



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Asesoría Farmacológica Para Prevenir Eventos Adversos En Una Unidad De Cuidados Intensivos En Un Hospital Universitario En Bogotá FASE 1: Frecuencia de eventos adversos y errores de prescripción

Carlos Emilio Arbeláez Ariza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2024

**Asesoría Farmacológica Para Prevenir Eventos
Adversos En Una Unidad De Cuidados Intensivos En
Un Hospital Universitario En Bogotá
FASE 1: Frecuencia de eventos adversos y errores de
prescripción**

Carlos Emilio Arbeláez Ariza

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título

de:

Magister en Ciencias - Farmacología

Director:

MD, MSc, Carlos Maldonado

Codirector (a):

MD, MSc, PhD José Orozco

MD, Neumólogo, Darío Londoño

Línea de Investigación:

Farmacovigilancia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2024

Dedicatoria

A mi amada familia:

A mi madre,

fuerza inagotable de amor y apoyo.

A mi padre,

cuyo legado perdura en cada logro alcanzado.

A mis queridas hermanas,

compañeras de vida y ejemplo de fuerza.

A mi esposa,

pilar fundamental en cada paso de este camino.

A mis hijos,

por ser mi inspiración diaria y razón de esfuerzo constante.

Este logro es el resultado de su incondicional amor y respaldo. Gracias por ser mi sostén en cada etapa de esta travesía.

Agradecimientos

A la Oficina de Investigaciones, a la Unidad de Cuidados Intensivos y al Grupo de Sistemas del Hospital Universitario de San Ignacio, en especial al Dr. Ignacio Zarante y a Cony, por brindarme acceso a la información crucial para este estudio, permitiéndome utilizar la base de datos SAHI y proporcionándome los recursos locativos necesarios para la recolección de datos.

Agradezco profundamente a los Doctores Carlos Maldonado, José Orozco y Darío Londoño, mi invaluable equipo de Dirección de Tesis, por su continua orientación, sabios consejos y apoyo constante a lo largo de esta investigación.

Mi reconocimiento especial a la Real Academia Española por su valioso respaldo lingüístico, el cual fue fundamental para interpretar y elaborar definiciones precisas referentes a los daños en la salud causados por medicamentos.

Expreso mi gratitud a los autores cuyos trabajos bibliográficos han sido fundamentales para la construcción y fundamentación de este estudio, por su generosidad al proporcionarme copias de sus artículos en texto completo, permitiéndome acceder a información valiosa que de otra manera habría sido inalcanzable.

Agradezco sinceramente a cada persona e institución que, directa o indirectamente, ha contribuido al desarrollo y culminación de esta investigación. Sus aportes han sido de gran valor y han enriquecido significativamente este trabajo.

Resumen

Asesoría Farmacológica Para Prevenir Eventos Adversos En Una Unidad De Cuidados Intensivos En Un Hospital Universitario En Bogotá

FASE 1: Frecuencia de eventos adversos y errores de prescripción

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario de San Ignacio entre julio y agosto de 2005, que incluyó 63 pacientes y registró 2209 órdenes médicas en 250 días-paciente de seguimiento.

Se encontró que 54.9% de las órdenes iniciales y 32.3% de las órdenes de seguimiento presentaban errores de prescripción, siendo más comunes la administración de medicamentos contraindicados, interacciones de alto riesgo y el uso fuera de indicaciones aprobadas. Se encontró que las órdenes con estos errores tenían una frecuencia de efectos adversos del 32.9%, mientras que las órdenes sin errores mostraban un 22.9%. Estos datos sugieren que aproximadamente el 30.4% de los efectos adversos podrían haberse evitado mediante una intervención que identificara y previniera estos errores de prescripción. Además, se identificó que de los 110 medicamentos empleados en la UCI, diez causaron el 50% de los efectos adversos y veinticinco medicamentos el 80%.

Se propone la intervención de un farmacólogo en la UCI para analizar las prescripciones, detener el uso de medicamentos contraindicados, prevenir interacciones de alto riesgo y corregir el uso fuera de indicaciones aprobadas. Esta intervención también incluiría la identificación temprana de errores de prescripción y eventos adversos, el apoyo en su manejo y el diseño de herramientas educativas continuas para mejorar los hábitos de prescripción médica y, por ende, la efectividad del tratamiento farmacológico en la UCI.

Palabras clave: Unidad de Cuidados Intensivos, Eventos Adversos, Prevención, Errores de Medicación

Abstract

Pharmacological Counseling to Prevent Adverse Events in an Intensive Care Unit at a University Hospital in Bogotá

PHASE 1: Frequency of Adverse Events and Prescription Errors

An observational cohort study was conducted in the Intensive Care Unit (ICU) of San Ignacio University Hospital during July and August 2005. The study included 63 patients and recorded 2209 medical orders during 250 patient-days of follow-up.

The findings revealed that 54.9% of the initial orders and 32.3% of the follow-up orders presented prescription errors, with the most common being administration of contraindicated medications, high-risk interactions, and off-label use. Orders with these errors showed an adverse effects frequency of 32.9%, while error-free orders displayed 22.9%. These results suggest that approximately 30.4% of adverse effects could have been prevented through intervention identifying and preventing these prescription errors. Furthermore, it was identified that ten medications caused 50% of the adverse effects, and twenty-five medications accounted for 80%, highlighting the importance of prioritizing these drugs in risk mitigation strategies.

Consequently, the intervention of a pharmacologist in the ICU is proposed to analyze prescriptions, halt the use of contraindicated medications, prevent high-risk interactions, and correct off-label use. This intervention would also involve early identification of prescription errors and adverse events, support in their management, and the design of continuous educational tools to enhance medical prescription habits and thereby improve the effectiveness of pharmacological treatment in the ICU.

Keywords: Intensive Care Unit, Adverse events, Prevention, Medication Errors

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XIII
Introducción	1
1. Capítulo 1: Marco conceptual	5
1.1 Términos operativos en farmacovigilancia	6
1.1.1 Primer abordaje a las definiciones operativas (2006)	8
1.1.2 Definiciones y Términos de la OMS en 2024	13
1.2 Diferentes tipos de farmacovigilancia	15
1.2.1 Farmacovigilancia regulatoria	15
1.2.2 Farmacovigilancia clínica	16
1.2.3 Farmacovigilancia poblacional	17
1.3 Errores de medicación y prevenibilidad	18
1.3.1 Prevención de efectos adversos	19
1.3.2 Cultura enfocada en la solución de problemas de seguridad	21
1.3.3 Propuesta de un modelo Lean para la prevención de efectos adversos	23
2. Capítulo 2: Diseño Experimental	27
2.1 Justificación y Objetivos	27
2.1.1 Justificación	27
2.1.2 Objetivos	28
2.2 Diseño	28
2.3 Población	29
2.4 Materiales y Métodos	29
2.4.1 Historia Clínica Digital y Recolección de datos	29
2.4.2 Diligenciamiento de la base de datos	30
2.5 Definiciones de caso	31
2.6 Análisis estadístico	32
2.6.1 Naturaleza de los datos	32
2.6.2 Determinación del tamaño muestral	32
2.6.3 Análisis de variables	33

2.6.4	Plan de análisis.....	34
2.7	Consideraciones éticas.....	37
3.	Capítulo 3: Resultados	39
3.1	Pacientes.....	39
3.1.1	Análisis de supuestos de normalidad	42
3.2	Análisis de prescripción	43
3.2.1	Descripción de errores de prescripción	44
3.2.2	Factores de riesgo asociados con errores de prescripción.....	45
3.2.3	Factores asociados con la ocurrencia de efectos adversos.....	49
3.2.4	Medicamentos y errores relacionados con la ocurrencia de efectos adversos	
	52	
4.	Capítulo: Discusión de Resultados.....	55
5.	Conclusiones y recomendaciones	59
5.1	Conclusiones.....	59
5.2	Recomendaciones	60
A.	Anexo: Formato de recolección de datos	63
	Bibliografía	75

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1 Diagrama de inclusión y exclusión de pacientes.....	40
Figura 3-2 Análisis gráfico de normalidad de edad, puntaje Apache II y Número de medicamentos administrados.....	42
Figura 3-2 Análisis gráfico de normalidad de edad, puntaje Apache II y Número de medicamentos administrados (Continuación).....	43

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1 Definiciones de Evento Adverso en la literatura publicada antes de 2006	8
Tabla 3-1 Características demográficas de los pacientes.....	41
Tabla 3-2 Frecuencia de comisión de errores de prescripción en órdenes nuevas	44
Tabla 3-3 Frecuencia de comisión de errores de prescripción en órdenes de seguimiento	45
Tabla 3-4 Relación entre errores de prescripción y efectos adversos con el sexo del paciente.....	47
Tabla 3-5 Relación entre errores de prescripción con la edad del paciente.....	47
Tabla 3-6 Relación entre errores de prescripción con la escala Apache II.....	47
Tabla 3-7 Relación entre errores de prescripción con el número de medicamentos que recibe un paciente.....	49
Tabla 3-8 Relación entre errores de prescripción con el número de diagnósticos.....	49
Tabla 3-9 Factores de riesgo asociados con la ocurrencia de efectos adversos	50
Tabla 3-10 ANOVA para algunos factores en la ocurrencia de efectos adversos.....	51
Tabla 3-11 Medicamentos asociados con el 50% de efectos adversos detectados	53

Lista de Símbolos y abreviaturas

AMD / Intel Core - Tipos de procesadores de computadoras

ANOVA - Análisis de la Varianza

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Evaluación Aguda de la Fisiología y la Clasificación de Enfermedades Crónicas II)

ASA - Ácido Acetilsalicílico

BUN - Nitrógeno ureico en sangre

CV - Carga viral

DDR - Memoria RAM Dual

F - Valor F (Estadístico F)

FDA - Administración de Alimentos y Medicamentos (en inglés: Food and Drug Administration)

GB - Gigabytes (unidad de almacenamiento de datos)

GL - Grados de libertad

ICH - Conferencia Internacional de Armonización

IC95% - Intervalo de Confianza del 95%

INVIMA - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia)

IR - Insuficiencia renal

MC Ajust. - Media de cuadrados ajustada

Medline - Base de datos bibliográfica de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos

MeSH - Encabezados de Materias Médicas (en inglés: Medical Subject Headings)

MHz - Megahercios (unidad de frecuencia)

Micromedex - Base de datos de referencia sobre medicamentos y atención médica

Minitab - Software estadístico

NNT - Número necesario a tratar

OMS - Organización Mundial de la Salud

OR - Odds Ratio

RAM – Memoria de Asignación Aleatoria

RIQ - Rango Intercuartílico

RNA - Ácido ribonucleico

RR - Riesgo Relativo

SAHI - Sistema de Historia Clínica Digital del Hospital de San Ignacio

SC Ajust. - Suma de cuadrados ajustada

SD - Desviación Estándar

TMP/SMX - Trimetoprim/Sulfametoxazol

TPS - Sistema de Producción Toyota (en inglés: Toyota Production System)

UCI - Unidad de Cuidados Intensivos

UK - Reino Unido

UMC - Centro de Monitoreo de Uppsala (Uppsala Monitoring Centre)

US - Estados Unidos

Introducción

La prevención de eventos adversos en el ámbito médico es un tema complejo, ya que implica la ocurrencia de sucesos causales en los que las acciones u omisiones del personal sanitario están vinculadas al daño a la salud del paciente. Esta perspectiva aparentemente contradice el principio fundamental de la medicina "Primum non nocere" (Primero no hacer daño), por lo que su reporte, análisis y las medidas de mitigación de riesgo enfrentan barreras de comportamiento para su puesta en marcha. Asumiendo erróneamente la existencia de culpabilidad en actos que realmente son involuntarios y corresponden a la falible naturaleza humana.

Esta lógica fue explorada por investigadores del St. Vincent's Hospital en Melbourne, Australia, quienes encontraron que los médicos que cometen errores temen ser culpados por sus colegas; cuando un evento adverso se asocia con un error, los médicos consideran que existe una mayor probabilidad de que sus pacientes inicien acciones legales en su contra, les causen problemas, o emprendan acciones disciplinarias¹. El ambiente clínico no brinda apoyo al profesional, lo que impide las condiciones adecuadas para hablar abiertamente sobre el tema y, por ende, dificulta una intervención eficaz.

Además de las barreras para abordar los eventos prevenibles, se han evidenciado limitaciones para atribuir la ocurrencia de resultados adversos a un medicamento. Resulta notable que el primer artículo que se encuentra indexado por la Biblioteca Nacional de Medicina (US) en la base de datos PubMed fuera publicado en 1789², en el London Medical Journal, y que después de ello, pasaron casi dos siglos antes de la aparición del primer artículo que describía la relación entre un medicamento y un evento adverso; en este caso la talidomida y la ocurrencia de la focomelia, publicado en 1961 por el Doctor Hans-Rudolf Wiedemann³ en la revista Medizinische Welt de la Asociación Médica Estatal de Baviera en Alemania.

El primer artículo en el que se cuantificaron las complicaciones medicamentosas severas, como se denominó en ese momento, a lo que posteriormente serían las reacciones o eventos adversos, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue publicado en 1979 e incluyó datos provenientes de nueve hospitales universitarios, en los cuales fueron atendidos 63.717 pacientes durante el periodo de recolección de datos. Los investigadores encontraron una tasa de complicaciones medicamentosas de 1.8%⁴; dato que no es diferente a lo reportado en 1987 por el Grupo Italiano de Evaluación de Cuidados Intensivos (IGICE), quienes encontraron una incidencia de reacciones adversas medicamentosas en la UCI de 1.35%⁵. Llama la atención que años más tarde en 2004 el Dr Philippe Michel y su equipo publicaran en *British Medical Journal* una comparación de tres métodos para la estimación de frecuencia de eventos adversos prevenibles en hospitales de cuidado agudo, encontrando que la detección retrospectiva identificaba eventos adversos en el 66% de los pacientes, mientras que al hacerlo de modo prospectivo se identifican en 70% de los casos, de los cuales según los autores, podían clasificarse como prevenibles el 40% y 64% respectivamente; el método de corte transversal no fue recomendado dada una alta tasa de eventos adversos identificados como falsos positivos⁶.

Se hace evidente que la prevención de eventos adversos en la atención médica es un desafío complejo, y que la tasa de detección depende de múltiples factores, como el método empleado, la definición operativa de evento, la frecuencia de ocurrencia en sí y las condiciones de entorno para los profesionales sanitarios que permitan su identificación. Sin embargo, la complejidad no puede ser un limitante para impedir el diseño de estrategias de mitigación o de mejoría de la seguridad del paciente, dado el impacto sanitario y económico que implican.

La UCI es el servicio hospitalario que más medicamentos emplea por paciente diariamente⁷, y la ocurrencia de eventos adversos a medicamentos en este ámbito se asocia con morbilidad, incremento significativo de la estancia hospitalaria, elevación de los costos directos de la atención y el riesgo de mortalidad, lo que genera una carga económica elevada para el sistema de salud y para la sociedad, además de tener un impacto significativo sobre la salud y vida de los pacientes⁷⁻⁹, por lo que la adecuada cuantificación de la magnitud del efecto es de vital importancia.

No obstante, la frecuencia estimada de efectos adversos en UCI presenta una amplia variabilidad; en Brasil, se llevó a cabo un estudio que analizó la ocurrencia de eventos adversos en mujeres hospitalizadas en seis Unidades de Cuidados Intensivos Obstétricos. Este estudio reportó una media de ocurrencia de eventos adversos de 27.2%, utilizando la Escala de Naranjo para su clasificación¹⁰; otro estudio realizado en pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos Oncológicos informó una frecuencia de 35.3%, definiendo los eventos adversos a medicamentos como lesiones o daños al paciente debido a intervenciones relacionadas con medicamentos¹¹. Asimismo, un tercer estudio multicéntrico, abarcó 7 UCI del sistema de salud militar y encontró una tasa de ocurrencia de 15.5% para eventos adversos a medicamentos, definidos como lesiones que ocurrían como resultado de intervenciones relacionadas con medicamentos¹². Se hace evidente que, las frecuencias informadas en estos estudios no son comparables debido a las diferentes definiciones operativas empleadas, y que en el caso particular de las definiciones utilizadas en las UCI generales y oncológicas están altamente influenciadas por el criterio del investigador, lo que limita su reproducibilidad.

Por tanto, es de gran importancia establecer un criterio operativo diagnóstico de efecto adverso, que sea de fácil utilización, reproducible y que favorezca la toma de decisiones para mitigar el impacto negativo de la farmacoterapia y maximizar sus beneficios en pacientes críticamente enfermos, además del acompañamiento de Farmacólogos en los servicios de cuidado crítico.

En el contexto actual de las UCI en Colombia, la presencia de farmacólogos clínicos no es común, a diferencia de la participación de farmacéuticos en otros países en este ámbito, dedicados a la prevención de eventos adversos. El papel potencialmente significativo que estos profesionales pueden desempeñar en este entorno es crítico. Los farmacólogos, a través de su formación especializada, podrían ofrecer contribuciones integrales que abarquen la gestión óptima de la farmacoterapia en pacientes críticamente enfermos. Sus intervenciones podrían incluir la revisión minuciosa de las prescripciones médicas, la identificación y prevención proactiva de posibles interacciones medicamentosas, el monitoreo terapéutico personalizado, y la sugerencia de alternativas terapéuticas cuando sea necesario. Esta participación podría impactar positivamente en la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico en la UCI, reduciendo la incidencia de eventos adversos relacionados con medicamentos y errores en su administración. Además, su incorporación

en el equipo multidisciplinario de la UCI podría optimizar los recursos y la calidad de la atención, ofreciendo una perspectiva especializada que complementaría el cuidado integral de los pacientes críticos.

