigadora responsable deberá solicitar la renovación anual de la presente aprobación ética con al menos 30 días de anticipación si desea continuar con el estudio. Si no ha recibido la respuesta oficial a su solicitud, la investigadora deberá detener las actividades del proyecto y no podrá proceder con el análisis de los datos.

En la eventualidad de requerir cualquier modificación al estudio o a los documentos aprobados originalmente, la investigadora deberá notificarlo al Comité por medio de una enmienda (a través de plataforma) para la evaluación y emisión de una nueva acta de resolución ética. **(ID: 220628010)**







MG. Mónica Vergara Quezada.
Secretaria Ejecutiva
CEC-Salud UC

MG. Ivonne Vargas Celis
Presidenta (S)
CEC-Salud UC

Santiago, 20 de octubre de 2022

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC-Salud UC

Se certifica que la información contenida en el presente documento es correcta y que refleja el Acta del Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud UC (CEC-Salud UC). Este Comité adhiere a los principios éticos de la Pontificia Universidad Católica de Chile, que considera como eje fundamental el respeto a la dignidad de la persona humana en cualquier condición. Este Comité cumple además con las Guías de buena práctica clínica definidas por la Conferencia Internacional de Armonización (GCP-ICH); y con las leyes chilenas 19.628; 20.120; 20.584 y 20.850 que modifica el Código Sanitario

ANEXO 2: METODOLOGIA RECOLECCION DE DATOS

