

**INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA
ADMINISTRACIÓN DE ANTICONVULSIVANTES EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LA
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI EN CALI, COLOMBIA**

Yulieth Camila Meléndez Torres

Universidad Icesi
Facultad de Ciencias Naturales
Departamento de Ciencias Químicas
Programa de Química Farmacéutica
Santiago de Cali
2017

**INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA
ADMINISTRACIÓN DE ANTICONVULSIVANTES EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE LA
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI EN CALI, COLOMBIA**

Yulieth Camila Meléndez Torres

Trabajo de Grado para optar por el título de pregrado en Química Farmacéutica

Director: Jhon Jairo Echeverry, Químico Farmacéutico, Msc Farmacia Clínica

Codirector: José Antonio García P, Químico Farmacéutico, MBA

Santiago de Cali
2017



Aprobado por:

Elizabeth Parody Rua
Evaluador

Jhon Jairo Echeverry
Tutor del proyecto

José Antonio García
Cotutor del proyecto

Santiago de Cali, 01 Diciembre de 2017

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar infinitas gracias a Dios y la virgen por permitirme culminar mi tesis de grado para optar al título de Químico Farmacéutica y así lograr otro peldaño en mi proyecto de vida.

Gracias a mi tutor Jhon Jairo Echeverry y a mi cotutor, el profesor José Antonio García por su tiempo, confianza y colaboración lo cual permitió la culminación de este proyecto. Agradezco a la Fundación Valle del Lili por haberme brindado la oportunidad de trabajar estos meses con ellos; a la Universidad Icesi por brindarme la formación académica necesaria.

A mis amigos, que siempre estuvieron pendientes de la realización y proceso de mi trabajo; mi familia especialmente mis padres, hermanos y sobrinos, que han sido mi inspiración a lo largo de mi vida.

Y por último agradezco a una persona muy especial para mí, gracias infinitas por haber sido esa persona que no dejó creer nunca en mí y me ayudó para que no me rindiera, gracias por haberme impulsado para llegar hasta aquí, por no dejarme sola, me apoyó incondicionalmente en todos mis proyectos y me motivó a perseguir mis sueños.

TABLA DE CONTENIDO

Aprobado por:	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE GRÁFICAS	8
LISTA DE ANEXOS	9
RESUMEN	10
SUMMARY	¡Error! Marcador no definido.
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	15
2.1. Problema a tratar y justificación.....	15
2.2. Marco teórico	16
2.2.1. Convulsión	16
2.2.2. Fisiopatogenia de las convulsiones.....	16
2.2.3. Clasificación de las crisis	16
2.2.4. Fármacos anticonvulsivantes	17
2.2.5. Reacciones adversas a medicamentos.....	17
2.2.6. Reacciones adversas por anticonvulsivantes en la UCI.....	18
2.2.7. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.....	20
2.3. OBJETIVOS.....	21
2.3.1. Objetivo general	21
2.3.2. Objetivos específicos	21
2.4. METODOLOGÍA.....	21
2.4.1. Diseño del estudio.....	21
2.4.2. Ámbito de estudio.....	21
2.4.3. Revisión Bibliográfica	22
2.4.4. Capacitaciones.....	22
2.4.5. Criterios de inclusión y exclusión	22

2.4.6.	Concertación de las variables de estudio.....	23
2.4.8.	Muestra del estudio.....	23
2.4.9.	Población de estudio.....	23
2.4.10.	Conciliación de las RAM.....	23
2.4.11.	Clasificación de las RAM.....	24
2.4.12.	Uso de la base de datos BD-Clinic.....	24
2.4.13.	Análisis estadístico.....	24
2.5.	RESULTADOS.....	25
2.5.1.	Caracterización de la población de estudio.....	25
2.5.2.	Prescripción de medicamentos anticonvulsivantes.....	28
2.5.3.	Comorbilidades.....	29
2.5.4.	Reacciones adversas encontradas en los pacientes.....	30
2.5.5.	Determinación de causalidad, mediante el algoritmo de Naranjo.....	31
2.5.6.	Incidencia de las reacciones adversas.....	31
2.6.	DISCUSIÓN.....	32
2.7.	CONCLUSIONES.....	36
2.8.	Recomendaciones.....	36
3.	BIBLIOGRAFÍA.....	37
4.	ANEXOS.....	41

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas	16
Tabla 2. clasificación de las RAM de acuerdo a CTCAE	24
Tabla 3. Caracterización de la población por género	25
Tabla 4. Causalidad de las RAM.....	31
Tabla 5. variables de estudio	43

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Distribución de edad de los pacientes	25
Gráfico 2. Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes	26
Gráfico 3. Clasificación de severidad o gravedad mediante APACHE II.....	27
Gráfico 4. Clasificación de severidad o gravedad mediante SOFA.....	28
Gráfico 5. Diagnóstico por sistema	28
Gráfico 6. Prescripción de medicamentos anticonvulsivantes	29
Gráfico 7. Comorbilidades en los pacientes con anticonvulsivantes.....	29
Gráfico 8 reacciones adversas hematológicas y renales presentadas en los pacientes	30