Considerando las ideas expuestas anteriormente, los farmacólogos en las UCI pueden generar aportes especializados fundamentales para optimizar la farmacoterapia en pacientes críticamente enfermos. Su intervención no solo se traduce en una revisión minuciosa de las prescripciones médicas, la detección proactiva de posibles interacciones medicamentosas y el monitoreo terapéutico personalizado, sino que también constituye una contribución integral para reducir significativamente la incidencia de efectos adversos de la farmacoterapia y garantizar la seguridad y eficacia en el tratamiento farmacológico en entornos críticos como las UCI, mejorando la calidad de la atención y generando un impacto positivo en la salud y vida de los pacientes críticos, al complementar de manera especializada el cuidado integral brindado en estos entornos hospitalarios.

1. Capítulo 1: Marco conceptual

La Farmacovigilancia es una disciplina joven con menos de un siglo de trayectoria. Los primeros casos registrados de desenlaces adversos de la farmacoterapia fueron presentados por Kosenow y Pfeiffer en 1960¹³ como un poster en el congreso alemán de pediatría. Si bien, este hito dio origen a los sistemas actuales de farmacovigilancia; en su momento, no generaron mayor atención por parte de la comunidad médica, hasta la publicación de una serie de casos un año más tarde por el Dr. Wiedemann³.

La aparición de sistemas nacionales de farmacovigilancia en múltiples países se consolidó en 1968 con la creación del centro coordinador del Programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra, el cual se trasladó a Uppsala, Suecia en 1978, donde continúa hasta el día de hoy. En su declaración misional, el Centro de Monitoreo de Upsala y *“los miembros del programa trabajan a nivel nacional y colaboran a nivel internacional para monitorear e identificar el daño causado por los medicamentos, reducir los riesgos para los pacientes y establecer estándares y sistemas de farmacovigilancia a nivel mundial”*¹⁴; en dicha declaración, la expresión daño causado por los medicamentos, evidencia un enfoque centrado en el producto farmacéutico, es decir que el programa se creó con énfasis regulatorio.

No obstante la hoy la OMS y el Centro de Upsala, explican que la ocurrencia de los efectos adversos se debe a que no todas las personas reaccionan de la misma manera frente a los medicamentos ya que cada quién posee sus propios factores de riesgo, relacionados con la genética, otras enfermedades, la medicación, alergias, condiciones sociales, psicología y otros factores¹⁵; lo que implica una evolución hacia un concepto de multicausalidad. Cuando el programa Nacional de Farmacovigilancia de Colombia, en cabeza del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) fue aceptado como miembro del Programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos de la OMS

en diciembre de 1996, el enfoque de la OMS era totalmente farmacocéntrico; hoy además de concebir la multicausalidad, el programa de monitoreo ofrece cursos de autoaprendizaje en línea sobre errores de medicación.

Como ciencia joven la farmacovigilancia evoluciona rápidamente y cuando eso ocurre en diferentes campos del conocimiento, el curso lógico es la subdivisión y la especialización. En los últimos años se han dado grandes pasos tendientes a este proceso, pero es imperioso acelerarlo para mitigar de modo más eficiente los riesgos a la salud, no solo asociados con el medicamento, sino con la farmacoterapia como un concepto más amplio.

En este orden de ideas, debe robustecerse la Farmacovigilancia regulatoria, enfocada en la detección de señales como ha sucedido desde 1968, pero también es necesario el surgimiento de la Farmacovigilancia clínica, enfocada en aspectos propios de la farmacoterapia en pacientes individuales como la genética, hipersensibilidad, interacciones con medicamentos, alimentos y preparados herbales, y cronoterapia, entre otros y dirigida al proceso de medicación como determinante del desenlace terapéutico, tanto positivo (efectividad) como adverso (seguridad); así como la Farmacovigilancia poblacional centrada en aspectos de salud pública y política de medicamentos, con un enfoque que incluya aspectos epidemiológicos y relacionados con economía de la salud.

El presente trabajo se circunscribe en la Farmacovigilancia clínica, y desarrolla aspectos propios del proceso de medicación como una intervención terapéutica global, en la que el medicamento no es un elemento aislado, sino un componente de un proceso complejo en el que participan múltiples profesionales. En consecuencia, se centra en los errores de prescripción, un tipo puntual de error de medicación, y evalúa su impacto en la ocurrencia de efectos adversos en la Unidad de Cuidados Intensivos médica de adultos en un Hospital Universitario.

1.1 Términos operativos en farmacovigilancia

El uso de terminología uniforme en farmacovigilancia desempeña un papel fundamental al establecer una base común y coherente para la comunicación y el intercambio de

información entre profesionales de la salud, investigadores y entidades regulatorias. Estándares terminológicos precisos y consistentes permiten una mejor comprensión y comparación de datos relacionados con los aspectos de seguridad relacionados con la medicación, facilitando así la identificación temprana de señales de seguridad, la evaluación de riesgos y la toma de decisiones informadas para garantizar la seguridad de los pacientes. Esta uniformidad en la terminología también contribuye a la colaboración entre profesionales, instituciones, autoridades locales y nacionales y organizaciones del ámbito global en la farmacovigilancia al permitir la comparación de datos entre diferentes instituciones, regiones y sistemas de salud, fortaleciendo así la vigilancia, prevención y manejo de riesgos a la salud relacionados con la medicación.

Una revisión bibliográfica con restricción de fecha anterior a Diciembre de 2006 en la que se identificaron las definiciones de evento adverso empleadas por diversos autores, demostró una significativa disparidad conceptual al respecto (Tabla 1), de modo que no todos estaban hablando de lo mismo al referirse al mismo término. De hecho, incluso cuando empleaban la misma definición, no era posible asegurar que se tratara del mismo concepto, pues algunas definiciones eran tan amplias que permitían abarcar conceptos que no eran comparables bajo una misma categoría, según la interpretación que se le diera al lenguaje.

Llama la atención que en las definiciones operativas de Uppsala Monitoring Centre (UMC) en 2002 se afirmaba que un evento adverso era una Reacción Adversa que no necesariamente tiene una relación de causalidad, mientras que la FDA de los Estados Unidos, un país miembro del programa Mundial de Monitoreo de medicamentos lo definía como Un suceso en el cual la asociación causal con el medicamento no existe; si bien parece sutil la diferencia, conceptualmente la afirmación “que no necesariamente” implica la ausencia de necesidad de realizar una valoración de causalidad para clasificar un suceso como evento adverso, y la utilidad de ello era fomentar el reporte incluso cuando el reportante no estuviese seguro si la relación existía o no. En el segundo caso, el afirmar que la relación de causalidad “no existe”, implica el haber realizado la valoración de causalidad con una determinación negativa de la misma, lo cual por un lado es difícil de determinar ya que en la mayoría de los casos cuando se aplican las escalas de causalidad el resultado es posible o probable, y las categorías de certeza (improbable o definitiva),

rara vez se logran definir; pero, por otro lado convierte la definición en inútil ya que sería una reacción adversa descartada.

Tabla 1-1 Definiciones de Evento Adverso en la literatura publicada antes de 2006

Autor	Definición
Brown S, 2000 ¹⁶	Cualquier efecto nocivo, no intencional e indeseado de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico o terapia.
Bates DW, 1995 ¹⁷ Leape LL, 1995 ¹⁸ Leape LL, 1999 ¹⁹ Gurwitz JH, 2000 ²⁰	Lesión causada por el uso de un medicamento
Kaushal R, 2001 ²¹	Lesión resultante del uso de un medicamento.
Fortescue EB, 2003 ²²	Cualquier lesión al paciente relacionada con la medicación.
ASHSP, 1998 ²³	Un evento que genera una lesión debido a la medicación o a falta de esta.
FDA ²⁴	Un suceso en el cual la asociación causal con el medicamento no existe.
Edwards IR, 2000 ²⁵ Gurwitz JH, 2000 ²⁰ Cobert BL, 2002 ²⁶ ICH, 2003 ²⁷	Una Reacción Adversa que no necesariamente tiene una relación de causalidad con el tratamiento
Classen DC, 1991 ²⁸ Schlienger RG, 1999 ²⁹	Lesión causada por un medicamento
Andrews LB, 1997 ³⁰	Un error de medicación con o sin daño del paciente
Kohn LT, 2000 ³¹	Una lesión resultante de una intervención médica relacionada con un medicamento

ASHSP: American Society of Health System Pharmacists; FDA: Food and Drug Administration; ICH: International Conference of Harmonization

1.1.1 Primer abordaje a las definiciones operativas (2006)

El presente trabajo se desarrolló en 2006 y debió navegar la incertidumbre generada por 10 definiciones diferentes contenidas en la literatura, por lo que fue necesario emplear las definiciones estándar de UMC publicadas en 2002 y que eran las reconocidas por el programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos, pero ante la ambigüedad de algunas se realizó un trabajo de interpretación de estas, para lo cual se solicitó el apoyo de la Real Academia Española.

Reacción Adversa: Una respuesta a un fármaco, la cual es nociva y no intencional, que sucede a las dosis normalmente utilizadas por el hombre para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento o modificación de una función biológica³².

Comentario de la OMS:

Esta definición básica incluye todas las dosis que se prescriben clínicamente, pero su intención es excluir las sobredosis deliberadas o accidentales. Se incluyó la categoría de “reacción adversa inesperada” para facilitar el entendimiento del tipo de reacción adversa más importante de reportar a las agencias de monitoreo de medicamentos World Health Organization³².

Interpretación para el presente estudio:

Los elementos más relevantes a resaltar en la definición son

- Es una respuesta nociva a un fármaco
- No intencional
- Sucede a las dosis normalmente utilizadas en el hombre con un fin terapéutico

En el comentario de la OMS, es claro en afirmar que la intención de incluir la afirmación “sucede a las dosis normalmente utilizadas por el hombre” tiene por objeto excluir sobredosificaciones accidentales o deliberadas. Sin embargo, también es útil adicionar que dicha expresión excluye las subdosificaciones accidentales o deliberadas.

Aun cuando lo anterior por sí solo pudiera ser claro, vale la pena profundizar en el término de Dosis normal. La Real Academia española define **normal** como ‘*adj. Dicho de una cosa: Que, por su naturaleza, forma o magnitud, se ajusta a ciertas normas fijadas de antemano*’, es decir, que los parámetros cuantitativos y cualitativos propios de la dosificación (Dosis, Frecuencia, Vía y Duración) deben ajustarse al conocimiento médico existente, como que su administración debe ajustarse a las situaciones clínicas en las que dicho uso ya se encuentre aceptado. Lo anterior permite afirmar que, para catalogar un fenómeno como reacción adversa, la utilización subyacente del medicamento debe ser la adecuada respecto a indicación y dosificación, de acuerdo con las características del paciente.

Algunos autores han afirmado que la relación de causalidad del desenlace negativo con el medicamento es una característica propia de las Reacciones Adversas, sin embargo, dicha

relación de causalidad no se encuentra enunciada como condición dentro de la definición de la Organización Mundial de la Salud. Los documentos que hacen dicha condición necesaria son los emitidos por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), cuyos lineamientos son definidos para la industria farmacéutica; tanto la FDA como la ICH tienen claros intereses regulatorios y por ello en ese ámbito la relación de causalidad es una condición necesaria para emprender medidas sanitarias. En el campo asistencial dado que el único responsable no es el medicamento, no es práctico ni adecuado emplear definiciones acuñadas para el ámbito regulatorio, pues tal como lo afirma la OMS, la utilidad de la definición de Reacción adversa es el reporte a las autoridades regulatorias.

Reacción Adversa Inesperada: Es una Reacción Adversa, en la cual la naturaleza o severidad no es consistente con el etiquetado local, el registro sanitario, o esperada de las características del fármaco³².

Interpretación para el presente estudio:

Dado que una Reacción Adversa Inesperada, no es consistente con la información disponible del fármaco, los postulados de causalidad no serán aplicables a la misma, sin embargo, para efectos del reporte, la OMS decide clasificarlas como Reacciones Adversas, lo que hace evidente que no es una característica necesaria de las reacciones adversas la relación de causalidad, la cual como se enunció anteriormente, no se encuentra contenida en la definición.

Evento Adverso / Experiencia Adversa: Un suceso médico desafortunado que se puede presentar durante el tratamiento con un producto farmacéutico, el cual no necesariamente guarda una relación de causalidad con el tratamiento³².

Comentario de la OMS

Este es un término más reciente que algunos usan intercambiabilmente con 'reacción adversa', pero, como se indica, este debe reservarse para fenómenos clínicos que ocurren durante el tratamiento en los cuales la posibilidad de una relación de causalidad no se ha considerado³².

Interpretación para el presente estudio:

Los componentes relevantes de la presente definición son

- Suceso medico desafortunado
- Se presenta durante el tratamiento con un producto farmacéutico
- No necesariamente guarda una relación de causalidad

De la primera característica considerada como relevante en la definición se infiere que se trata de un evento nocivo; al afirmar que sucede durante un tratamiento con un producto farmacéutico se hace referencia implícita a que se requiere la utilización de terapia con base en un medicamento, aun cuando su uso no esté ajustado a la indicación y dosificación normales.

La real Academia de la lengua define **tratamiento** como '*Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad*', en este orden de ideas el conjunto de medios utilizados en el tratamiento farmacológico son un producto farmacéutico y el conocimiento de uso de este, el cual define el modo de empleo.

El comentario de la OMS menciona que en este tipo de sucesos la relación de causalidad no ha sido considerada; lo cual no significa que no sea posible, sino que sencillamente no se ha considerado.

La expresión textual contenida en la definición es, 'el cual no necesariamente guarda una relación de causalidad con el tratamiento', y vale la pena resaltar que al incluir la palabra 'necesariamente', se abre la posibilidad de clasificar como eventos adversos sucesos que tienen relación causal con el tratamiento farmacológico y sucesos que no tienen relación causal con el tratamiento, como es el caso de las condiciones fisiológicas, bioquímicas y demás particularidades del paciente y las derivadas del uso del medicamento, que modifican el comportamiento del fármaco en un individuo particular.

Evento Adverso Prevenible: La definición de Evento Adverso Prevenible no se encuentra consignada en los términos operativos de la FDA, de la ICH o del Programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, lo que claramente evidencia que el objetivo de dichos programas no es la prevención de eventos adversos ni la contención del daño a la salud de pacientes **individuales**.

Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y la Biblioteca Nacional de Medicina han definido como término MeSH el término – Prevención y control –, el cual se define como:

Usado para términos de enfermedades; para incrementar la resistencia respecto a enfermedades animales o humanas (ej. Inmunización), para el control de vectores de transmisión, para prevención y control de riesgos ambientales, o para prevención y control de factores sociales que generan enfermedad. Incluye medidas preventivas en casos individuales.

El diccionario de la Real Academia española define **prevención** como ‘Preparación y disposición que se hace anticipadamente para evitar un riesgo o ejecutar algo’.

De las anteriores definiciones se entiende que una preparación para evitar un riesgo requiere de una acción consciente y voluntaria; además es claro que el objeto de dicha acción es la disminución de un riesgo, que en este caso involucra la salud del paciente.

La disminución del riesgo hace referencia entonces a la modificación de los factores implicados y determinantes del desenlace, en este caso de los Eventos Adversos, cuya ocurrencia es multicausal y depende de factores propios del paciente, de la enfermedad, del medicamento y del uso que de este se haga en la terapéutica. Dado que los únicos factores modificables en la clínica son los relacionados con la medicación, la piedra angular de la prevención de Eventos Adversos son los Errores de Medicación.

Empleando los elementos anteriores, la definición de Evento Adverso Prevenible es:

Un Evento Adverso en el cual un error de medicación fue determinante para su ocurrencia.

Lo anterior implica que es **causa necesaria** para el evento; aunque no necesariamente sea **causa suficiente** de la lesión ya que el tratamiento farmacológico empleado y la reserva funcional del paciente son determinantes importantes.

1.1.2 Definiciones y Términos de la OMS en 2024

La actualización Bibliográfica de este trabajo requería revisar las definiciones actuales empleadas por el programa mundial de monitoreo de medicamentos de la OMS en Uppsala. En 18 años no solo han cambiado las definiciones, lo que es una evolución lógica, sino que la conceptualización de la farmacovigilancia misma se ha transformado.

En 2006, los dos textos más importantes en la farmacovigilancia mundial eran el libro 'La importancia de la farmacovigilancia' publicado en 2002 por la OMS y el artículo 'Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management' cuyo autor es el Dr. Ralph I Edwards, en su momento director del UMC, y ninguno de ellos contemplaba la prevención o el manejo del riesgo centrado en prevención de errores de medicación; hoy la OMS dedica sus esfuerzos en el UMC a la detección de señales relacionadas con medicamentos, pero también a la correlación entre errores de medicación y la seguridad del paciente.

Uno de los grandes problemas en 2006, consistía en que, al no existir un terminología aplicable en el contexto de la seguridad del paciente, las definiciones operativas no eran útiles en la práctica clínica; ¿cuál podría ser la decisión de un médico si se le informase que su paciente presentaba náusea relacionada con un medicamento con una relación causal posible? La incertidumbre de la terminología impedía una toma de decisiones adecuada en el ámbito clínico, ya que el término había sido acuñado para favorecer la toma de decisiones regulatorias.

Una propuesta metodológica en 2006 fue el incluir el término 'Efecto Adverso' para ser usado la farmacovigilancia clínica, como un término alternativo a los términos 'Reacción adversa' y 'Evento adverso', empleados en la farmacovigilancia de esa época.

En 2006, la definición de '**efecto adverso**' fue adoptada de la terminología MeSH de la Biblioteca Nacional de Medicina (US) considera el término "adverse effects" [Subheading] definido como *las complicaciones derivadas de procedimientos diagnósticos, terapéuticos, profilácticos, anestésicos, quirúrgicos u otros*. Este enfoque relaciona el término 'efecto adverso' no solo con los efectos negativos de un medicamento, sino con cualquier procedimiento.

Para distinguir y enmarcar específicamente los efectos adversos relacionados con la medicación, se acuñó el término '**efecto adverso a la medicación**', el cual abarca las *complicaciones que resultan del proceso de medicación* (prescripción, dispensación, almacenamiento, administración y adherencia). De esta manera, se delimita y se enfoca específicamente en los posibles efectos adversos que puedan surgir como consecuencia del uso de medicamentos durante el proceso terapéutico. Es interesante como actualmente UMC incluyó este término en el glosario de términos en farmacovigilancia con una connotación muy similar; las definiciones vigentes de la OMS incluyen, entre otras, las siguientes:

Daño/Lesión: El daño o lesión que es o podría ser causado por un medicamento, incluyendo la muerte. El concepto se extiende al daño social y psicológico o deterioro, especialmente desde la perspectiva del paciente³³.

Efecto adverso: Un resultado negativo o perjudicial para el paciente que parece estar asociado con el tratamiento, incluyendo la ausencia de efecto³³.

Evento adverso: Cualquier ocurrencia negativa o perjudicial que tenga lugar durante el tratamiento, que puede o no estar asociada con un medicamento. *Nota.* Una caída podría ser un evento de este tipo que puede -o no- tener alguna asociación con un medicamento³³.

Producto medicinal/medicamento: Producto destinado a ser administrado a humanos para tratar o prevenir enfermedades; con el fin de realizar un diagnóstico médico; o para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas³³.

Reacción adversa a medicamentos (ADR): Un efecto nocivo sospechado de ser causado por un medicamento. Este término se ha utilizado bastante libremente para incluir todo tipo de eventos adversos, muchos de los cuales no son 'reacciones' en el sentido estricto en absoluto, y no han sido objeto de ninguna evaluación de causalidad. El término se reserva correctamente para un análisis en etapas tardías cuando la asociación entre un medicamento y un efecto adverso ha trascendido lo 'inmedible' o 'incierto'³³.

1.2 Diferentes tipos de farmacovigilancia

Pese a que la farmacovigilancia es una ciencia joven, es imperiosa su subdivisión como un elemento de desarrollo en pro de la seguridad de los medicamentos desde la perspectiva del producto, el paciente y la sociedad, por tanto, se plantea la necesidad de diferenciar la farmacovigilancia regulatoria, de la clínica y la poblacional.

1.2.1 Farmacovigilancia regulatoria

La farmacovigilancia regulatoria se concentra principalmente en el monitoreo de medicamentos una vez que han sido aprobados para su uso y están disponibles en el mercado. Su enfoque se dirige directamente al medicamento como producto, buscando identificar cualquier riesgo potencial para la generación de señales.

Este tipo de farmacovigilancia se encarga de recopilar, analizar y evaluar activamente los reportes e información provenientes de diversas fuentes, tales como profesionales de la salud, pacientes, investigaciones clínicas y estudios científicos. Su objetivo fundamental

es detectar posibles riesgos o eventos adversos que puedan surgir tras la comercialización de un medicamento.

En su esencia, la farmacovigilancia regulatoria conlleva acciones de naturaleza reguladora. Si se confirma una relación de causalidad entre un medicamento y un desenlace adverso, las medidas resultantes pueden implicar modificaciones sustanciales en el etiquetado del medicamento, restricciones en su uso para ciertos grupos de pacientes, e incluso la suspensión o cancelación de la autorización de comercialización del medicamento en cuestión.

Las agencias reguladoras, responsables de este proceso, desempeñan un papel crucial en la toma de decisiones basadas en la información recabada. A partir de dicha información, se implementan acciones encaminadas a garantizar que los beneficios de los medicamentos superen cualquier riesgo asociado, manteniendo la seguridad y eficacia de estos productos disponibles para la población.

1.2.2 Farmacovigilancia clínica

La farmacovigilancia clínica se enfoca en el análisis detallado del proceso de medicación en el ámbito clínico, considerando tanto los aspectos generales del proceso como los factores individuales de cada paciente. Su objetivo primordial es identificar, evaluar y comprender exhaustivamente los posibles riesgos y efectos adversos asociados con el uso de medicamentos en un entorno clínico.

Adentrándose en la práctica clínica, este tipo de farmacovigilancia se concentra en comprender a fondo cómo se administran, prescriben, dispensan, almacenan y adhieren los medicamentos y el modo en el que eso influye en la seguridad del paciente. Al identificar una correlación entre un error de medicación y un efecto adverso, su principal acción es de carácter educativo. Su propósito es informar y educar a los profesionales de la salud,

buscando modificar sus hábitos de prescripción y administración de medicamentos para prevenir la repetición de errores similares y, por ende, evitar futuros efectos adversos en los pacientes.

Más allá de la simple identificación de eventos adversos, la farmacovigilancia clínica persigue comprender las circunstancias que rodean el proceso de medicación, incluyendo las particularidades de cada paciente que puedan influir en los resultados. Por lo tanto, su enfoque se orienta a mejorar la seguridad, promoviendo resultados terapéuticos óptimos para los pacientes a través de intervenciones educativas y preventivas basadas en la identificación de errores y riesgos asociados con el proceso de medicación.

1.2.3 Farmacovigilancia poblacional

La farmacovigilancia poblacional se erige como un componente crucial que actúa como nexo entre la farmacovigilancia regulatoria y clínica. Se nutre de los datos recopilados por ambas modalidades, fusionando información proveniente de la farmacovigilancia regulatoria, centrada en la seguridad de los medicamentos a nivel mundial, y de la farmacovigilancia clínica, que analiza aspectos específicos del proceso de medicación en pacientes individuales.

Este enfoque se orienta hacia la evaluación de riesgos y efectos adversos en una escala más amplia, considerando aspectos epidemiológicos y demográficos propios de una población específica. Su objetivo primordial es emitir recomendaciones y políticas públicas fundamentadas en datos sólidos, con la finalidad de salvaguardar la seguridad y eficacia de los medicamentos empleados a gran escala.

Más allá de identificar señales de eventos adversos relacionados con medicamentos, la farmacovigilancia poblacional busca evaluar el impacto sanitario, económico y social de las intervenciones propuestas. Su alcance abarca la modificación de políticas sanitarias

relacionadas con medicamentos, con el propósito de mejorar la salud pública y optimizar el uso de fármacos a nivel poblacional. Esta perspectiva más amplia permite la toma de decisiones informadas que consideran el contexto general de la salud pública y cómo las políticas de medicamentos pueden influir en el bienestar de una población determinada.

1.3 Errores de medicación y prevenibilidad

Los Errores de Medicación y los Eventos Adversos colocan a los pacientes continuamente en riesgo y son la mayor causa individual de lesiones repetitivas en atención en salud^{34,35}. Se estima que en pacientes ambulatorios se presentan eventos adversos entre 4,54% - 91.8% de los casos³⁶⁻⁴¹, lo cual varía dependiendo del grupo de medicamentos estudiado, o el tipo de paciente evaluado. En pacientes hospitalizados la proporción es de 2.4% - 30%^{17,42-46}, y en pacientes en UCI la frecuencia se estima entre 9.4% - 46.7%^{6,19,47}. 20% de las admisiones hospitalarios no se deben a trauma o a enfermedad general; están asociadas con la ocurrencia de un evento adverso^{17,48-57}, de las cuales se estiman prevenibles el 59% - 67%^{49,57,58}.

Esto implica un impacto económico considerable, tanto en los costos directos de atención como en los costos indirectos y sociales. Los costos relacionados con los eventos adversos prevenibles son evitables, abarcando desde admisiones hospitalarias hasta la prolongación de la hospitalización, procedimientos diagnósticos y médicos, así como el soporte terapéutico y diagnóstico requerido para su manejo. Además, incluyen los costos asociados con los medicamentos empleados para controlar estos eventos, incapacidades, y pérdida de productividad, entre otros aspectos^{42,59-61}.

La comisión de un error de medición no necesariamente supone la ocurrencia de un efecto adverso, de hecho solo unos pocos errores conducen a un daño en la salud del paciente^{22,34,62,63}; no obstante cuando se hace la observación en sentido contrario, es

posible afirmar que una proporción significativa de efectos adversos están asociados a un error de medicación^{6,49,57,63-69}, por lo que entre 20% - 80% de los efectos adversos son prevenibles del mismo modo que su impacto en la salud individual de cada paciente y los costos directos e indirectos asociados con dichas atenciones.

1.3.1 Prevención de efectos adversos

Los pacientes que ingresan a la UCI presentan una condición crítica que los hace especialmente vulnerables a múltiples desenlaces negativos⁷⁰, incluyendo efectos adversos a medicamentos. Esto se atribuye a la disminución de sus reservas metabólicas y funcionales, consecuencia directa de su estado de salud.

El trabajo para los profesionales sanitarios es espacialmente exigente y estresante, lo que genera una carga de trabajo significativo y fatiga⁷¹, lo que predispone a la comisión de errores de medicación^{72,73}. Además, la UCI es el servicio en el que los pacientes reciben mayor cantidad de medicamentos diariamente^{74,75}, lo que incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas, aumentando la complejidad de su tratamiento; sumado a lo anterior, el tipo de medicamentos empleados tienen un alto potencial de causar daño y de asociarse con interacciones medicamentosas potencialmente peligrosas⁷⁶. La relevancia de la prevención de eventos adversos en la UCI radica en su impacto directo en la morbilidad de los pacientes⁷⁷ y en el elevado consumo de recursos de salud^{77,78}.

En el del proceso de medicación pueden distinguirse diferentes fases; en la UCI se hacen especialmente relevantes la prescripción y administración de medicamentos⁷⁹. No obstante, el presente trabajo se centra en errores de prescripción como un componente de los errores de medicación; los errores en esta fase son:

- Indicación: Consiste en el uso de un medicamento sin que el paciente curse con una condición para la cual fue aprobado por la agencia reguladora.

- **Contraindicación:** Consiste en administrar a un paciente un medicamento, cuando el paciente cursa con una condición que lo contraindica. Se considera error tanto si el prescriptor es consciente de la contraindicación como si no lo es, pero se excluyen los casos de hipersensibilidad cuando el paciente no tenía antecedente de ello.
- **Dosis:** Consiste en la sobredosificación o subdosificación de un medicamento. Este criterio se evalúa de acuerdo con la dosis recomendada para la indicación que se haya empleado.
- **Vía:** Consiste en prescribir un medicamento por una ruta de administración inadecuada
- **Frecuencia:** Consiste en administrar un medicamento con un régimen posológico cuya frecuencia sea insuficiente o excesiva para cumplir con el objetivo terapéutico.
- **Interacción:** Consiste en administrar dos o más medicamentos con interacciones medicamentosas conocidas que aumenten la toxicidad de alguno de ellos o reduzca el efecto terapéutico.

El concepto “sine qua non” que hace posible la prevención de efectos adversos basada en la detección de errores de medicación es el establecer de antemano y como principio que los errores de medicación ocurridos son “errores honestos” en vez de actos de mala conducta médica. Este tema se ha discutido en muchos campos, en especial en el de la investigación respecto a datos inadecuados que darían origen a la retractación de artículos científicos⁸⁰; en este contexto, un error honesto da lugar a una corrección o en el peor de los casos a la retractación de un artículo, pero no a sanciones disciplinarias; mientras que los actos de mala conducta deben conllevar a una penalidad. En el campo de la Farmacovigilancia clínica, no debe ser ni siquiera posible catalogar un error de medicación como un acto de mala conducta, ya que la sola idea de someterse posteriormente a sanciones disciplinarias, administrativas, civiles o penales es automáticamente un incentivo negativo para el reporte e incluso la aceptación de la participación de un Farmacólogo como interconsultante en la práctica clínica. En consecuencia, las instituciones de salud deben definir como principio que los errores de medicación son por principio “errores honestos”, dependientes del mejor conocimiento del clínico y obrando en lo que considera el mejor interés del paciente; por tanto, el siguiente paso en el proceso

es la determinación de la causa raíz del error para poder diseñar un curso de acción que permita la prevención de errores futuros.

La prevención de errores de medicación se consigue entonces identificando y priorizando aquellos cuyo desenlace sea un efecto adverso, realizando un análisis de causa raíz y educando al personal sanitario para modificar el hábito de medicación que da origen al error y en consecuencia al efecto adverso.

1.3.2 Cultura enfocada en la solución de problemas de seguridad

En los años 50s, el equipo de ingenieros de Toyota desarrolló un método de gestión de problemas denominado Sistema de Producción Toyota (TPS, por sus siglas en inglés) o Lean Manufacturing (Producción ajustada), el cual consiste en 8 pasos⁸¹:

Clarificar el Problema: Este paso implica definir claramente el problema identificando sus síntomas, causas posibles y su impacto en el proceso o resultado. Se busca comprender completamente el problema antes de avanzar en su resolución.

Desglosar el Problema: Aquí, se descompone el problema en componentes más pequeños y manejables para entenderlo mejor. Se analiza cómo el problema afecta a diferentes áreas o procesos, identificando sus elementos constituyentes.

Establecer Objetivos: Durante este paso, se establecen metas claras y específicas para resolver el problema. Estos objetivos deben ser alcanzables, medibles y alineados con la solución del problema identificado.

Análisis de Causa Raíz: Implica investigar y analizar las causas fundamentales del problema. Se utiliza el análisis de causa raíz para identificar qué está generando el problema en lugar de simplemente tratar sus síntomas.

Desarrollar Contramedidas: Una vez que se identifican las causas raíz, se crean soluciones o contramedidas específicas para abordarlas. Estas acciones correctivas están destinadas a resolver las causas subyacentes del problema.

Implementar las Contramedidas: Aquí se pone en práctica las soluciones desarrolladas. Es importante asegurarse de que las contramedidas se implementen de manera efectiva y se comuniquen adecuadamente a todas las partes involucradas.

Monitorear Resultados y Procesos: Se lleva a cabo un seguimiento continuo para evaluar tanto los resultados obtenidos como los procesos implementados. Se analiza si las contramedidas están teniendo el efecto esperado y si se están cumpliendo los objetivos establecidos.

Estandarizar Procesos Exitosos: Una vez que se han identificado soluciones exitosas, se establecen estándares y procedimientos para asegurar que estos procesos efectivos se mantengan y se apliquen consistentemente en el futuro

La filosofía del TPS inicia por pensar en el largo plazo, lo que significa el establecer procesos aplicables de modo permanente, mediante un proceso de sistematización procedimental y una cultura sobre cómo hacer las cosas, a la luz de la mejora continua y el trabajo colaborativo⁸¹.

Algunos principios fundamentales del TPS incluyen que los problemas siempre existirán en el desarrollo humano, pero es importante establecer metodologías para sacarlos a la luz, ya que sin un análisis adecuado las soluciones no son posibles. La carga laboral es otro factor importante, debe estar acorde con la capacidad de la persona, evitando tiempos

muestran, sobrecarga y ser predecible por parte de las personas de modo que les permita planear y ejecutar sus labores de modo adecuado. Y ocasionalmente es necesario parar para identificar problemas y solucionarlos⁸¹.

Dado lo anterior, y teniendo en mente que los procesos generan resultados, al identificar un desenlace no deseado, es importante revisar el proceso, analizarlo y corregirlo, para obtener entonces un resultado adecuado. Para el análisis de la causa raíz, se sugiere el método de los “cinco ¿Por qué?”, que consiste en preguntarse sucesivamente la misma pregunta cinco veces hasta descubrir la causa subyacente a un problema.

La aplicación de los conceptos de TPS a la farmacovigilancia clínica implican desligar los errores de medicación de los procesos disciplinarios o cualquier tipo de sanción, a fin de crear un entorno de mejoría continua; diseñar métodos para la detección de efectos adversos y errores de medicación; realizar análisis de causa raíz, mediante el uso de los “Cinco ¿Por qué?”; y diseñar estrategias que modifiquen los hábitos prescriptivos como pilar de la prevención de efectos adversos.

1.3.3 Propuesta de un modelo Lean para la prevención de efectos adversos

La detección de efectos adversos representa un pilar fundamental en la prevención de riesgos asociados con la administración de medicamentos. En línea con los principios del Sistema de Producción Toyota (TPS), la metodología de detección de efectos adversos adopta un enfoque sistemático y proactivo para identificar, evaluar y abordar posibles riesgos en el proceso de medicación.

Identificación de Errores de Medicación y Efectos Adversos

La metodología se basa en la recopilación activa de información procedente de diversas fuentes, lo cual es función del Farmacólogo en la UCI. La clarificación y el desglose de los

problemas son etapas clave en este proceso; se debe documentar el efecto adverso o el error de medicación y se evalúa su impacto en el proceso clínico.