LISTA DE ANEXOS

4.1.	Anexo 1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	41
4.2.	Anexo 2. Algoritmo de Naranjo	42
4.3.	Anexo 3. Variables de estudio.....	43
4.4.	Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas	49
4.5.	Anexo 5. Certificado del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y la Sangre (NIH)	50
4.6.	Anexo 6. Carta de aprobación del comité de ética de la Fundación Clínica Valle del Lili.....	51
4.7.	Anexo 7. Carta de aprobación del comité de ética de la Universidad Icesi..	52

RESUMEN

Las convulsiones son episodios repentinos e incontrolados que tienen lugar cuando el cerebro envía señales eléctricas anormales al cuerpo; esto puede ocasionar síntomas dramáticos evidentes o no presentar síntomas en absoluto. Para el tratamiento de esta condición, se hace uso de los anticonvulsivantes los cuales son un grupo heterogéneo de agentes que buscan modificar todos los procesos que están implicados en la crisis de convulsiones.

Se sabe que los medicamentos además de producir un beneficio en los pacientes, también puede provocar la aparición de reacciones adversas. Las reacciones adversas (RA) son cualquier respuesta, a un medicamento, que sea nociva y no intencionada, y que tiene lugar cuando se administra la dosis que habitualmente se usa para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de enfermedades (OMS, 2004). Algunas de estas reacciones son detectadas durante las fases de investigación para el desarrollo de los medicamentos, pero algunas otras solo aparecen cuando el medicamento está en el mercado (INVIMA G. d., 2004). La mayoría de los ensayos no incluye personas que se encuentren en condiciones especiales, como aquellos que están hospitalizados en unidades de cuidado intensivos y debido a esta condición especial, la información que resulta de los ensayos, en la mayoría de los casos no se puede extrapolar a este tipo de paciente.

Dado que en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uno de los medicamentos más usados son los anticonvulsivantes, ya que muchos pacientes ingresan con enfermedades crónicas o traumas que desencadenan las crisis convulsivas. (García, Calderón, & Orgaz, 2006), la finalidad de este proyecto es determinar la frecuencia de reacciones adversas (RAM) asociados a la administración de Anticonvulsivantes en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili.

Se evaluaron 32 pacientes, de los cuales 13 cumplían con los criterios de inclusión con manejo de anticonvulsivantes, por lo que se monitorizaron empleando una metodología que permitiera la evolución de los pacientes hasta su egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos de la clínica. De los 13 pacientes evaluados 8 eran hombres (62,0%) y 5 eran mujeres (32,0%). Respecto a los medicamentos anticonvulsivantes prescritos se encontró que 4 (31,0%) pacientes recibieron Fenitoína, 5 (38,0%) Ácido Valproico y 4 (31,0%) pacientes con Levetiracetam. Del total de pacientes evaluados, 3 presentaron reacciones adversas, 2 de ellos RAM hematológicas (Eosinofilia) y 1 paciente presentó falla renal asociada al uso de anticonvulsivantes. En cuanto a la incidencia de las RAM, se encontró que la probabilidad o riesgo, de que un paciente que ingrese a UCI se le administre

anticonvulsivante y presente una RAM hematológica es de 15,4% y la incidencia de que el paciente una RAM renal es de 7,7%.

Palabras claves: Anticonvulsivantes, reacciones adversas, unidad de cuidados intensivos, incidencia de reacciones adversas.

ABSTRACT

Seizures are sudden, uncontrolled episodes that occur when the brain sends abnormal electrical signals to the body; This can cause obvious dramatic symptoms or no symptoms at all. For the treatment of this condition, use is made of anticonvulsants, which are a heterogeneous group of agents that seek to modify all the processes that are involved in the seizure crisis.

It is known that drugs, besides producing a benefit in patients, can also cause the appearance of adverse reactions. Adverse reactions (AR) are any response, to a drug, that is harmful and unintentional, and that occurs when the dose that is usually used for prophylaxis, diagnosis or treatment of diseases is administered (WHO, 2004). Some of these reactions are detected during the research phases for the development of medications, but some others only appear when the medicine is on the market (INVIMA G. d., 2004). Most trials do not include people who are in special conditions, such as those who are hospitalized in intensive care units and because of this special condition, the information that results from the trials, in most cases it cannot be extrapolated to this type of patient.

Since in the intensive care unit (ICU), one of the most used medications are anticonvulsants, since many patients enter with chronic diseases or traumas that trigger seizures. (Garcia, Calderon, & Orgaz, 2006), the purpose of this project is to determine the frequency of adverse reactions (ADR) associated with the administration of Anticonvulsants in adult patients hospitalized in the Intensive Care Unit of the Valle del Lili Foundation.

Thirty-two patients were evaluated, of which 13 met the inclusion criteria with anticonvulsant management, so they were monitored using a methodology that allowed patients to progress until they left the Intensive Care Unit of the clinic. Of the 13 patients evaluated, 8 were men (62.0%) and 5 were women (32.0%). With regard to the prescribed anticonvulsant medications, it was found that 4 (31.0%) patients received phenytoin, 5 (38.0%) Valproic acid and 4 (31.0%) patients with Levetiracetam. Of the total number of patients evaluated, 3 had adverse reactions, 2 of them were hematologic RAM (Eosinophilia) and 1 patient had renal failure associated with the use of anticonvulsants. Regarding the incidence of ADRs, it was found that the probability or risk that a patient admitted to the ICU will be administered anticonvulsant and presents a hematological ADR is 15.4% and the incidence of a renal AMR is of 7.7%.

Key words: Anticonvulsants, adverse reactions, intensive care unit, incidence of adverse reactions.

1. INTRODUCCIÓN

las convulsiones son episodios repentinos e incontrolados que tienen lugar cuando el cerebro envía señales eléctricas anormales al cuerpo; esto puede ocasionar sistemas dramáticos evidentes o no presentar síntomas en absoluto. Para el tratamiento de esta condición, se hace uso de los anticonvulsivantes los cuales son un grupo heterogéneo de agentes que buscan modificar todos los procesos que están implicados en la crisis de convulsiones. Estos medicamentos previenen o reducen la frecuencia o gravedad de los ataques ya que favorecen la inhibición sobre la excitación y así se evita la actividad comicial. (Malgor & Valsecia, 2000)

Estos fármacos se pueden dividir en ocho grupos, dependiendo el efecto que causan en el paciente. Estos son: 1. Bloqueadores de los canales de sodio de activación repetitiva, 2. los que potencian las transmisiones del neurotransmisor GABA; 3. los moduladores del glutamato, 4. los bloqueadores de los canales de calcio T, 5. los bloqueadores de los canales de calcio N y L, 6. los moduladores de la corriente L, 7. los bloqueadores de sitios de unión específicos y, 8. los inhibidores de la anhidrasa carbónica. (Garcia, Calderon, & Orgaz, 2006)

Dados los diferentes mecanismos de acción de este grupo farmacológico, se pueden ocasionar interacciones medicamentosas o efectos adversos asociados al uso de estos fármacos. Los eventos adversos o reacciones adversas asociados al uso de fármacos (RAM) se pueden definir como cualquier respuesta a un medicamento que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habitualmente usadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades. (OMS, 2004). En la asistencia médica se ha demostrado que la incidencia de los eventos adversos asociados relacionados los medicamentos es de 19% según el Estudio de prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica (IBEAS) (Andrés & Remón, 2010) convirtiéndose en uno de los mayores problemas que ocurren en los pacientes hospitalizados (Aranaz, 2005).

Las reacciones adversas, asociadas a la administración de anticonvulsivantes, más frecuentes son la confusión, sedación, erupción cutánea, insomnio, cefalea, depresión, temblor, náuseas, alteración de los valores de leucocitos, depresión respiratoria, hipotensión, arritmia cardiaca, irritación local, encefalopatía severa, falla hepática, íleo, y algunas interacciones farmacológicas. (Gomis, 2000).

Los pacientes que se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos y que reciban anticonvulsivantes, son las propensos a sufrir o presentar reacciones adversas asociadas a la farmacoterapia que reciben, ya que en muchas ocasiones deben recibir tratamientos que involucran más de un medicamento. Además de esto, estos pacientes dada su condición crítica padecen cambios

fisiológicos que pueden afectar uno o varios de los parámetros farmacocinéticos involucrados en la evolución del paciente y respuesta positiva a la terapia farmacológica. (Escobar, Gai, Regueira, & Andresen, 2012). Debido a esto es muy importante el seguimiento de los pacientes que se encuentren en la unidad de cuidados intensivos para evaluar los posibles efectos adversos que puedan presentar tras la administración de anticonvulsivantes. No existen pruebas diagnósticas precisas para diagnosticar o indicar que un determinado fármaco es el responsable de la reacción y por lo tanto se hace uso de diversos métodos que permitan relacionar la administración de una farmacoterapia con la aparición de una RAM, por ejemplo, el algoritmo de Naranjo el cual fue desarrollado con una serie de preguntas que finalmente permiten relacionar el fármaco en estudio, anticonvulsivante, con la reacción adversa que se presentó (Daroca, 2007). El instituto Nacional de Cáncer ha desarrollado los criterios terminológicos comunes para eventos adversos, en donde se clasifican las RAM en leves, moderadas y severas o graves y además se clasifican en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. (Health & Institute, 2010)

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1. Problema a tratar y justificación

La Fundación Valle del Lili, es una clínica de alta complejidad, donde se utilizan con mucha frecuencia medicamentos como los Anticonvulsivantes en la unidad de cuidados intensivos, por tanto, el conocimiento de la incidencia de las RAM es de gran interés para que el grupo interdisciplinario de salud puedan minimizar el riesgo asociado a estos fármacos. La morbimortalidad asociada a RAM es un problema de salud pública, que requiere un manejo particular y especial por parte de los profesionales que participan de la terapia farmacológica de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de los organismos regulatorios de cada país, ha impulsado la actividad epidemiológica denominada Farmacovigilancia, con la cual intenta dar respuesta a la necesidad de generar conocimiento respecto a la detección, identificación y prevención de las RAM. Sin embargo, en el área de cuidados intensivos existe un desconocimiento respecto a los perfiles de seguridad de los medicamentos, debido a que la información aportada de los estudios clínicos fase II y fase III no incluye a pacientes críticos (Ginsberg, 2013) es por ello que el desarrollo de investigación en esta área podría ayudar a prevenir este tipo de complicaciones, que no solo pueden ser fatales, sino también un problema de salud pública por sus costos asociados.