Como se mencionó anteriormente, la definición aceptada de 'efecto adverso' es un resultado negativo o perjudicial para el paciente que parece estar asociado con el tratamiento, incluyendo la ausencia de efecto. Para clasificar un suceso como tal se requiere que:

- Suceda con posterioridad a la administración del tratamiento farmacológico
- No corresponda a un síntoma o cambio esperado de la patología de base del paciente
- Se encuentre descrito como una reacción adversa asociada con el fármaco involucrado

Los errores de prescripción se consideran como una desviación en la orden médica, cuando esta no se ajusta a lo establecido en la indicación, contraindicaciones, dosis, vía, frecuencia, cuando existe una interacción que supone aumento de la toxicidad o disminución del efecto terapéutico deseado.

Análisis de Causa Raíz: Aplicación de los "Cinco ¿Por Qué?"

La identificación de las causas subyacentes de los incidentes se realiza mediante el método de los "Cinco ¿Por Qué?", una técnica que busca indagar sucesivamente hasta llegar a la raíz del problema. Esto permite abordar las causas fundamentales y no solo los síntomas evidentes, facilitando la adopción de contramedidas específicas y efectivas.

Implementación y Seguimiento

Una vez identificadas las causas raíz, se desarrollan contramedidas específicas y se implementan en el proceso de medicación. Es fundamental realizar un seguimiento constante para evaluar la efectividad de estas contramedidas, monitoreando los resultados obtenidos y los procesos implementados.

Estandarización de Procesos Efectivos

Los procesos exitosos identificados a través de esta metodología son estandarizados y se convierten en parte integral de los procedimientos clínicos. Estos estándares se mantienen y se aplican consistentemente para asegurar la continuidad en la prevención de efectos adversos. Lo que constituye la metodología fundamental en este paso es la educación al personal sanitario sobre uso racional de medicamentos.

2. Capítulo 2: Diseño Experimental

El presente estudio es un estudio observacional de Cohorte en el cual se realiza una evaluación retrospectiva a partir de historias clínicas, de las condiciones de seguridad relacionada con la prescripción y el impacto que estas tienen sobre los desenlaces evaluados

2.1 Justificación y Objetivos

Previamente se compiló la frecuencia y el impacto de los eventos adversos en la práctica clínica, no obstante, nuestro medio no es posible estimar el impacto de las acciones de prevención con base en la información epidemiológica ya publicada, pues la ocurrencia de eventos adversos depende de las políticas de utilización de medicamentos, las cuales son particulares de cada país, región, ciudad, institución e incluso de cada equipo asistencial, lo que hace indispensable la ejecución de un estudio que delimite el problema local y permita diseñar intervenciones coherentes con nuestra realidad.

2.1.1 Justificación

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) convergen factores predisponentes a la presentación de Eventos Adversos y su impacto en esta población es crítico en términos sanitarios y financieros para el sistema de salud, por lo que éste es un ambiente ideal para la ejecución del presente estudio.

Los beneficios de la identificación, evaluación, entendimiento y prevención de eventos adversos, en la unidad de cuidados intensivos son la reducción del riesgo de iatrogenia, optimización de la atención al paciente críticamente enfermo y disminución del tiempo de estancia hospitalaria; en consecuencia, reduce los riesgos asociados a ésta como la infección nosocomial y la desarticulación social

del paciente, además de contribuir a la racionalización de recursos en salud aumentando la oportunidad y acceso al servicio a otros pacientes.

2.1.2 Objetivos

Objetivo General

Evaluar las prescripciones de medicamentos en la UCI con el propósito de determinar la frecuencia de errores de medicación y efectos adversos. Además, se busca establecer la correlación existente entre dichos errores y efectos adversos con el objetivo de determinar su prevenibilidad.

Objetivos Específicos

Medir la frecuencia de errores de prescripción y efectos adversos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), detallando la incidencia de cada tipo de error y efecto adverso registrado.

Identificar los factores relacionados con la prescripción que presenten una mayor asociación con la ocurrencia de efectos adversos, considerando variables como tipo de medicamento, dosis, vía de administración y frecuencia de dosificación.

Identificar los factores relacionados con el paciente que muestren una asociación significativa con la ocurrencia de efectos adversos, explorando aspectos como la edad, género, comorbilidades, antecedentes médicos y tiempo de estancia en la UCI.

2.2 Diseño

El presente estudio es un estudio observacional de cohorte dinámica no controlado. En esta investigación, se recopilaron datos de la historia clínica electrónica de la UCI en Hospital Universitario de San Ignacio. Este enfoque permite un seguimiento continuo de las prescripciones médicas, resultados de pruebas de laboratorio, imágenes diagnósticas, así como la detección y registro de síntomas y signos clínicos registrados por el personal asistencial. Este diseño de estudio proporciona una visión dinámica y detallada de los pacientes hospitalizados en la UCI, permitiendo el análisis y seguimiento la ocurrencia de

efectos adversos relacionados con la medicación y de errores de medicación, en condiciones de práctica en vida real.

2.3 Población

En el estudio participaron pacientes hospitalizados en la UCI Médica del Hospital Universitario de San Ignacio, los cuales fueron identificados mediante búsqueda en el sistema SAHI® (Historia Clínica Digital).

Se admitieron pacientes mayores de 15 años de ambos sexos, admitidos por patología médica (no quirúrgica ni trauma), provenientes del servicio de urgencias de la institución.

Específicamente se excluyeron pacientes con trauma o patología quirúrgica, sea para procedimientos de urgencias o electivos, a fin de minimizar la variabilidad en la condición clínica de los pacientes.

En estos sujetos se evalúa día a día la prescripción de medicamentos durante el periodo del estudio

2.4 Materiales y Métodos

2.4.1 Historia Clínica Digital y Recolección de datos

El Hospital Universitario de San Ignacio implementó el sistema SAHI® de Historia Clínica Digital, el cual permite en tiempo real consultar toda la información de los pacientes desde una terminal interna.

Toda la información recolectada se obtuvo a partir de esta fuente, por lo que el estudio es retrospectivo, no obstante, los datos fueron consultados en tiempo real. No hubo contacto

adicional con el paciente, enfermería o los médicos tratantes, por lo que el investigador no tuvo acceso a información diferente a aquella con la que contara el personal asistencial.

Vinculación de pacientes:

El sistema SAHI® permite buscar en tiempo real la información de los pacientes atendidos en cada servicio cada día y por defecto presenta la información correspondiente al día actual. De esta manera para acceder a los pacientes hospitalizados en UCI Médica se filtra el censo del día por localización Y se selecciona Unidad de Cuidados Intensivos.

Los pacientes nuevos tienen como valor de duración de la estancia hospitalaria '1 día', por lo que a estos se aplican los criterios de selección para determinar si es apto para el estudio y se consigna toda la información en el formato de recolección de datos del estudio (Anexo A).

Seguimiento de pacientes

Los pacientes vinculados previamente pueden ser buscados en el sistema por nombre o documento de identidad, de modo que esta búsqueda se realizó de modo manual, durante el tiempo de la hospitalización.

El seguimiento se realizó con frecuencia diaria, posterior a la evolución diaria del paciente, los datos que se registran en horario posterior al seguimiento se capturan al día siguiente.

2.4.2 Diligenciamiento de la base de datos

La información contenida en los formularios se lleva de modo manual a una base de datos en Excel, la cual es exportada a Minitab para el análisis.

2.5 Definiciones de caso

Efecto adverso

Se determinó que un paciente cursaba con un efecto adverso si presentaba un síntoma adverso o una variación negativa en una prueba diagnóstica (laboratorio o imagen) que ocurriera después de la administración de un medicamento cuando el efecto no fuese explicado como una consecuencia lógica de la patología de base del paciente y se encontrase listado como reacción adversa del medicamento sospechoso.

La relación entre la patología y el desenlace se realizó comparando el desenlace con lo descrito en el texto de medicina interna de Harrison, y la relación del efecto como reacción adversa se realizó haciendo la comparación con la base de datos Micromedex®.

Este abordaje tiene como limitación que no identifica efectos adversos relacionados con reacciones adversas inesperadas, no obstante, siendo estas una pequeña minoría de las reacciones adversas, se considera una situación aceptable. Dado que el objetivo final es la prevención de efectos adversos, esta definición operativa es la que mejor se ajusta a este fin.

Errores de prescripción

Los errores de prescripción son desviaciones de lo esperado para el uso racional del medicamento e incluyen administrar el medicamento cuando el paciente no tienen una patología o condición acorde con la indicación aprobada (uso sin indicación u off-label), a esto se denomina un error de indicación; administrar un medicamento indicado en un paciente, cuando existe una contraindicación que impide su uso en dicho paciente, esto se denomina un error por contraindicación; los errores posológicos incluyen errores en dosis, vía o frecuencia de administración; finalmente las contraindicaciones pueden o no considerarse errores de prescripción. Cuando una interacción se asocia con toxicidad o con pérdida del efecto terapéutico, se considera un error de medicación, pero cuando el significado clínico se desconoce o cuando no genera impacto sobre la salud del paciente, no se considera un error de medicación; para el presente trabajo solo se tuvieron en cuenta aquellas que se asociaban con toxicidad.

La evaluación de indicaciones y contraindicaciones se realizó mediante consulta del registro sanitario aprobado por INVIMA en Colombia, el análisis de posología e interacciones se realizó de acuerdo con la información de la base de datos Micromedex® y la información prescriptiva del fabricante, consignada en el vademécum PLM®, consultado de modo digital en internet; las dudas que no pudieran resolverse por los métodos anteriormente descritos se resolvieron realizando una búsqueda bibliográfica en Medline®.

2.6 Análisis estadístico

2.6.1 Naturaleza de los datos

Cada punto de datos representa una prescripción u orden médica registrada en el sistema SAHI® relacionada con un medicamento. Se define un punto de datos como el conjunto de instrucciones para el uso del medicamento, incluyendo la indicación, posibles contraindicaciones, dosis, vía de administración, frecuencia de uso y la existencia de interacciones en relación con otros medicamentos prescritos el mismo día. El análisis de cada punto de datos también incluye la evaluación de errores de prescripción y la ocurrencia de efectos adversos.

2.6.2 Determinación del tamaño muestral

De acuerdo con los objetivos, la determinación de desenlaces hace referencia a frecuencia de errores de medicación y eventos adversos. A la fecha de realización del trabajo, no se habían publicado trabajos similares, por lo que no se contaba con información previa sobre la tasa de errores de medicación por número de órdenes médicas o por días-paciente, ni tampoco sobre la frecuencia de ocurrencia de efectos adversos, de modo que no existían datos previos para el ajuste del tamaño muestral.

Dado que el desenlace primario es una proporción, se empleó una fórmula de proporciones para la determinación del tamaño muestral (Ver fórmula 2.1):

$$n = (p(1-p) \times Z_{(95\%)^2}) \div IC^2 \quad (2.1)$$

n: número de ordenes médicas a evaluar

p: proporción definida

$Z_{(95\%)^2}$: Calculado a partir del valor Z de la distribución normal ($Z_{(95\%)}:1.96$; $Z_{(95\%)^2}:3.8416$)

IC^2 : Magnitud del intervalo de confianza al cuadrado

Despejando para una proporción del 50% (la que aumenta en mayor medida el tamaño muestral), con un intervalo de confianza de 2.5% se requieren al menos 1.537 órdenes médicas evaluadas. Siendo un estudio observacional retrospectivo, no se esperan pérdidas al seguimiento, por cuanto no se hizo una compensación en previsión a pérdidas al seguimiento.

2.6.3 Análisis de variables

Las variables incluidas en el cuaderno de recolección de datos relacionadas con el paciente incluyen las siguientes:

Edad: Cuantitativa, Continua

Sexo: Cualitativa, Binaria

Patología de Ingreso: Cualitativa, Nominal

Puntaje APACHE II: Cuantitativa, Discreta

Número de Medicamentos: Cuantitativa, Discreta

Los datos recolectados corresponden a cada una de las órdenes médicas e incluyen los siguientes aspectos:

Día de la orden: Cualitativa, Ordinal

Medicamento: Cualitativa, Nominal

Dosis: Cuantitativa, Discreta

Vía: Cualitativa, Discreta

Frecuencia: Cualitativa, Ordinal

Indicación: Cualitativa, Discreta

Tras el análisis de la información se generarán juicios de valor de análisis de cada una de las órdenes médicas, determinando así la ocurrencia de errores de prescripción:

Error de Indicación: Cualitativa, Dicotómica

Error de Dosis: Cualitativa, Dicotómica

Error de Vía: Cualitativa, Dicotómica

Error de Frecuencia: Cualitativa, Dicotómica

Administración en contraindicación: Cualitativa, Dicotómica

Interacciones con riesgo de seguridad: Cualitativa, Dicotómica

Número de interacciones: Cuantitativa, Discreta

2.6.4 Plan de análisis

Análisis Descriptivo:

Se realizará un análisis descriptivo detallado de cada punto de datos correspondiente a las prescripciones médicas registradas en el sistema SAHI® relacionadas con los medicamentos. Este análisis comprenderá la frecuencia y proporción de errores de prescripción y la ocurrencia de efectos adversos. Se describirán las características de los pacientes incluyendo edad, sexo, patología de ingreso, puntaje APACHE II y número de

medicamentos. Además, se presentará un resumen de las características de las órdenes médicas, como el día de la orden, tipo de medicamento, dosis, vía de administración, frecuencia de uso e indicación.

Comparación de Variables:

El análisis de la asociación entre variables se llevó a cabo utilizando pruebas estadísticas apropiadas. Se realizó el test de normalidad de Anderson-Darling para determinar la normalidad de las variables relacionadas con las características del paciente antes de su análisis, con el fin de validar el uso de estadística paramétrica. Para el análisis de las órdenes médicas, se empleó la prueba de chi-cuadrado para analizar variables cualitativas como errores de prescripción y efectos adversos. Dado el número reducido de pacientes en comparación con las más de 1.537 órdenes médicas esperadas, se utilizó el test exacto de Fisher para analizar factores relacionados con los pacientes y la presentación de efectos adversos. Además, se calcularon intervalos de confianza del 95% para expresar la prevalencia y magnitud de los efectos adversos y errores de medicación.

Modelo de Regresión Logística Múltiple:

Se aplicará un modelo de regresión logística múltiple para examinar la asociación entre variables relevantes clínicamente y la presencia de errores de medicación. Se incluirán variables como edad, sexo, patología de ingreso, puntaje APACHE II y número de medicamentos, para determinar cuáles de ellas inciden en la ocurrencia de efectos adversos y de este modo priorizar las intervenciones propuestas. Este modelo permitirá determinar el peso de los diferentes factores respecto a la seguridad del paciente.

Sistemas de Procesamiento:

2006:

Minitab® for Windows

© Minitab Inc. 1998

Versión: Release 12.22 for Windows 95 and Windows NT

Microsoft® Office Excel 2003

Copyright © 1985 – 2003 Microsoft Corporation.

Versión 11.0

Compilación 5612

Borrad M7VIG 400

Procesador AMD 2.2 GHz

Memoria RAM 640 MB DDR

Sist. Operativo MS Windows XP profesional en español

Versión: 5.1.2600 Compilación 2600

2024:

Minitab® 21.4.2 (64-bit)

© 2023 Minitab, LLC. All rights reserved.

Microsoft® Office 365 para empresas

Versión 2311 (compilación 70029.20108)

Sist. Operativo Microsoft Windows 11 Home Single Language

Versión 10.0.22621 compilación 22621

Procesador Intel(R) Core (TM) i5-1035G1 CPU @ 1.00GHz, 1201 Mhz, 4 procesadores principales, 8 procesadores lógicos

2.7 Consideraciones éticas

El presente estudio se llevó a cabo en estricto apego a los principios éticos y normativas internacionales aplicables a la investigación en seres humanos. Se adoptaron y siguieron los lineamientos establecidos en las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las regulaciones colombianas vigentes. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité de Investigaciones del Hospital Universitario de San Ignacio (Comité de Investigación Institucional), garantizando así la conformidad con los estándares éticos requeridos.

Para preservar la privacidad y confidencialidad de los participantes, toda la información de los pacientes fue manejada con la debida discreción, considerándola como información sensible y confidencial. Los registros clínicos fueron consignados en Cuadernos de Recolección de Datos en formato papel, los cuales fueron resguardados bajo la custodia del investigador principal, en estricta conformidad con las normas de retención y manejo de datos. Asimismo, se aplicaron medidas de anonimización en las bases de datos utilizadas para el análisis, garantizando así la protección de la identidad de los individuos participantes.

Además, los resultados obtenidos fueron presentados en forma de análisis de conglomerados y no se mostraron datos individuales, reforzando así la confidencialidad y privacidad de los participantes. Cabe destacar que toda información relacionada con el personal de salud tratante también fue tratada como confidencial.

Dado el carácter retrospectivo y observacional de la investigación, no se requirió el consentimiento informado de los sujetos. El personal de salud fue informado sobre la realización del estudio, aunque no tuvo interacción directa con el investigador para

preservar la no interferencia en su quehacer clínico habitual y mantener su carácter observacional en condiciones de práctica real.

3. Capítulo 3: Resultados

La recolección de datos de la tesis “Asesoría Farmacológica Para Prevenir Eventos Adversos En Una Unidad De Cuidados Intensivos En Un Hospital Universitario En Bogotá” se desarrolló en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de San Ignacio desde el 28 de Julio hasta el 31 de Agosto de 2005.