En Colombia, no se cuenta con la suficiente información con un alto grado de evidencia, sobre las reacciones adversas que presentan los pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos y que se les administra anticonvulsivantes como parte de su farmacoterapia (PEREZ, 2012). La realización de este estudio proporciona información clave e importante que posteriormente permitirá garantizar la seguridad y bienestar del paciente ya que esto conlleva a la identificación y caracterización de los eventos adversos y con esto, los factores que llevan a la aparición de las RAM.

2.2. Marco teórico

2.2.1. Convulsión

Las convulsiones son descargas eléctricas anormales del cerebro. Esas descargas son enviadas a zonas concretas del cerebro e interrumpen la actividad que se estaba dando en ese lugar, o también pueden ser generalizadas y afectar de manera general a todo el cerebro. Es un conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas de un punto del sistema nervioso central (SNC) con o sin pérdida de la conciencia. La incidencia de esta afección es máxima en edades tempranas, se estabiliza en la edad adulta y vuelve a aumentar en las últimas décadas de la vida. El rasgo común en todos los comicios o ataques es la descarga neuronal anormal e hipersincrónica en el cerebro (Malgor & Valsecia, 2000)

2.2.2. Fisiopatogenia de las convulsiones

La convulsión es el resultado de una descarga sincrónica (despolarización) de un grupo de neuronas del SNC. A nivel celular, la convulsión resulta de un desequilibrio en el potencial de reposo de la membrana neuronal. Se piensa que este desequilibrio es secundario a diversas alteraciones en los intercambios de potasio y de calcio, o en las ATPasas de membrana responsables del transporte iónico. Por otra parte, puede haber un defecto en los mecanismos inhibidores GABA o que la sensibilidad de los receptores, involucrados en la transmisión excitadora, se encuentre alterada; con esto, se plantea que los diferentes tipos de epilepsias probablemente se originan a partir de las distintas alteraciones (BS, 1990).

2.2.3. Clasificación de las crisis (Commission on Classification & Terminology, 2013)

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas

Tipo de crisis	Pueden ser:	Se caracterizan por:
Crisis parciales focales	o Simples o complejas	Ocurren en un punto específico del cerebro
Crisis generalizadas		Ocurren en diferentes puntos del cerebro

Crisis no especificadas	Addendum	Ritmos peculiares, desencadenadas por factores conocidos, sensoriales o no y al status epiléptico.
--------------------------------	----------	--

2.2.4. Fármacos anticonvulsivantes

Los fármacos anticonvulsivantes (FACs o ATC) son un grupo heterogéneo de agentes que tratan de modificar los procesos implicados en el desarrollo de las crisis de convulsiones, favoreciendo la inhibición sobre la excitación, con el fin de detener o prevenir la aparición de la actividad comicial (Garcia, Calderon, & Orgaz, 2006).

Los medicamentos anticonvulsivantes pueden disminuir la excitabilidad de las membranas al incrementar la inhibición postsináptica o pueden alterar la sincronización de la red neuronal y con esto disminuir la excesiva excitabilidad neuronal que se asocia con la crisis convulsiva. (Morales, 2008)

Estos fármacos se clasifican en primera, segunda y tercera generación (Martin & Gonzales, 1988). Esta clasificación se da en cuanto a su eficacia, tolerabilidad y perfil farmacocinético; siendo los de tercera generación los que demuestran mejores características antes dichas (Micheli, 2002). Los ATC, se dividen también en ocho grupos principales: Bloqueadores de los canales de sodio de activación repetitiva(Fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina); fármacos que potencian las acciones del neurotransmisor GABA (Fenobarbital, benzodiazepinas); moduladores del glutamato, otro neurotransmisor (Topiramato, lamotrigina, felbamato); bloqueadores de los canales de calcio T (Etosuximida y ácido valproico); bloqueadores de los canales de calcio N y L (lamotrigina, topiramato, zonisamida y ácido valproico); moduladores de la corriente h (Gabapentina y lamotrigina); bloqueadores de sitios de unión específicos (Gabapentina y levetiracetam) y los Inhibidores de la anhidrasa carbónica (Topiramato y zonisamida) (Micheli, 2002).

2.2.5. Reacciones adversas a medicamentos

La reacción adversa a medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Las reacciones adversas a medicamentos son eventos que se pueden presentar y afectar gravemente la salud de las

personas. Esto se debe a que muchos de los pacientes no se adhieren al tratamiento farmacológico debido a diversos factores como, toma inadecuada de medicamentos, inoportunidad en la entrega de los medicamentos y a la polimedición, falta de información respecto a los mismos medicamentos y la enfermedad, entre otros (ML, ME, FJ, & G, 2016).

Los pacientes en estado crítico son más vulnerables a desarrollar RAM debido a su fisiopatología y complejidad en su cuidado clínico, los cuales aumentan la probabilidad de que la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico tenga resultados inesperados o nocivos para la evolución de los pacientes (Rothschild, 2005).

2.2.6. Reacciones adversas por anticonvulsivantes en la UCI

En una Unidad de Cuidados Intensivos, la administración correcta de los medicamentos es un reto diario, dado que los cambios fisiopatológicos propios de los pacientes en estado crítico crean situaciones donde la información farmacocinética, obtenida de pacientes menos graves o sanos, no se ajusta a su situación. Estos cambios pueden llegar a afectar uno o varios de los parámetros farmacocinéticos, como el volumen de distribución (Vd), el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$), la concentración máxima (Cmax) o el aclaramiento (Cl), etcétera, producto o consecuencia de interacciones fármaco-fármaco, disfunciones orgánicas, interacción fármaco-patología, entre otras. Dadas todas estas condiciones se hace necesario la aplicación de una terapia farmacológica que permita disminuir, controlar o evitar las reacciones adversas que se puedan presentar. (Escobar, Gai, Regueira, & Andresen, 2012).

La severidad o gravedad con la que un paciente ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos, se evalúa haciendo uso de varios criterios que, basados en las condiciones del paciente, proporciona un puntaje o valor que da una indicación de la gravedad o el estado crítico con el que el paciente ingresa. Uno de estos métodos es el APACHE II el cual es un sistema de clasificación de la gravedad de las enfermedades con las que ingresa un paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos. Este es aplicado dentro de las 24 horas de admisión a la UCI, valores o scores mayores indican o corresponden a enfermedades más severas o incluso un mayor riesgo de muerte (National Intitution Of Health, 2003). El otro sistema que se usa es el Sequential Organ Failure Assessment score (score SOFA), el cual se utiliza para realizar un seguimiento del estado del paciente durante su estadía en la unidad de cuidados intensivo. Ya que este sistema permite realizar una evolución constante, se obtienen datos dinámicos sobre el estado de paciente. Valores o scores mayores indican o corresponden a que el estado del paciente no evoluciona satisfactoriamente (Sosa, Ojeda, Laprovitta, & Bengoa, 2006)

En las UCI se emplean anticonvulsivantes, con fines farmacoterapéuticos, debido a que estos pacientes ingresan en muchas ocasiones debido a traumas o enfermedades crónicas. El efecto farmacológico de estos medicamentos debe ser monitoreado, ya que si se administran incorrectamente pueden llegar a desencadenar una serie de complicaciones en el estado de salud de los pacientes. Esto es un motivo por el que se debe tener un conocimiento adecuado de las posibles interacciones entre los medicamentos ATC ya que esto impacta la efectividad del tratamiento y favorece la aparición de RAM (Cunha, 2001).

Los ATC son un grupo importante de estudiar en pacientes críticos, debido a que sus características farmacológicas y farmacocinéticas los convierten en uno de los grupos terapéuticos de más complejo manejo por parte de los equipos clínicos (Bates, Miller, & Cullen, 1999). Además, el creciente aumento de ingresos de pacientes con traumas craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, hemorragias subaracnoideas, entre otros, a la UCI ha llevado a un aumento en el consumo de anticonvulsivantes, y con esto, la aparición de RAM. Un estudio en pacientes hospitalizados (no críticos) da cuenta de una media de 6,5 en la aparición de RAM por paciente con ATC. Si bien no toda RAM se asoció al ATC, su acción en el metabolismo y toxicidad de otro fármaco concomitante (interacción fármaco-fármaco), fue la causa más probable identificada (R Scott Evans, 2005). Por esto, un seguimiento de los parámetros clínicos asociados al uso de ATC asegura la optimización y seguridad del tratamiento (Aldaz, y otros, 2010).

Puesto que los anticonvulsivantes ejercen su acción sobre las estructuras cerebrales comprometidas en los procesos de memoria y conducta emocional, como los canales de iones, neurotransmisores, segundos mensajeros, etc., estos además de controlar las crisis, llegan a interferir con la función normal del cerebro. Dado los diferentes mecanismos de acción de los ATC, se puede incrementar el riesgo específico de un tipo de efecto adverso; por ejemplo, los fármacos que actúan en los canales de sodio tienen menores efectos a nivel cognitivo que las medicaciones que actúan en las vías gabaérgicas. Estos fármacos gabaérgicos comprometen en mayor grado los procesos de aprendizaje por influir negativamente en la vigilancia y atención, también es característico reacciones adversas tales como somnolencia y depresión con este grupo de fármacos. (Malo, 2006)

Para el inicio y mantenimiento del tratamiento farmacológico en un estatus de convulsión, en la unidad de cuidados intensivos, los medicamentos más usados son: Lorazepam, Diazepam, Clonazepam, Fosfenitoina, Fenitoina, ácido Valproico, Levetiracetam, Lacosamida, Midazolam, Propofol, Fenobarbital. Entre las reacciones adversas que presentan estos medicamentos están: sedación, depresión respiratoria, hipotensión, arritmia cardiaca, irritación local, encefalopatía severa, falla hepática, íleo, temblor, náuseas, alteraciones en los niveles de leucocitos y algunas interacciones farmacológicas (Gonzales & Rodriguez, 2011).