La Unidad cuenta con 32 camas, con una rotación aproximada de 4 días por cama; por tratarse de una UCI general, admite pacientes de Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, Trauma, Pediatría y Cirugía.

Por tratarse de un Hospital Universitario, las actividades asistenciales se acompañan de actividades docentes; la carga asistencial es distribuida entre los médicos especialistas de planta y Residentes de las distintas especialidades médicas, quienes se encuentran supervisados docentes.

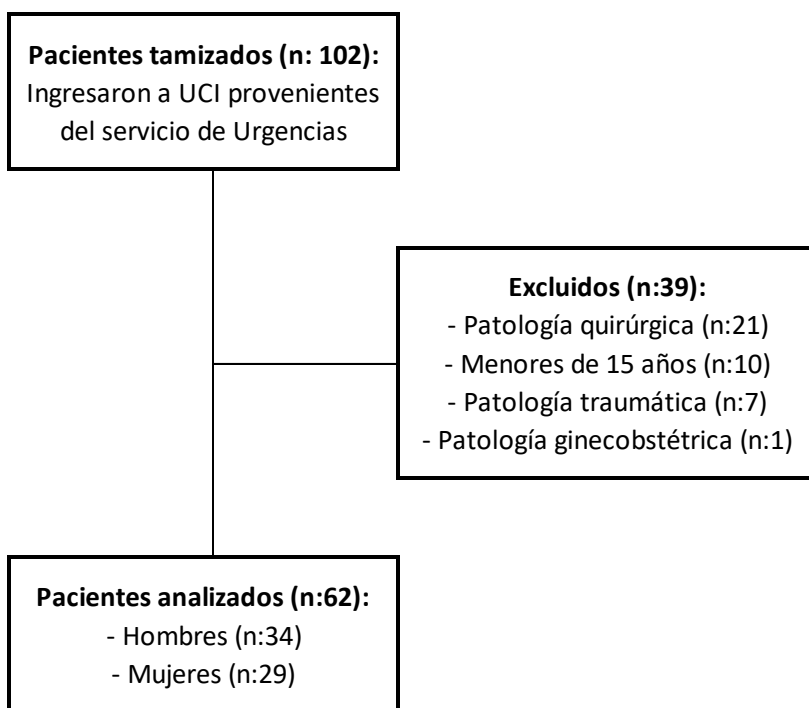
3.1 Pacientes

Durante el período de observación, un total de 102 pacientes procedentes del Servicio de Urgencias ingresaron para su posible inclusión en el estudio. Sin embargo, tras un análisis inicial, 39 individuos no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo de investigación, por lo que fueron excluidos. Este grupo estuvo conformado por 20 mujeres y 19 hombres.

La mediana de edad para las mujeres excluidas fue de 40.5 años, abarcando un rango de edades entre los 4 y 88 años, mientras que, para los hombres excluidos, la mediana de edad fue de 50 años, con edades comprendidas entre los 0 y 79 años.

Entre los criterios de exclusión, se identificaron 7 pacientes ingresados por patología traumática, 21 pacientes por patología quirúrgica, 10 pacientes menores de 15 años y una paciente ingresada por patología Ginecobstetrica. Estos factores condicionaron la exclusión de estos individuos del estudio en cumplimiento con los criterios de inclusión predefinidos (Figura 3-1).

Figura 3-1 Diagrama de inclusión y exclusión de pacientes



Tras verificar los criterios de inclusión y exclusión, se vincularon al estudio 63 pacientes, aportando un total de 250 días de observación. Los pacientes incluidos consistieron en 34 hombres y 29 mujeres; la proporción de hombres fue de 54%, lo cual no mostró diferencias significativas respecto a la proporción de mujeres ($p = 0.615$). La mediana de edad fue de 64 años (Q1: 46; Q3: 75); la distribución de la edad tuvo un comportamiento normal (Test de normalidad de Anderson-Darling $p = 0.08$), con una media de 61.12 años (SD: 18.3). Del total de los pacientes, el 80% ingresó debido a patologías cardiovasculares, infecciosas

y neurológicas, siendo la patología cardiovascular la más frecuente. La severidad de la enfermedad, medida a través del puntaje en la escala APACHE II, tuvo una distribución normal (Test de normalidad de Anderson-Darling $p = 0.057$), con una media de 10.06 (SD: 6.27); la mediana fue de 10 (Q1: 5; Q3: 13). Se resumen las características de la población en la Tabla 3-1.

Tabla 3-1 Características demográficas de los pacientes

Característica	Valor
Edad	64 RIQ: 46 - 74
Sexo	
Hombres	54% IC95%: 41.8 - 66.21
Mujeres	46% IC95%: 33.8 - 58.21
Número de patologías	3 RIQ: 2 - 5
APACHE II	10 RIQ: 5 - 13
Número de medicamentos	10 RIQ: 7 - 13
Estancia Hospitalaria en UCI	3 RIQ: 2 - 5
Motivo de admisión	
Cardiología	55.5% (n: 35)
Infectología	15.9% (n: 10)
Neurología	9.5% (n: 6)
Endocrinología	6.3% (n: 4)
Gastroenterología	4.8% (n: 3)
Neumología	4.8% (n: 3)
Nefrología	1.6% (n: 1)
Toxicología	1.6% (n: 1)

RIQ: Rango Intercuartílico; IC95%: Intervalo de confianza del 95%

Durante el período observado, se realizaron un total de 2309 órdenes médicas. De las cuales se analizaron 2209, ya que 100 órdenes correspondieron a duplicaciones en el mismo día y fueron excluidas del análisis. De las restantes, 1388 correspondieron a órdenes de seguimiento de terapia farmacológica, 47 a órdenes duplicadas que debieron haberse suspendido el día anterior y 774 a órdenes nuevas.

3.1.1 Análisis de supuestos de normalidad

A fin de validar los supuestos de normalidad, se realizó el test de normalidad de Anderson-Darling para las variables edad, puntaje Apache II y número de medicamentos administrados por paciente, por ser variables cuantitativas, a fin de validar el uso de pruebas paramétricas. Se encontró que todas tenían un comportamiento normal como se observa en la Figura 3-2.

Figura 3-2 Análisis gráfico de normalidad de edad, puntaje Apache II y Número de medicamentos administrados

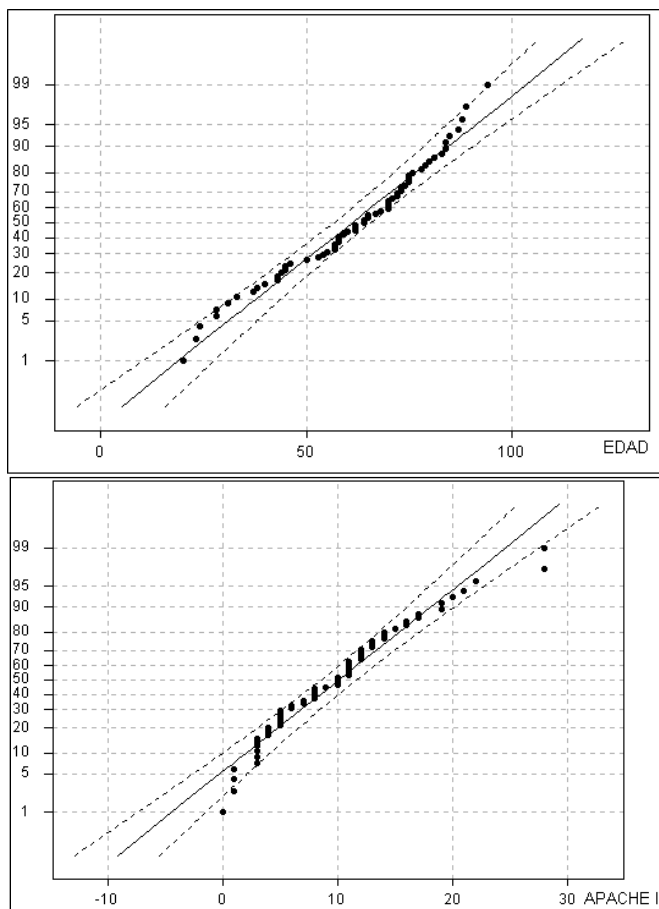
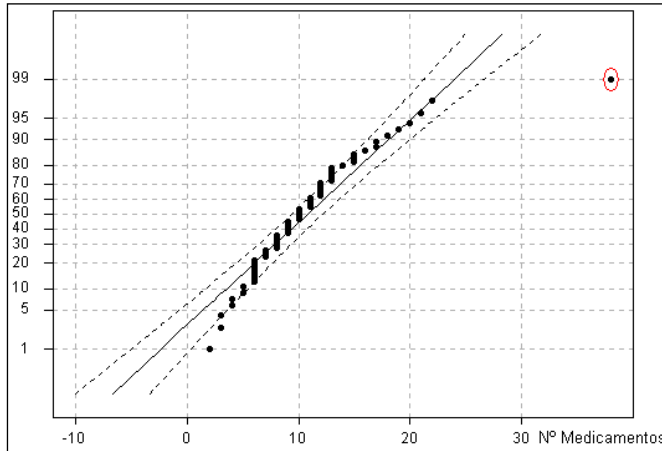


Figura 3-3 Análisis gráfico de normalidad de edad, puntaje Apache II y Número de medicamentos administrados (Continuación)



3.2 Análisis de prescripción

En el análisis prescriptivo se evaluaron 2209 ordenes medicas en total, de las cuales 774 corresponden a ordenes nuevas, definidas como la primera vez que se indica un medicamento dado para un paciente. Normalmente, este tipo de órdenes es en el que los médicos colocan mayor empeño y conciencia durante su realización.

En algunas ocasiones, el médico solicita administración de una dosis única, o el administrar una dosis inicial elevada a modo de dosis de carga y luego continuar con una dosis menor o suspender el medicamento, no obstante, gracias a la prescripción electrónica es posible copiar y pegar, lo que ocasiona que estas órdenes de dosis únicas se mantengan en el tiempo o las dosis de carga persistan generando sobredosificaciones en los pacientes. De las 2209 ordenes analizadas, 47 correspondieron a esta categoría, es decir 2.13% (IC95%: 1.53 – 2.73), sin embargo, este mismo dato puede tener otra lectura; en muchos casos este tipo de indicaciones de dosis únicas o dosis de carga no existen y por tanto el acto de copiar y pegar la prescripción del día anterior no es valorable, sin embargo durante el período de observación se registraron 250 días-paciente, y en 47 de ellos se evidenció el

uso de la función copiar y pegar para prescribir, lo que indica que la frecuencia del hecho es de al menos 18,8% (IC95%: 14.0% - 23.6%).

1388 de las órdenes médicas correspondieron a seguimiento de la terapia, como continuación de un tratamiento previamente instaurado.

3.2.1 Descripción de errores de prescripción

En 774 órdenes médicas de primera vez se encontró al menos un error de prescripción en 425 casos, es decir 54.9% (IC95%: 51.4 – 58.4%) las ordenes con al menos un error de prescripción o interacciones medicamentosas asociadas con toxicidad fueron 564, es decir 72.9% (IC95%: 69.7 – 76.0) el tipo particular de error de prescripción se presenta en la tabla 3-2.

146 de las órdenes nuevas corresponden a ordenes de administración de un medicamento en dosis única, es decir 18.9% (IC95%: 16.1 – 21.62%), de las cuales en 27 ocasiones no se suspendió y se copió en las ordenes del día siguiente, nuevamente con la nota de administración en dosis única, lo que indica una frecuencia de uso de la función de copiar y pegar de al menos 18.5% (IC95%: 12.2 – 24.8%).

Tabla 3-2 Frecuencia de comisión de errores de prescripción en órdenes nuevas

Tipo de Error	Número de casos	Frecuencia % (IC95%)
Error de Indicación	190	24.5% (21.5 - 27.6%)
Contraindicación	126	16.3% (13.7 - 18.9%)
Error de Dosis	149	19.3% (16.5 - 22.0%)
Error de Vía	43	5.6% (3.9 - 7.2%)
Error de Frecuencia	169	21.8% (18.9 - 24.8%)
Interacción con riesgo tóxico	283	36.6% (33.2 - 40.0%)
Duplicación	50	6.5% (4.7 - 8.2%)

En 1388 órdenes médicas de seguimiento vez se encontró al menos un error de prescripción en 449 casos, es decir 32.3% (IC95%: 29.9 – 34.8%), las ordenes con al menos un error de prescripción o interacciones medicamentosas asociadas con toxicidad fueron 763, es decir 55.0% (IC95%: 52.4 – 57.6%), el tipo particular de errores de prescripción identificados se presenta en la tabla 3-3.

Tabla 3-3 Frecuencia de comisión de errores de prescripción en órdenes de seguimiento

Tipo de Error	Número de casos	Frecuencia % (IC95%)
Contraindicación	255	18.4% (16.3 - 20.4%)
Error de Dosis	178	12.8% (11.1 - 14.6%)
Error de Vía	18	1.3% (0.7 - 1.9%)
Error de Frecuencia	177	12.8% (11.1 - 14.6%)
Interacción con riesgo tóxico	491	35.4% (32.9 - 37.9%)
Duplicación	48	3.5% (2.5 - 4.4%)

Vale la pena resaltar que no necesariamente todos los errores de prescripción alcanzan al paciente; en muchas ocasiones es el personal de enfermería quien detiene este tipo de errores, en particular aquellos relacionados con vía de administración del medicamento. De un total de 2162 prescripciones (tras excluir las prescripciones duplicadas del mismo día), se encontraron 517 órdenes médicas que estaban asociadas con al menos un efecto adverso, es decir con una frecuencia de 23.9% (IC95%: 22.1 – 25.7%)

299 órdenes médicas de las 1329 sin errores de prescripción se asociaron con efectos adversos, es decir 22.5% (IC95%: 21.4.9 – 23.4%), mientras que de las 880 órdenes médicas en las que se identificaron errores de prescripción, 227 se asociaron con un efecto adverso, es decir 25.8% (IC95%: 24.3 – 27.3) RR: 1.15 (IC95%: 0.98 – 1.33).

3.2.2 Factores de riesgo asociados con errores de prescripción

Múltiples condiciones inciden en la complejidad del paciente, en la percepción de complejidad del médico sobre el caso y en consecuencia modifican el riesgo de comisión del errores de medicación, su identificación permite la priorización de pacientes futuros, en pro de optimizar la interconsulta de un farmacólogo en la UCI.

Para el análisis de predictores de errores de prescripción se consideraron las variables edad del paciente (años), sexo, puntaje Apache II, número de diagnósticos totales, y número de medicamentos utilizados. Se ejecutó un análisis por cuartiles, a fin de determinar el mejor punto de corte para definir un grupo como población en riesgo para la comisión de errores de prescripción.

Para el análisis se seleccionó como estadístico el Riesgo Relativo (RR), dado que los datos provienen de una cohorte dinámica que seguida de modo continuo. Pese a la naturaleza retrospectiva del estudio, los datos permiten establecer la temporalidad adecuada entre la ocurrencia del efecto adverso y la prescripción.

Se observó una mayor frecuencia de administración de medicamentos contraindicados en hombres en comparación con mujeres. Asimismo, los errores de dosis y frecuencia son más comunes en hombres que en mujeres. Existe una mayor probabilidad de interacciones generadoras de toxicidad en hombres en lugar de mujeres, lo cual podría explicar la mayor frecuencia de efectos adversos en hombres, siendo un 34.3% superior al de las mujeres (Ver Tabla 3-3).

Se exploró la relación entre el riesgo de cometer errores de prescripción y la edad del paciente mediante un análisis por cuartiles, con el propósito de identificar el punto de corte más relevante como predictor de riesgo (Tabla 3-4).

Tabla 3-4 Relación entre errores de prescripción y efectos adversos con el sexo del paciente

Tipo de Error	Mujeres (n: 29) % (IC95%)	Hombres (n:34) % (IC95%)	RR (IC95%)
Error de Indicación	9.5% (8.5 - 10.6%)	8.1% (7.4 - 8.8%)	1.18 (0.93 - 1.49)
Contraindicación	11.9% (10.7 - 13.0%)	20.64% (19.6 - 21.7%)	0.58 (0.46 - 0.71)
Error de Dosis	12.4% (11.2 - 13.6%)	16.2% (15.2 - 17.2%)	0.77 (0.62 - 0.95)
Error de Vía	3.4% (2.7 - 4.0%)	2.4% (2.0 - 2.8%)	1.40 (0.96 - 2.05)
Error de Frecuencia	13.0% (11.8 - 14.2%)	17.2% (16.1 - 18.2%)	0.76 (0.61 - 0.93)
Interacción con riesgo tóxico	30.8% (29.2 - 32.4%)	39.3% (38.0o - 40.6%)	0.78 (0.67 - 0.91)
Al menos 1 efecto adverso	19.5% (18.1 - 20.9%)	26.2% (25.1 - 27.4%)	0.74 (0.62 - 0.89)

Tabla 3-5 Relación entre errores de prescripción con la edad del paciente

Parámetro	Q1 (- 55 años)	Q2 (55 - 64 años)	Q3 (65 - 74 años)	Q4 (+ 75 años)
Error de Indicación	11.3 (9.8 - 12.8%)	8.9% (7.6 - 10.2%)	10.3% (8.8 - 11.8%)	6.6% (5.7 - 7.4%)
Contraindicación	20.0% (18.1 - 21.9%)	11.6% (10.1 - 13.0%)	21.7% (20.3 - 23.1%)	12.7% (11.1 - 14.4%)
Error de Dosis	11.0% (9.5 - 12.5%)	8.1% (6.8 - 9.3%)	20.0% (18.6 - 21.4%)	15.9% (14.1 - 17.7%)
Error de Vía	6.3% (5.2 - 7.5%)	2.7% (2.0 - 3.4%)	1.3% (0.9 - 1.7%)	2.2% (1.5 - 2.9%)
Error de Frecuencia	15.8% (14.0 - 17.5%)	14.7% (13.1 - 16.3%)	16.1% (14.8 - 17.3%)	16.1% (14.3 - 17.9%)
Interacción con riesgo tóxico	30.0% (27.8 - 32.1%)	46.7% (44.4 - 49.0%)	34.9% (33.3 - 36.5%)	33.4% (31.1 - 35.7%)

Los errores de indicación se presentan con mayor frecuencia en las prescripciones de pacientes menores de 55 años; mientras que la prescripción de medicamentos contraindicados no parece guardar un patrón relacionado con la edad de los pacientes, los errores de dosificación son especialmente frecuentes en mayores de 65 años, los errores de vía de administración son más frecuentes en menores de 55 años y las interacciones medicamentosas que conllevan a toxicidad son más frecuentes en mayores de 55 años (Tabla 3-5).