2.2.7. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Las RAM se clasifican con base en criterios tales como mecanismo de producción, gravedad, relación de causalidad. En cuanto al mecanismo por el cual se produce la reacción adversa se pueden clasificar en los siguientes tipos (Dader, 2007):

- **Reacciones tipo A:** Son los efectos colaterales relacionados con la dosis administrada. Tienen la característica de ser predecibles y prevenibles, además de ser los más frecuentes. Incluyen también dependencia, interacciones y sobredosis.
- **Reacciones tipo B:** Son efectos colaterales no relacionados con la dosis. Están representados por aquellas reacciones alérgicas o las idiosincráticas, que son difíciles de prevenir y predecir, son en general más graves y menos frecuentes.
- **Reacciones tipo C:** Producidas por el uso frecuente de los medicamentos.
- **Reacciones tipo D:** Las que aparecen tardíamente luego del uso del medicamento y relacionadas con dismorfogénesis, por ejemplo, cáncer o malformaciones congénitas.
- **Reacciones tipo E:** Las que aparecen al suspender un fármaco, especialmente si se hace de manera abrupta.

En cuanto a su relación de causalidad, se clasifican como definida (probada), probable, posible o dudosa, lo cual se determina en los casos individuales con base en el puntaje alcanzado aplicando alguna de las escalas diseñadas para ello, de las que existen cerca de treinta versiones con diferentes grados de complejidad. (Dader, 2007). En el estudio se utilizará la propuesta de Naranjo (Ver anexo 2) para definir la relación entre el uso del anticonvulsivante y la reacción adversa. Este algoritmo es utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de RAM, se utilizan 10 preguntas que se responden con SI o NO, se desconoce / o no aplica, de las respuestas se asignan puntos que la suma de estos corresponde a un grado de causalidad que es la puntuación (Dader, 2007).

Las reacciones adversas también se pueden clasificar en leves, moderadas y severas o graves, para lo cual se hace uso de la clasificación de criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE) (ver anexo 1) (científica, 2014). Esta clasificación le da un grado a cada posible RAM que se presente. Los grados van de 1 a 5, siendo 1 una RAM simple o leve y 5 una RAM severa o grave (Health & Institute, 2010).

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. Objetivo general

Determinar la incidencia de reacciones adversas asociados a la administración de anticonvulsivantes en pacientes hospitalizados en la Unidad Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili.

2.3.2. Objetivos específicos

- Identificar las reacciones adversas asociadas a la administración de anticonvulsivantes que presenten los pacientes en cuidado crítico.
- Describir las características clínicas de los pacientes hospitalizados en cuidado intensivo, de la Fundación Valle del Lili, que presentaron reacciones adversas por el uso de anticonvulsivantes
- Analizar, mediante el algoritmo de Naranjo, si las reacciones adversas que presentan los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, son producidas por la administración de anticonvulsivantes, y posteriormente si es posible clasificarlas mediante los criterios de terminología de eventos adversos.

2.4. METODOLOGÍA

2.4.1. Diseño del estudio

Estudio Descriptivo longitudinal Prospectivo iniciado en el primer semestre del año 2017, en la Fundación Valle del Lili en pacientes adultos que se encuentren en la Unidad de Cuidados Intensivos con tratamiento de medicamentos anticonvulsivantes.

2.4.2. Ámbito de estudio

El estudio se realizó en la Fundación Valle del Lili en donde una vez fue aprobado por el comité de ética de la institución y de la universidad Icesi, permaneció abierto durante un periodo de tres meses y se recolectó la muestra a conveniencia de pacientes, que cumplieran con los criterios de inclusión y que serán evaluados hasta su egreso. Los pacientes fueron evaluados y monitorizados por el equipo multidisciplinarios, Enfermeras, Nutricionistas, Médico, Auxiliares, Fisioterapeutas y Químico Farmacéutico.

2.4.3. Revisión Bibliográfica

Para identificar y caracterizar las reacciones adversas, se realizó una revisión bibliográfica acerca de la clasificación de las reacciones adversas por el uso de anticonvulsivantes, los factores que predisponen la aparición de estas RAM y la farmacología de los medicamentos en estudio. Para esto se realizó búsqueda en las bases de datos que contienen estudios e información con alto grado de evidencia que permita evaluar las condiciones de cada paciente. Para realizar la clasificación de las RAM, se hizo una revisión sobre el algoritmo de Naranjo y CTCAE, lo cual permitirá determinar la causalidad de la RAM.

2.4.4. Capacitaciones

Antes de proceder a la recolección de los datos, se realizó una capacitación por parte de la Fundación Valle del Lili en el manejo del software SAP (en donde se encuentra toda la información de los pacientes), manejo e interpretación de exámenes paraclínicos los cuales permitieron evaluar el estado del paciente.