El puntaje Apache II es una escala empleada para determinar la severidad de la enfermedad de los pacientes en la UCI, la correlación entre este parámetro y la posibilidad de cometer errores de prescripción se presenta a continuación (Tabla 3-6).

Tabla 3-6 Relación entre errores de prescripción con la escala Apache II

Parámetro	Q1 (-6 puntos)	Q2 (6 - 10 puntos)	Q3 (11 - 15 puntos)	Q4 (+ 16 puntos)
Error de Indicación	9.4% (8.0 - 10.8%)	9.4% (8.1 - 10.6%)	9.3% (8.0 - 10.6%)	7.5% (6.5 - 8.4%)
Contraindicación	11.2% (9.7 - 12.7%)	9.0% (7.8 - 10.2%)	19.8% (17.0 - 20.5%)	27.0% (24.3 - 28.6%)
Error de Dosis	8.5% (7.2 - 9.8%)	11.7% (10.4 - 13.1%)	12.0% (10.5 - 13.4%)	23.0% (21.4 - 24.5%)
Error de Vía	2.5% (1.7 - 3.2%)	1.8% (1.2 - 2.4%)	0.6% (0.3 - 1.0%)	5.1% (4.3 - 5.9%)
Error de Frecuencia	13.0% (11.4 - 14.6%)	11.0% (9.7 - 12.3%)	16.3% (14.6 - 18.0%)	20.6% (19.1 - 22.1%)
Interacción con riesgo tóxico	40.7% (38.4 - 43.0%)	33.2% (31.2 - 43.0%)	40.4% (38.2% - 42.6%)	32.9% (31.2 - 34.7%)

Los errores de indicación son más comunes en las órdenes médicas dirigidas a pacientes con puntajes Apache II inferiores a 16 puntos. Además, se observó una tendencia significativa de los médicos a prescribir medicamentos contraindicados a pacientes con un puntaje igual o superior a 11. Aunque hay un incremento en el riesgo de error de dosificación en pacientes con puntajes superiores a 6 puntos, este riesgo se magnifica notablemente en aquellos con puntajes de 16 puntos o más (RR: 2.70; IC95%: 2.28 - 3.21). En resumen, el riesgo de este tipo de error se triplica en pacientes con puntajes Apache II de más de 16 puntos, en relación con los pacientes que presentan puntajes menores de 6.

Los errores relacionados con la frecuencia de administración se presentan con mayor frecuencia en pacientes con puntajes Apache II de 16 o más puntos. En contraste, no se identificó una asociación evidente entre el puntaje Apache y el riesgo de recibir una prescripción que genere interacciones medicamentosas con potencial de toxicidad.

Se observó una mayor frecuencia de errores relacionados con la indicación en pacientes que recibieron menos de 7 medicamentos en la UCI, aunque la probabilidad de ser prescrito con un medicamento contraindicado según la condición del paciente, aumenta cuando los pacientes requieren más de 10 medicamentos; los errores de dosis se hacen espacialmente frecuentes en ordenes médicas emitidas para pacientes que reciben más de 13 medicamentos, los errores de frecuencia cuando se reciben más de 10 medicamentos y el riesgo de interacciones con potencial tóxico, como era de esperarse, aumenta en la medida en que los pacientes requieren mayor número de medicamentos (Tabla 3-7).

Tabla 3-7 Relación entre errores de prescripción con el número de medicamentos que recibe un paciente

Parámetro	Q1 (- 7 medicamentos)	Q2 (7 - 9 medicamentos)	Q3 (10 - 13 medicamentos)	Q4 (+ 13 medicamentos)
Error de Indicación	13.7% (11.1 - 16.2%)	11.0% (9.3 - 12.6%)	8.2% (7.1 - 9.3%)	7.4% (6.6 - 8.2%)
Contraindicación	7.1% (5.2 - 9.0%)	13.2% (11.4 - 15.0%)	17.6% (16.1 - 19.2%)	20.17% (19.4 - 21.9%)
Error de Dosis	7.1% (5.2 - 9.0%)	12.4% (10.6 - 14.1%)	9.3% (8.1 - 10.5%)	20.2% (19.0 - 21.4%)
Error de Vía	4.4% (2.9 - 5.9%)	3.3% (2.4 - 4.2%)	4.7% (3.9 - 5.6%)	1.1% (0.8 - 1.5%)
Error de Frecuencia	10.4% (8.1 - 12.6%)	12.1% (10.4 - 13.8%)	17.6% (16.1 - 19.2%)	16.8% (15.6 - 17.9%)
Interacción con riesgo tóxico	24.0% (20.9 - 27.2%)	36.3% (22.7 - 38.8%)	36.9% (34.9 - 38.8%)	37.9% (36.4 - 39.4%)

Los pacientes con múltiples patologías tienden a recibir un mayor número de órdenes médicas con medicamentos contraindicados. Esto puede atribuirse tanto al incremento en la cantidad de medicamentos recetados, lo que aumenta la probabilidad de contraindicaciones, como a la presencia de múltiples condiciones médicas que pueden limitar la administración de ciertos fármacos. Esta tendencia también se observa en la ocurrencia de errores de dosis y en el riesgo de recibir prescripciones con interacciones medicamentosas potencialmente tóxicas (ver Tabla 3-8).

Tabla 3-8 Relación entre errores de prescripción con el número de diagnósticos

Parámetro	Q1 (1 patología)	Q2 (2 - 3 patologías)	Q3 (4 - 5 patologías)	Q4 (+ 5 patologías)
Error de Indicación	10.4% (9.1 - 11.6%)	10.7% (8.9 - 12.4%)	6.9% (6.1 - 7.7%)	10.3% (8.2 - 12.4%)
Contraindicación	13.2% (11.9 - 14.6%)	16.2% (14.1 - 18.3%)	19.9% (18.7 - 21.1%)	19.2% (16.5 - 22.0%)
Error de Dosis	11.8% (10.5 - 13.1%)	12.9% (11.0 - 14.9%)	17.2% (16.2 - 18.4%)	14.1% (11.7 - 16.5%)
Error de Vía	2.1% (1.5 - 2.7%)	5.8% (4.5 - 7.2%)	1.7% (1.3 - 2.1%)	5.6% (4.1 - 7.2%)
Error de Frecuencia	12.9% (11.6 - 14.3%)	21.4% (19.0 - 23.7%)	15.8% (14.7 - 16.9%)	15.0% (12.6 - 17.5%)
Interacción con riesgo tóxico	29.4% (27.6 - 31.3%)	34.0% (31.3 - 36.7%)	39.3% (37.8 - 40.8%)	43.7% (40.3 - 47.1%)

3.2.3 Factores asociados con la ocurrencia de efectos adversos

Al examinar la relación entre la aparición de efectos adversos y las características del paciente, se destaca que aquellos de mayor edad, con mayor gravedad en su condición clínica, mayor número de patologías y que reciben múltiples medicamentos, tienen una mayor probabilidad de experimentar efectos adversos (Tabla 3-9).

Tabla 3-9 Factores de riesgo asociados con la ocurrencia de efectos adversos

Parámetro	Q1	Q2	Q3	Q4
Edad	13.3% (11.7 - 14.9%)	21.5% (19.6 - 23.4%)	32.3% (30.7 - 33.8%)	20.2% (18.3 - 22.2%)
Apache II	16.3% (14.6 - 18.1%)	16.6% (15.1 - 18.2%)	21.6% (19.8 - 23.5%)	35.4% (33.6 - 37.2%)
Número de patologías	16.2% (14.7 - 17.7%)	19.7% (17.5 - 22.2%)	30.7% (29.3 - 32.1%)	17.5% (14.8 - 20.1%)
Número de medicamentos	15.3% (12.6 - 18.0%)	20,3 (18.2 - 22.4%)	19.1% (17.5 - 20.7%)	29.3% (27.9 - 30.7%)

En la categoría de errores relacionados con la indicación del medicamento, destaca el hallazgo de que el error más frecuente es la prescripción de un medicamento sin el respaldo de un diagnóstico consignado en la historia clínica. Esta situación dificulta la determinación precisa entre un error de prescripción y una omisión en el registro en la historia clínica, lo que afecta su clasificación como error de prescripción y en consecuencia limita la atribución de un riesgo de efecto adverso asociado al mismo.

Con el fin de abordar esta problemática, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad excluyendo los errores de indicación cuando se trataba de indicación no reportada. Los resultados mostraron que, al excluir de este tipo de error, la frecuencia de efectos adversos asociados a las prescripciones sin error de indicación fue del 23.1% (IC95%: 22.1 – 24.0%), y que, cuando se prescribieron medicamentos para una indicación no aprobada, la tasa de efectos adversos aumentó significativamente a un 40.4% (IC95%: 35.4 - 45.5%). Esto representa un incremento del 75% en el riesgo de sufrir efectos adversos; RR: 1.75 (IC95%: 1.16 - 2.64).

Se empleó un análisis de varianza (ANOVA) para examinar la relación entre la ocurrencia de efectos adversos y diversos factores relacionados con la prescripción médica. El mejor modelo fue el que incluyó como factores el número de medicamentos prescritos, errores de indicación o contraindicación y la posibilidad de interacciones medicamentosas asociadas con toxicidad. Los resultados indicaron una asociación estadísticamente significativa entre la variable de resultado, la ocurrencia de efectos adversos, y los factores analizados (Valor F = 37.13, p < 0.001). Al considerar cada predictor por separado, se encontró que el número de medicamentos prescritos (p < 0.001), la prescripción en

indicaciones no aprobadas ($p < 0.001$), la prescripción a pesar de estar contraindicados ($p = 0.030$) y la presencia de interacciones medicamentosas asociadas con toxicidad ($p < 0.001$) tuvieron un efecto significativo en la aparición de efectos adversos. Estos resultados sugieren que estos factores ejercen una influencia significativa en la manifestación de efectos adversos relacionados con la terapia farmacológica (Tabla 3-10).

Tabla 3-10 ANOVA para algunos factores en la ocurrencia de efectos adversos.

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	4	25,226	6,3064	37,13	0,000
# de Medicamentos	1	17,613	17,6129	103,71	0,000
Error de Indicación	1	1,503	1,5025	8,85	0,003
Contraindicaciones	1	0,801	0,8009	4,72	0,030
Interacciones	1	2,276	2,2765	13,40	0,000
Error	2048	347,824	0,1698		
Falta de ajuste	91	34,286	0,3768	2,35	0,000
Error puro	1957	313,538	0,1602		
Total	2052	373,049			

Un análisis comparativo entre las órdenes médicas que presentaron al menos un error de prescripción relacionado con la indicación, contraindicación o interacción con potencial tóxico, y el número de efectos adversos asociados, reveló una frecuencia de efectos adversos del 32.9% (IC95%: 31.6 – 34.2%) cuando al menos uno de estos errores estaba presente. En contraste, las órdenes médicas que no incurrieron en tales errores presentaron una frecuencia de efectos adversos del 22.9% (IC95%: 21.7% - 24.2%) (RR: 1,43 IC95%: 1.27 – 1.61 $p < 0.001$). Esta diferencia absoluta del 10.0% sugiere que un 30.4% de los efectos adversos podrían ser prevenibles con una intervención centrada en identificar medicamentos prescritos para indicaciones no aprobadas, asegurar que no se administren medicamentos contraindicados y, ante la presencia de interacciones con riesgo potencial de toxicidad, realizar ajustes de dosis o considerar alternativas terapéuticas.

El NNT calculado, asumiendo la capacidad de mitigar los errores de prescripción con la intervención de un farmacólogo sería capaz de evitar un evento adverso por cada 10 órdenes médicas evaluadas y corregidas.

3.2.4 Medicamentos y errores relacionados con la ocurrencia de efectos adversos

Además de la intervención directa de un farmacólogo en la UCI, una valiosa herramienta de manejo del riesgo es la modificación de los hábitos prescriptivos de los profesionales que realizan la prescripción, mediante la educación médica dirigida a los problemas detectados.

El medicamento más asociado con efectos adversos durante el estudio fue la furosemida, la cual fue administrada a pacientes con contraindicación por presentar falla renal y oliguria; de hecho, se administró para realizar ‘prueba de diuresis’ en este tipo de pacientes, para manejo de la hiperkalemia o incluso como tratamiento para la falla renal aguda, que de hecho es la contraindicación del medicamento. De los 662 efectos adversos identificados, 60 son atribuibles al uso de furosemida es decir que un solo medicamento explica el 9.0% (IC95%: (8.0 – 10.0%)) de los efectos adversos; los que incluyeron hiperglicemia, necrosis de las papilas renales con hematuria, hiponatremia, hipotensión arterial, aumento de BUN y Creatinina, inestabilidad hemodinámica, diarrea, trombocitopenia, y taquicardia. El 44% de las ordenes médicas de Furosemida cursó con un efecto adverso, por lo que podría afirmarse que fue el medicamento con mayor impacto negativo sobre la seguridad del paciente.

Un análisis de causa raíz permite comprender que existe una falsa sensación de inocuidad respecto a la furosemida en pacientes oligúricos o con falla renal aguda y que el medicamento fue considerado como terapéutico en estos casos por los médicos, aunque en realidad esta sea la contraindicación particular del fármaco. Debido a esta concepción varios pacientes cursaron con empeoramiento de la función renal e incluso se asoció con un caso de necrosis papilar, lo que amerita claramente una intervención educativa en el equipo asistencial de UCI. Un ejemplo de la intervención de un farmacólogo sería que, entendiendo la necesidad de favorecer la diuresis en pacientes oligúricos como una medida de función renal, lo que los médicos de la UCI denominan una ‘prueba de diuresis’,

es posible recomendarle al equipo el uso de manitol, que al ser un diurético osmótico no se asocia con la nefrotoxicidad de la furosemida en falla renal aguda.

Durante el periodo de observación, se emplearon 110 medicamentos diferentes en la UCI del Hospital Universitario de San Ignacio, de los cuales tan solo 10 medicamentos explican la ocurrencia del 50% de los efectos adversos (ver Tabla 3-11) y 25 explican el 80% de estos. Esto indica que una intervención educativa debería centrarse en dichos principios activos, pero con particular cuidado en Furosemida, Enalapril y Dextrosa en Agua destilada al 10% que en conjunto explican uno de cada cinco efectos adversos que ocurren en la UCI.

Tabla 3-11 Medicamentos asociados con el 50% de efectos adversos detectados

Medicamento	Prescripciones Totales	% Errores (Indicación, Contraindicación, Interacción)	Total Efectos Adversos	% Prescripciones asociadas con Efectos Adversos
Furosemida	90	95.6%	60	44.4%
Enalapril	75	57.3%	34	38.7%
DAD 10	80	55.0%	37	36.3%
Ranitidina	88	43.2%	40	31.8%
Fentanilo	58	93.1%	38	46.6%
Metoprolol	79	79.7%	26	26.6%
Hidrocortisona	42	76.2%	27	45.2%
Omeprazol	71	18.3%	18	25.4%
Insulina Cristalina	101	5.9%	25	17.8%
Cloruro K	85	57.6%	19	18.8%

El listado de medicamentos que explican el 80% de los efectos adversos, además de los mencionados en la tabla, incluye Midazolam, Dalteparina, Amiodarona, Clopidogrel, Gluconato de Calcio, Norepinefrina, Dopamina, Nifedipina, TMP/SMX, ASA, Dobutamina, Vancomicina, Nitroglicerina, Lovastatina y Enoxaparina.

Vale la pena resaltar que, los errores de prescripción no explican la ocurrencia de todos los efectos adversos, como sucede con la Insulina cristalina. Su uso fue correcto en el

94.1% de los casos, pero una de cada 5 o 6 prescripciones de insulina se asoció con un efecto adverso. Esto implica un alto impacto clínico en términos de seguridad, pero con una baja probabilidad de intervención preventiva, lo que supone la necesidad de implementar medidas de mitigación de riesgos. En este caso es posible llevar a cabo el monitoreo intensivo de los pacientes para identificar efectos adversos que incluyan falta de efecto cuando se administra junto con betabloqueadores o corticoides, hipoglucemias inadvertidas, diarrea, edema, náuseas, epigastralgia o hipopotasemia. Esta última es de especial cuidado cuando se administra insulina junto con corticoides.

En resumen, el farmacólogo desempeñaría un papel crítico en la UCI al identificar errores de prescripción, indicaciones no aprobadas, evitar el uso de medicamentos contraindicados y gestionar las interacciones medicamentosas asociadas con posibles efectos adversos. Esta figura profesional brindaría recomendaciones alternativas y sugeriría fármacos menos propensos a efectos secundarios graves. Además, llevaría a cabo intervenciones educativas dirigidas al personal médico para modificar patrones de prescripción, educando sobre contraindicaciones y riesgos asociados con diversos medicamentos. El foco principal se centraría en mejorar la seguridad y efectividad del uso de fármacos en la UCI, reduciendo el riesgo de efectos adversos y mejorando los resultados clínicos de los pacientes.

4. Capítulo: Discusión de Resultados

Durante el período de observación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario de San Ignacio, se evidenció una elevada ocurrencia de errores de prescripción. De un total de 2209 órdenes médicas analizadas, se encontró que el 54.9% de las órdenes de primera vez presentaron al menos un error de prescripción, mientras que el 32.3% de las órdenes de seguimiento mostraron fallos similares. Además, se identificaron interacciones medicamentosas con potencial de toxicidad en el 72.9% de las órdenes de primera vez y en el 55.0% de las órdenes de seguimiento. Por ejemplo, se registraron 146 órdenes de administración de un medicamento en dosis única, de las cuales 27 no fueron suspendidas y se copiaron en las órdenes del día siguiente, representando una frecuencia del uso de la función de copiar y pegar del 18.5%. Del total de prescripciones analizadas, 517 órdenes médicas estaban asociadas con al menos un efecto adverso, lo que representa una frecuencia del 23.9%. En total se registraron 662 Efectos adversos, es decir que en 76.2% de las ordenes no se presentaron efectos adversos, en 18.9% se presentó un único efecto adverso, en 4.0% de las ordenes se presentaron dos efectos adversos y en el 1.0% de entre 3 – 5 efectos adversos por orden.

Excluyendo un paciente cuya estancia en UCI fue de 32 días, por tratarse de un dato atípico, los 14 pacientes que no presentaron efectos adversos tuvieron una media de estancia en UCI de 2.07 días (IC95%: 1.51 – 2.63), a diferencia de los 4.10 días (IC95%: 3.45 – 4.75) de los 48 pacientes que presentaron efectos adversos, con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0,000014). Si bien, la tesis no se diseñó metodológicamente para determinar el impacto de los efectos adversos sobre la estancia hospitalaria u otros determinantes de costo, es evidente que ambos grupos no se comportan de la misma manera y que la ocurrencia de efectos adversos puede ser un factor que condicione a un mayor tiempo de permanencia en UCI, especialmente cuando los efectos adversos comprometen la estabilidad hemodinámica del paciente, alteran su

estado de conciencia, generan alteraciones hidroelectrolíticas, aumentan el riesgo de sangrado, comprometen la función ventilatoria, alteran el estado mental del paciente o deterioran su condición clínica.

Recientemente se publicó un estudio en *American Journal of Health-System Pharmacy* en el que investigadores de la Universidad Nacional de Singapur y del Hospital General de Singapur encontraron que en una intervención farmacéutica de 6 meses se logró un ahorro bruto de \$186.852 USD y que al descontar el salario del farmacéutico hospitalario que desarrolló la intervención, que fue de \$46.648 USD, el balance de costo-beneficio fue 1:4. El 79% del ahorro se atribuyó a la corrección de regímenes posológicos inadecuados, 5% a la prevención de efectos adversos y 4% a la discontinuación de medicamentos administrados sin ninguna indicación⁸².

Los ahorros potenciales derivados de las intervenciones de interconsulta farmacológica fluctúan según las condiciones específicas de cada Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y los costos de atención asociados a cada sistema de salud. Por lo tanto, estos resultados no pueden generalizarse. Sin embargo, un estudio realizado en Palestina, que incluyó un grupo activo y un grupo de control en una UCI con 117 pacientes durante un período de 4 meses, reveló un costo de atención farmacéutica de \$5930.55 USD, con beneficios alcanzados de \$9678.00 USD⁷⁸. A pesar de que Palestina es un país con recursos limitados (PIB per cápita en 2020: \$3.233 USD; en comparación con Colombia en 2020: \$5.307 USD), la UCI en cuestión tiene una capacidad estimada de aproximadamente 9 camas, y la intervención se aplicó a 66 de los 117 pacientes. A pesar de estas limitaciones, el balance costo-beneficio fue positivo, con una relación de 1.6378. Si los costos de la intervención hubieran permanecido constantes, pero los beneficios se hubieran extendido a todos los pacientes, se habría proyectado un total de \$17.156 USD, lo que habría llevado a una relación costo-beneficio de 2.89. Estos hallazgos sugieren que incluso en una UCI pequeña y en un país con recursos limitados, las intervenciones de interconsulta farmacológica no constituyen un gasto, sino que más bien optimizan el presupuesto de las instituciones de salud.

En el presente estudio se observaron 250 días-paciente, la proporción de efectos adversos fue de 2.65 Efectos Adversos por día-paciente. 49 de los 63 pacientes, correspondientes

al 77.8% (IC95%: 72.5 – 83.1%) cursaron con efectos adversos, con una mediana de 5 y un rango entre 0 y 263. 263 efectos adversos en un paciente es un dato atípico, por lo que al excluirlo permite calcular un rango entre 0 y 28, con una media de 6.44 (SD: 6.76) efectos adversos por paciente y una mediana de 5 (RIQ: 1 - 8) efectos adversos por paciente.

El análisis estadístico realizado en esta tesis reveló la posibilidad de prevenir un número significativo de efectos adversos mediante la identificación y corrección de tres errores específicos de prescripción. Estos errores abarcan el evitar la administración de medicamentos en indicaciones no aprobadas, la gestión de interacciones medicamentosas que conllevan toxicidad y la prevención del uso de medicamentos contraindicados. En línea con este hallazgo, un estudio llevado a cabo por investigadores del Ministerio de Salud de Arabia Saudita, en colaboración con las universidades de Umm Al Qura, Taif y la Universidad Internacional Islámica de Malasia, evaluó las intervenciones de un equipo de farmacéuticos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El equipo realizó un total de 404 intervenciones en 165 pacientes, y se encontró que el 91.5% de estas intervenciones fueron aceptadas por los médicos tratantes. Entre estas intervenciones, el 45.7% estuvieron relacionadas con la indicación del medicamento, el 4.9% con errores de dosificación y el 38% se enfocaron en aspectos de seguridad del medicamento, incluyendo interacciones medicamentosas⁸³. Estos resultados son congruentes con los errores más frecuentes de prescripción identificados en el presente estudio.

En cuanto a los medicamentos implicados en la ocurrencia de efectos adversos, se identificaron diez fármacos que explican el 50% de los efectos adversos registrados y veinticinco que explican el 80% de los efectos adversos, lo cual es clave en el diseño de intervenciones educativas.

En resumen, la presencia de errores de prescripción en la UCI del Hospital Universitario de San Ignacio se asoció con múltiples factores, incluyendo la edad del paciente, la severidad de la enfermedad medida por el puntaje Apache II, el número de diagnósticos y la cantidad de medicamentos recetados, estos en general son factores no modificables. No obstante, se identificaron 3 factores modificables que se constituyen en la piedra angular de las intervenciones: errores de indicación, contraindicaciones e interacciones de riesgo tóxico. La intervención de un farmacólogo en este entorno tendría un papel esencial en la identificación y corrección de estos errores, así como en la educación del personal

médico para modificar patrones de prescripción, mejorando así la seguridad y efectividad del uso de medicamentos en la UCI y reduciendo el riesgo de efectos adversos; una intervención similar a la propuesta en este trabajo se desarrolló en el Hospital Base de Valdivia en Chile, generando un ahorro anual de \$263.500 USD con una relación costo beneficio de 1:24.2⁸⁴, así como en España una intervención de un farmacéutico centrada en seguridad de antimicrobianos generó una relación de costo beneficio de 1:4⁸⁵.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

El presente estudio ha permitido identificar que, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario, se registran errores de medicación en un 54.9% de las órdenes médicas iniciales y en un 32.3% de las de seguimiento. Estos errores de prescripción se han asociado con un incremento en la frecuencia de efectos adversos, lo que nos lleva a estimar que aproximadamente un 32.9% de estos efectos podrían ser prevenibles.

Se ha observado que los pacientes de mayor edad, con un mayor número de patologías, presentando un mayor compromiso funcional relacionado con la gravedad de su afección y aquellos que reciben una mayor cantidad de medicamentos, son los que presentan un mayor riesgo de experimentar efectos adversos.

Entre los errores de prescripción identificados, se destacan aquellos vinculados con la indicación del medicamento, la administración de fármacos contraindicados y las interacciones con riesgo toxicológico. En este sentido, se sugiere que la intervención de un farmacólogo se centre en estos aspectos, así como en la educación para el uso racional de los medicamentos.

Es relevante mencionar que los medicamentos específicos responsables de los efectos adversos constituyen un grupo reducido y manejable. Por ende, la implementación de programas educativos sobre este tema puede tener un impacto significativo en la reducción de dichos efectos.

En este estudio no se ha abordado la evaluación del impacto económico de dichas intervenciones. Sin embargo, dada la relevancia actual de la Economía de la Salud y la Evaluación de Resultados en Salud (HEOR), así como la necesidad de garantizar la

sostenibilidad del sistema de salud, se considera pertinente y factible evaluar el impacto presupuestal de la intervención del farmacólogo como consultor en la UCI y en diversos entornos hospitalarios. Esta evaluación debería llevarse a cabo desde una perspectiva social, considerando el impacto de los efectos adversos no solo en el sistema de salud, sino también en el paciente y su red de apoyo.

5.2 Recomendaciones

En base a los resultados y conclusiones obtenidos en este estudio sobre la incidencia de errores de medicación y su relación con efectos adversos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario, se derivan varias recomendaciones para futuras investigaciones y acciones. Estas sugerencias tienen como objetivo ampliar el conocimiento, mejorar las prácticas clínicas y ofrecer perspectivas valiosas para abordar la prevención de errores de prescripción y sus efectos adversos en entornos hospitalarios. A continuación, se presentan cinco recomendaciones clave para futuros estudios o intervenciones.

Análisis continuo y seguimiento: Implementar la realización de estudios longitudinales para monitorear la incidencia de errores de medicación y su relación con los efectos adversos a lo largo del tiempo en todas las instituciones sanitarias. Esto permitiría remarcar la necesidad de intervenciones sobre uso racional de medicamentos y al implementarlas observar posibles cambios en los patrones de prescripción y en la seguridad del paciente.

Ampliar el enfoque de intervención: Implementar estrategias específicas de intervención farmacológica en otras unidades hospitalarias además de la UCI. Esto ayudaría a evaluar la efectividad de las medidas preventivas en diferentes contextos clínicos y a entender su impacto en la reducción de errores de medicación y efectos adversos.

Estudio del impacto económico: Realizar análisis de costo-efectividad y evaluaciones económicas para determinar el impacto financiero de la intervención de un farmacólogo en la reducción de errores de prescripción y efectos adversos. Esto proporcionaría una visión más completa de los beneficios financieros derivados de estas acciones, lo que en el

contexto de sostenibilidad del sistema de salud es extremadamente relevante para la implementación de estas iniciativas.

Enfoque en la educación y entrenamiento: Desarrollar programas de educación continua para el personal médico y de enfermería sobre prácticas de prescripción segura y racional, haciendo énfasis en la identificación y prevención de errores de medicación. Esto puede contribuir a la reducción de errores y a la mejora de la calidad de la atención.

Evaluación holística de impacto: Realizar estudios que no solo consideren los costos económicos directos, sino que también valoren los impactos sociales y en la calidad de vida de los pacientes, sus familias y la comunidad en general derivados de la reducción de efectos adversos relacionados con los errores de medicación. Esto proporcionaría una comprensión más amplia de los beneficios de estas intervenciones a nivel global.

A. Anexo: Formato de recolección de datos

Impacto de la Asesoría Farmacológica en la Prevención de Eventos Adversos a Medicamentos en Unidad de Cuidados Intensivos

Cuaderno de Recolección de Datos

Maestría en Ciencias - Farmacología

Departamento de Farmacia

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá; D.C.

2005

Clasificación APACHE II

Variable Fisiológica	Rango Anormal Alto					Rango Anormal Bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura °C	≥41	39.0 40.9		38.5 38.9	36.0 38.4	34.0 35.9	32.0 33.9	30.0 31.9	≤29.9	
PAM (mmHg)	≥160	130 159	110 129		70 109		50 69		≤49	
Frecuencia Cardíaca	≥180	140 179	110 139		70 109		55 69	40 54	≤39	
Frecuencia Respiratoria	≥50	35 49		25 34	12 24	10 11	6 9		≤5	
D(A-)O ₂	Si FiO ₂ > 0.5	≥500	350 499	200 349		<200				
O ₂ PaO ₂ mmHg	Si FiO ₂ < 0.5 Usar Únicamente PaO ₂					>70	61 70	55 60	<55	
pH arterial	≥7.7	7.6 7.69		7.5 7.59	7.33 7.49		7.25 7.32	7.15 7.24	<7.15	
HCO ₃ sérico	≥52	41.0 51.9		32.0 40.9	23.0 31.9		18.0 21.9	15.0 17.9	<15	
Natremia	≥180		160 179	155 159	150 154	130 149	120 129	111 119	≤110	
Kalemia	≥7	6.0 6.9		5.5 5.9	3.5 5.4	3.0 3.4	2.5 2.9		<2.5	
Creatinina	≥3.5	2.0 3.4	1.5 1.9		0.6 1.4		<0.6			
Hematocrito	≥60		50.0 59.9	46.0 49.9	30.0 45.9		20.0 29.9		<20	
WBC	≥40		20.0 39.9	15.0 19.9	3.0 14.9		1.0 2.9		<1	

1. Seleccionar el valor más anormal para cada parámetro en las primeras 24 H después de la admisión a UCI
2. Si el parámetro no se ha medido, asignar el valor de Cero
3. Agregar los puntos correspondientes para todos los 12 parámetros para obtener APS

Puntos Por Edad	
EDAD	PUNTOS
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 -74	5
≥ 75	6

Estado de Salud Crónico
Para cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Cirrosis probada por biopsia2. Falla cardiaca Clase IV NYHA3. EPOC Severo4. Diálisis Crónica5. Inmunosuprimido Agregar 2 puntos para cirugía electiva o neurocirugía Agregar 5 puntos para cirugía de emergencia

Puntaje APACHE II: Sumatoria de APS + Puntos por Edad + Estado de Salud Crónico

Criterios de Búsqueda de EAMe

Indicador	Proceso
Difenhidramina	Reacción de Hipersensibilidad
Vitamina K	Sobreanticoagulación por warfarina
Flumazenil	Sobredosis de benzodiazepinas
Droperidol	Nausea o tmesis inducida por fármacos
Naloxona	Sobredosificación de narcóticos
Antidiarreicos	EAM
Polisirene de Sodio	Hipercalemia por alteración de la función renal o efecto medicamentoso
PTT mayor a 100 segundos	Sobreanticoagulación por heparina
INR mayor a 6	Sobreanticoagulación por warfarina
WBC menor a 3000	Neutropenia medicamentosa o por la patología
Glucosa sérica menor a 50	Hipoglicemia por insulina
Aumento en Creatinina	Daño renal medicamentoso
Cultivo fecal positivo para C. difficile	Uso de Antibióticos
Niveles séricos de medicamentos	Toxicidad
Sobredosis, letargo, caída	Sobreuso
Rash	Alergia
Detención abrupta de medicación	EAMe
Transferencia del paciente	EAMe
Cambios en el estado Mental del paciente	EAMe
Cambio súbito de la condición	EAMe
Dosis Adicionales	EAMe
Dolor	EAMe
Cambios en los tiempos de administración de medicamentos	EAMe

Criterios de Búsqueda de Errores de Medicación

✘ Prescripción

Lo referente a Prescripción, se evaluará de modo directo, mediante lectura de los formularios de órdenes médicas:

Pertinencia: Cada medicamento prescrito debe correlacionarse con una necesidad diagnóstica, profiláctica o terapéutica del paciente adecuadamente sustentada y acorde con la indicación aprobada para el preparado farmacéutico por la agencia regulatoria (INVIMA). Adicionalmente al ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos se ejecutará una encuesta a pacientes y/o familiares o responsables (Ver anexos) en la que se incluye la medicación previa a la admisión con el fin de identificar medicamentos omitidos.

Dosis: La dosis administrada debe ser coherente con el objetivo terapéutico, la edad, peso, talla y función orgánica del paciente.

Frecuencia: La frecuencia de dosificación debe ser adecuada para la condición del paciente y acorde con los parámetros farmacocinéticas y farmacodinámicos de cada principio activo.

Vía de administración: La vía de administración debe permitir la llegada del medicamento a su sitio de acción y ser coherente con el diseño empleado en el Sistema de Entrega de Medicamentos (SENF).

Cantidad: La cantidad de dosis unitarias debe ser suficiente para garantizar el suministro del medicamento durante el tiempo necesario para cumplir el objetivo terapéutico.

Duración: Una vez iniciado un medicamento deben existir parámetros que permitan estimar la duración total del mismo.