Con una capacitación online se obtuvieron el certificado del Instituto Nacional de Salud y el certificado de buenas prácticas clínicas, los cuales permitieron preparar a los investigadores en la ejecución de estudios que involucren a seres humanos para entender sus derechos y asegurar la protección y bienestar de estos. En cuanto a las bases de datos, se capacitó en el manejo y uso de Drugs, Micromedex, Stabilis, Medscape, para la obtención de información bibliográfica científica.

2.4.5. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos a quienes se les prescriba medicamento anticonvulsivantes no mayor a 72 horas antes del ingreso a la UCI.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que permanezcan menos de 72 horas en la UCI.
- Paciente que ingrese al servicio con limitación de esfuerzo terapéutico y con indicación de manejo paliativo a pesar de que su estadía se prolongue por más de 72h.
- Paciente que reciban anticonvulsivantes de manera ambulatoria.

2.4.6. Concertación de las variables de estudio

Para concertar las variables que hicieron parte del estudio, y que fueron las evaluadas en los pacientes, se realizó una conciliación entre Epidemiólogo, el Médico y el Químico Farmacéutico.

En la tabla de variables de estudio (ver anexo 3), se muestran todas las consideraciones que se tomaron del paciente. Dentro de estas variables se incluyeron datos básicos de cada uno de los pacientes (genero, edad, número de historia clínica, fecha de ingreso y egreso, comorbilidades), los paraclínicos del paciente (niveles de creatinina, bilirrubina, BUN, transaminasas, etc.), parámetros del estado de salud del paciente (Glasgow, apache, SOFA, Charlson, ECMO, entre otros), balance hídrico, prescripción médica (dosis e interacciones) y análisis de efectos adversos (algoritmo de naranjo y CTCAE).

2.4.7. Revisión de las historias clínicas sistematizadas

Para evaluar a los pacientes, se realizó una revisión de las historias clínicas lo cual permitió, por una parte, validar que los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión y una vez entraron al estudio, se realizó el seguimiento a la evolución del paciente basados en los exámenes paraclínicos y la farmacología prescrita y administrada al paciente. De la historia clínica de cada uno de los pacientes, se obtuvo la información que permitió evaluar cada una de las variables que han sido establecidas para el estudio. Esta revisión se realizó diaria, permitiendo así tener datos más precisos sobre los exámenes paraclínicos y evolución de los pacientes.

2.4.8. Muestra del estudio

Se recolectó una muestra, a conveniencia, durante un periodo de 3 meses en los cuales se revisaron los pacientes adultos que se encontraban en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili y que recibían tratamiento farmacológico con anticonvulsivantes y que cumplieran con todos los criterios de inclusión.

2.4.9. Población de estudio

La población en la cual se realizó este estudio, fue en pacientes adultos que se encontraban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Clínica Valle del Lili.

2.4.10. Conciliación de las RAM

Para concluir que una reacción adversa es producto de la administración de los anticonvulsivantes, se realizó una conciliación entre expertos como Médicos,

Químicos Farmacéuticos, Infectólogos, Epidemiólogos, entre otros, para así determinar la clasificación que reciba la RAM. Esta conciliación se llevó a cabo basada en estudios con alto nivel de evidencia y experiencias documentadas de los participantes.

2.4.11. Clasificación de las RAM

Para clasificar las RAM presentadas en los pacientes, se realizó la aplicación del algoritmo de Naranjo y el CTCAE. En cuanto al algoritmo de Naranjo se aplicó la encuesta de diez (10) preguntas que permitieron determinar la relación entre la RAM y el uso de medicamentos anticonvulsivantes. En cuanto al CTCAE dio lugar a la clasificación de la RAM de acuerdo a su magnitud.

Tabla 2. clasificación de las RAM de acuerdo a CTCAE

Grado	Magnitud
1	Evento adverso leve
2	Evento adverso moderado
3	Evento adverso grave
4	Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
5	Muerte asociada con un evento adverso

2.4.12. Uso de la base de datos BD-Clinic

Para almacenar la información de cada uno de los pacientes que hacen parte del estudio, se elaboró una base de datos en la cual se consignará todos datos que son extraídos de la historia clínica y que posteriormente permitirá describir las características clínicas de cada paciente.

2.4.13. Análisis estadístico

Los datos que fueron obtenidos y registraron en la base de datos denominada frecuencia de reacciones adversas relacionadas a la administración de

antimicrobianos y anticonvulsivantes (FRARAM) la cual fue diseñada exclusivamente para el desarrollo de este estudio, se analizaron en Stata (Data Analysis and Statistical Software). El análisis que se desarrollo fue descriptivo en donde se emplearon variables cuantitativas y cualitativas. La incidencia acumulada (ecuación 1) se calculó como una proporción tomando como numerador el número de pacientes que desarrollaron RAM durante la estancia en UCI y como denominador se tomará el total de pacientes que recibieron anticonvulsivantes.

Factor de asociación:

$$Incidencia = \frac{\text{pacientes que presentaron RAM en UCI por anticonvulsivantes}}{\text{total de pacientes evaluados}} * 100\% \quad \text{Ecuación 1}$$

2.5. RESULTADOS

2.5.1. Caracterización de la población de estudio

Durante el estudio se evaluaron 32 pacientes de los cuales 13 (40,6%) cumplieron con los criterios de inclusión.