Interacciones: Se evaluará la posibilidad de interacción entre todos los fármacos administrados. Comprendiendo que en ocasiones la necesidad terapéutica requiere que se administren medicamentos con interacciones conocidas, este hecho sólo se considerará como error cuando no exista justificación, medidas de monitoreo, signos de alarma o ajustes de dosis dirigidos a abordar el problema.

Hipersensibilidad: Al ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos se ejecutará una encuesta a pacientes y/o familiares o responsables (Ver anexos) en la que se incluye como antecedente la hipersensibilidad a fármacos, sin embargo, cada vez que se adicione un medicamento nuevo se procederá a interrogar sobre hipersensibilidad previa de modo específico.

Contraindicaciones: Cada vez que se prescriba un medicamento nuevo se verificará que el paciente no cumpla ningún criterio que contraindique la administración del mismo.

Legibilidad: La legibilidad se evaluará empleando una escala ordinal de tres niveles, los cuales son subjetivos y asignados a criterio del investigador (bueno, regular y malo)

Identificación del Paciente: Aun cuando el formulario de órdenes médicas se encuentre en el fólder de historia clínica, es posible que durante el proceso de dispensación éste sea retirado del fólder o que por la manipulación normal sea desprendido. Se considera identificado un formulario cuando contiene un dato identificador exclusivo del paciente y con correlación directa con el mismo, como el nombre completo. Los identificadores como número de historia o documento de identidad no son memorizados por el personal asistencial y los identificadores como número de habitación o cama se prestan a confusión cuando los pacientes son trasladados o tienen egreso.

Duplicación de Ordenes: Se considera duplicada una orden cuando en un mismo formulario de órdenes médicas o en formularios diferentes se consigna una orden ya escrita el mismo día, sin que se trate de una dosis adicional, o cuando en días diferentes se consigne una orden de administración única, como es el caso de los medicamentos utilizados para preparación de procedimientos.

Ordenes completas: Una orden se considera completa cuando incluye el nombre del medicamento en Denominación Genérica, Dosis, Frecuencia y vía; y en el caso de los tratamientos que requieren conteo de días, el número de días de tratamiento administrado o el número de días restantes.

Ausencia de abreviaturas: Para el efecto una abreviatura es toda contracción de palabras no autorizada por el comité de farmacia y terapéutica de la institución.

Responsable de la Transcripción: El nombre del responsable debe estar consignado, bien sea manuscrito, mediante sello o firma digital.

✘ Monitoreo

Lo referente a Monitoreo, se evaluará de modo directo, empleando las notas de evolución médica y el formulario de órdenes médicas:

Presencia de monitoreo: La solicitud de Paraclínicos o la observación de parámetros clínicos de monitoreo, los cuales deben estar consignados en la historia Clínica.

Ajustes a la medicación: Cambios en la medicación siempre y cuando los indicadores de monitoreo se modifiquen.

FORMATO CIOMS

Reporte de Sospecha de Efecto Adverso	Unidad de Cuidados Intensivos									
	Código									

INFORMACIÓN DEL EFECTO

Iniciales del Paciente	País	Fecha Nacimiento			Edad	Sexo	Inicio de Efecto			Seleccione todas las opciones que apliquen <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Prolongación de Hospitalización <input type="checkbox"/> Generó persistencia o discapacidad significativa o incapacidad <input type="checkbox"/> Riesgo a la Vida
		Día	Mes	Año			Día	Mes	Año	
Descripción del Efecto, Incluyendo Paraclínicos Relevantes										

INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Medicamento Sospechoso (Incluyendo Nombre Genérico)		Respuesta a retirada SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Dosificación	Vía de Administración	Respuesta a Reexposición SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>
Indicaciones		
Fechas de la Terapia	Duración	

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y ANTECEDENTES

Otros Medicamentos Concomitantes (Dosis, Vía, Indicación, Inicio)
Antecedentes Relevantes

INFORMACIÓN DE MANUFACTURA

		Impacto de la Asesoría Farmacológica en la Prevención de Eventos Adversos a Medicamentos en Unidad de Cuidados Intensivos Responsable: Carlos Arbeláez MD Cel: 311 4974775 Karlos_UN79@yahoo.com
Fabricante	Reg Sanitario	
Número de Lote	Fuente de Reporte	
Fecha de Reporte	Tipo de Reporte Inicial Seguimiento	

Bibliografía

1. Heard GC, Sanderson PM, Thomas RD. Barriers to adverse event and error reporting in anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114(3):604-614. doi:10.1213/ANE.0B013E31822649E8
2. Baillie M. An Account of a Particular Change of Structure in the Human Ovarium. *L Med J*. 1789;10:322-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140027/>
3. Wiedemann HR. [Indication of a current association of hypoplastic and aplastic limb malformations.]. *Medizinische Welt*. 1961;37:1863-1866.
4. Auzépy P, Durocher A, Gay R, et al. [Severe drug complications: current prevalence amongst patients admitted to adult intensive care units (author's transl)]. *Nouv Press Med*. 1979;8(16):1315-1318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/482099/>
5. Farina ML. Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care units. A multicentre prospective survey. Italian Group on Intensive Care Evaluation (IGICE). *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;31(5):507-512. doi:10.1007/BF00606621
6. Michel P, Quenon JL, De Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 2004;328(7433):199-202. doi:10.1136/BMJ.328.7433.199
7. Laher AE, Enyuma CO, Gerber L, Buchanan S, Adam A, Richards GA. Medication Errors at a Tertiary Hospital Intensive Care Unit. *Cureus*. 2021;13(12): e20374. doi:10.7759/CUREUS.20374
8. Albayrak A, Başgut B, Bikmaz GA, Karahalil B. Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in

- a Turkish university hospital. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1): 79.
doi:10.1186/S12913-022-07494-5
9. Sendekie AK, Kasahun AE, Limenh LW, Dagnaw AD, Belachew EA. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalised patients: prospective matched nested case-control study in Ethiopia. *BMJ Open.* 2023;13(6): e073777. doi:10.1136/BMJOPEN-2023-073777
 10. da Costa TX, de Almeida Pimenta Cunha MD, do Vale Bezerra PK, Azeredo FJ, Martins RR, Oliveira AG. Incidence of Adverse Drug Reactions in High-Risk Pregnancy: A Prospective Cohort Study in Obstetric Intensive Care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(2):291-298. doi:10.1007/S00228-019-02789-9
 11. Nazer LH, Hawari F, Al-Najjar T. Adverse drug events in critically ill patients with cancer: incidence, characteristics, and outcomes. *J Pharm Pract.* 2014;27(2):208-213. doi:10.1177/0897190013513302
 12. Benkirane RR, R-Abouqal R, Haimeur CC, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf.* 2009;5(1):16-22.
doi:10.1097/PTS.0B013E3181990D51
 13. Kosenow W, Pfeiffer RA. Micromelia, Haemangioma und Duodenal Stenosis Exhibit, German Pediatric Society, Kassel, 1960. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1961;109:227.
 14. UMC. About the WHO Programme for International Drug Monitoring. Accessed December 27, 2023. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>
 15. UMC. The beginner's guide to pharmacovigilance. Published 2023. Accessed December 27, 2023. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/the-beginner-s-guide-to-pharmacovigilance/>
 16. Brown S, Black K, Mrochek S, et al. RADARx: Recognizing, Assessing, and Documenting Adverse Rx events. *Proc AMIA Symp.* Published online 2000:101-105.

17. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA*. 1995;274(1):29-34. doi:10.1001/JAMA.1995.03530010043033
18. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA*. 1995;274(1):35-43. doi:10.1001/JAMA.1995.03530010049034
19. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(3):267-270. doi:10.1001/JAMA.282.3.267
20. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000;109(2):87-94. doi:10.1016/S0002-9343(00)00451-4
21. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-2120. doi:10.1001/JAMA.285.16.2114
22. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):722-729. doi:10.1542/PEDS.111.4.722
23. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55(2):165-166. doi:10.1093/AJHP/55.2.165
24. SERVICES DOHAH. *Guideline for Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences*.; 1992. <https://www.fda.gov/media/83280/download>
25. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9
26. Cobert B, Biron P. *Pharmacovigilance from a to Z : Adverse Drug Event Surveillance*. Blackwell Science; 2002.
27. Harmonisation International Conference on. *E 2 D: Postapproval Safety*

- Data Management.*; 2003.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-topic-e-2-d-postapproval-safety-data-management-step-5_en.pdf
28. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized Surveillance of Adverse Drug Events in Hospital Patients. *JAMA*. 1991;266(20):2847-2851. doi:10.1001/JAMA.1991.03470200059035
 29. Schlienger RG, Lüscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci*. 1999;21(3):110-115. doi:10.1023/A:1008631926100
 30. Andrews LB, Stocking C, Krizek T, et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9048):309-313. doi:10.1016/S0140-6736(96)08268-2
 31. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. (Kohn LT, Corrigan JM, Molla S. D, eds.). National Academy of Sciences; 2000. doi:10.17226/9728
 32. World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance: An Essential Tool*. World Health Organization; 2002.
 33. UMC. *Glossary of Pharmacovigilance Terms.*; 2022. https://learning.who-umc.org/files/114398/SCORM_867007413/scormdriver/indexAPI.html
 34. Bates DW, Boyle DL, Vliet MBV, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205. doi:10.1007/BF02600255
 35. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2317-2323. doi:10.1001/ARCHINTE.161.19.2317
 36. Hutchinson TA, Flegel KM, Kramer MS, Leduc DG, Kong HHP. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients: a prospective study. *J Chronic Dis*. 1986;39(7):533-542. doi:10.1016/0021-9681(86)90198-0

37. Putriana NA, Rusdiana T, Rostinawati T, Akbar MR, Destiani DP. Evaluation of adverse drug reaction in patients warfarin therapy. *J Adv Pharm Technol Res.* 2022;13(4):291-295. doi:10.4103/JAPTR.JAPTR_439_22
38. Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br Med J.* 1979;2(6199):1194-1197. doi:10.1136/BMJ.2.6199.1194
39. Ejeta F, Aferu T, Feyisa D, et al. Adverse Drug Reaction and Its Predictors Among Psychiatric Patients Taking Psychotropic Medications at the Mizan-Tepi University Teaching Hospital. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:3827-3835. doi:10.2147/NDT.S349127
40. Abah IO, Dayom WD, Dangiwa DA, et al. Comparative incidence of adverse drug reaction during the first and subsequent year of antiretroviral therapy in a Nigerian HIV infected Cohort. *Afr Health Sci.* 2021;21(3):1027-1039. doi:10.4314/AHS.V21I3.10
41. Sankhi S, Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R. Adverse Drug Reaction due to Antidepressants among Patients with Depression in a Private Psychiatric Hospital of Nepal. *Biomed Res Int.* 2020; 16:2020:6682928 doi:10.1155/2020/6682928
42. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA.* 1997;277(4):301-306. doi:10.1001/JAMA.1997.03540280039031
43. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-1205. doi:10.1001/JAMA.279.15.1200
44. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2) : e4439. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0004439
45. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Heal care J Int Soc Qual Heal*

- Care. 2003;15 Suppl 1(SUPPL. 1): i49-59. doi:10.1093/INTQHC/MZG085
46. Seddon ME, Jackson A, Cameron C, et al. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. *N Z Med J*. 2012;126(1368):9-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385830>
47. Vargas E, Terleira A, Hernando F, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003;31(3):694-698. doi:10.1097/01.CCM.0000049947.80131.ED
48. Hallas J, Gram L, Grodum E, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33(1):61-68. doi:10.1111/J.1365-2125.1992.TB04001.X
49. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(4):280-285. doi:10.1136/QHC.12.4.280
50. Cooke DI, van der Merwe W, Pudifin DJ. Hospital admissions for adverse reactions to drugs and deliberate self-poisoning. *S Afr Med J*. 1985;67(19):770-772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3992404>
51. Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA*. 1974;228(6):713-717.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4406257>
52. Rostin M, Pascaud A, Lauque D, Sorbette F, Carles P, Montastruc JL. [An intensive survey of drug surveillance in a medical admissions department]. *La Rev Med interne*. 1987;8(2):173-179. doi:10.1016/S0248-8663(87)80167-4
53. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department; frequency and avoidability. *J Intern Med*. 1990;228(4):379-384. doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00249.x
54. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med*. 1986;146(10):1931-1934.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767538>

55. Einarson TR, Gutierrez LM, Rudis M. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-840. doi:10.1177/106002809302700702
56. Karande S, Gogtay NJ, Kshirsagar NA. Improving drug safety monitoring. *Indian Pediatr.* 2003;40(12):1167-1175.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722367>
57. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C, Suárez EC, Kaiser JM. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(7-8):1238-1248. doi:10.1345/APH.1A225
58. McDonnell PJ, Jacobs MR, Monsanto HA, Kaiser JM. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1331-1336. doi:10.1345/APH.1A333
59. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(21):2415-2418. doi:10.1093/AJHP/52.21.2415
60. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *JAMA.* 1997;277(4):307-311.
doi:10.1001/JAMA.1997.03540280045032
61. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 1999;15(5):445-458. doi:10.2165/00019053-199915050-00003
62. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):59-63. doi:10.1542/peds.113.1.59
63. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114-2120.
doi:10.1001/jama.285.16.2114
64. Burnum JF. Letter: Preventability of adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1976;85(1):80-81. doi:10.7326/0003-4819-85-1-80
65. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA.* 1977;237(9):879-881. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/576326>

66. Melmon KL. Preventable drug reactions--causes and cures. *N Engl J Med.* 1971;284(24):1361-1368. doi:10.1056/NEJM197106172842408
67. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med.* 1993;8(6):289-294. doi:10.1007/BF02600138
68. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-1116. doi:10.1001/jama.289.9.1107
69. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Strategies for detecting adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2004;11(6):492-498. doi:10.1197/JAMIA.M1586
70. Silva CMD da, Besen BAMP, Nassar AP. Characteristics of critically ill patients with cancer associated with intensivist's perception of inappropriateness of ICU admission: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2024;79:154468. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154468
71. Sánchez-Sánchez MM, Campos-Asensio C, Arias-Rivera S. Workloads of intensive care nurses. Validity of their estimation using mobile applications and comparison with Nursing Activities Score. Systematised review of the literature. *Enferm intensiva.* Published online December 12, 2023. doi:10.1016/j.enfie.2023.06.001
72. Leviatan I, Oberman B, Zimlichman E, Stein GY. Associations of physicians' prescribing experience, work hours, and workload with prescription errors. *J Am Med Inform Assoc.* 2021;28(6):1074-1080. doi:10.1093/jamia/ocaa219
73. Oliveira AC de, Garcia PC, Nogueira L de S. Nursing workload and occurrence of adverse events in intensive care: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(4):683-694. doi:10.1590/S0080-623420160000500020
74. Dagdelen MS, Gulen D, Ceylan I, Girgin NK. Evaluation of potential drug-drug interactions in intensive care unit. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(18):5801-5806. doi:10.26355/eurrev_202109_26798
75. Arab A, Sheikh-Germchi Z, Habibzadeh S, Sadeghiye-Ahari S, Mostafalou

- S. Frequency, Predictors, and Outcomes of the Potential Drug-Drug Interactions in the ICUs of Teaching Hospitals in Ardabil, Northwest of Iran During 2019-2020. *Hosp Pharm.* 2023;58(5):484-490. doi:10.1177/00185787231153613
76. Klopotoska JE, Leopold JH, Bakker T, et al. Adverse drug events caused by three high-risk drug-drug interactions in patients admitted to intensive care units: A multicentre retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(1):164-175. doi:10.1111/bcp.15882
77. Cantor N, Durr KM, McNeill K, et al. Increased Mortality and Costs Associated with Adverse Events in Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med.* 2022;37(8):1075-1081. doi:10.1177/08850666221084908
78. Houso A, Hamdan M, Falana H. Cost benefit analysis of clinical pharmacist interventions in medical intensive care unit in Palestine medical complex: Prospective interventional study. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* 2022;30(12):1718-1724. doi:10.1016/j.jsps.2022.09.017
79. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2019;42(12):1423-1436. doi:10.1007/S40264-019-00856-9
80. Resnik DB, Stewart CN. Misconduct versus honest error and scientific disagreement. *Account Res.* 2012;19(1):56-63. doi:10.1080/08989621.2012.650948
81. Liker JK. *The Toyota Way: 14 Management Principles from the World's Greatest Manufacturer.* 2 ED. McGraw-Hill; 2021.
82. Jeremy LE, Soong JL, Lie SA. A cost avoidance study of critical care pharmacists' interventions in a tertiary institution in Singapore. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(5):267-283. doi:10.1093/AJHP/ZXAC340
83. Althomali A, Altowairqi A, Alghamdi A, et al. Impact of Clinical Pharmacist Intervention on Clinical Outcomes in the Critical Care Unit, Taif City, Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Pharm (Basel, Switzerland).* 2022;10(5):108.

doi:10.3390/PHARMACY10050108

84. Muñoz-Pichuante D, Villa-Zapata L. Benefit of Incorporating Clinical Pharmacists in an Adult Intensive Care Unit: A Cost-saving Study. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5):1127-1133. doi:10.1111/JCPT.13195
85. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Monedero P, Idoate A, Ortega A. Clinical and economic impact of clinical pharmacist interventions regarding antimicrobials on critically ill patients. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(9):1285-1289. doi:10.1016/J.SAPHARM.2019.07.006