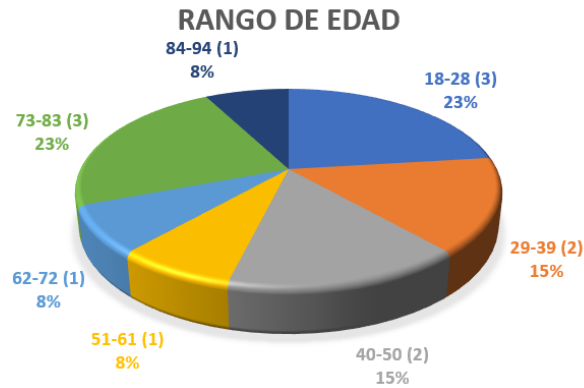
De los 13 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 8 pertenecían al género masculino y 5 al género femenino.

Tabla 3. Caracterización de la población por género

Pacientes evaluados		Pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión	
Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
20 (62%)	12 (38%)	8 (62%)	5 (38%)

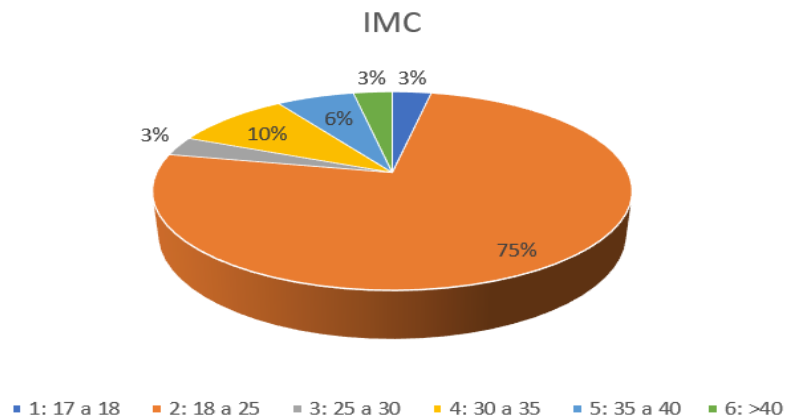
Dados los resultados del estudio, se encontraron pacientes con edades entre los 18 y 94 años, los cuales se agruparon en intervalos de 10 años, encontrándose que los pacientes entre los 18- 28 y 73 -83 años en mayor proporción del estudio.

Gráfico 1. Distribución de edad de los pacientes



Dado que uno de los objetivos del proyecto es caracterizar los pacientes hicieron parte del estudio, se calculo el índice de masa corporal (IMC) el cual se calcula a partir del peso y la altura del paciente, y supone un primer acercamiento al estado nutricional. Aunque se deben utilizar muchos más datos para realizar una valoración, el IMC es útil para tener una idea aproximada de la situación. se pudo observar que el 75% de los pacientes se encuentran en un rango de 18 a 25, lo que indica que están con un peso normal y un 3% esta con el rango de obesidad extrema.

Gráfico 2. Distribución del Índice de Masa Corporal de los pacientes



La severidad o gravedad de los pacientes que ingresaron a la UCI, se determinó usando los sistemas de clasificación APACHE II y SOFA. El score (puntaje) APACHE II, se aplicó dentro de las 24 horas de admisión a la Unidad, en donde scores o puntajes mayores corresponden a enfermedades más severas o mayor riesgo de muerte.

En el gráfico 3, se muestra la distribución que tuvieron los pacientes en cuanto al puntaje de APACHE II. Se realizó una agrupación de los puntajes en intervalos de 4 y se evidenció que alrededor del 23% de los pacientes tuvieron el puntaje más alto, es decir, los que estos pacientes tenían mayor severidad de sus enfermedades al ingreso a la unidad.

En cuanto al sistema SOFA, este se usó para realizar el seguimiento del paciente durante su estadía en UCI, ya que a diferencia del APACHE II este proporciona datos dinámicos, es decir, información del estado del paciente durante toda su instancia en la unidad. (gráfico 4)

Gráfico 3. Clasificación de severidad o gravedad mediante APACHE II

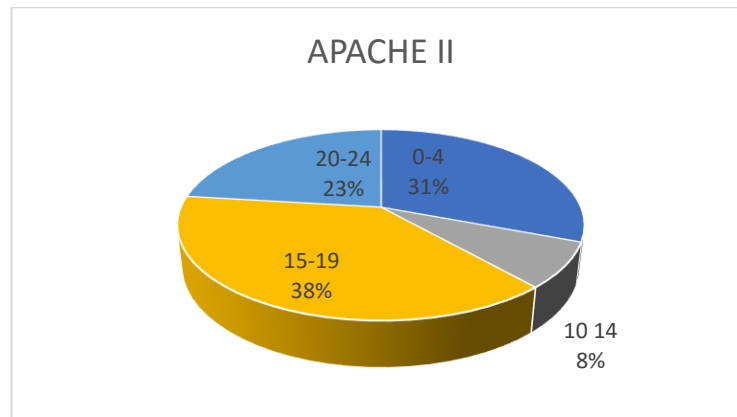


Gráfico 4. Clasificación de severidad o gravedad mediante SOFA

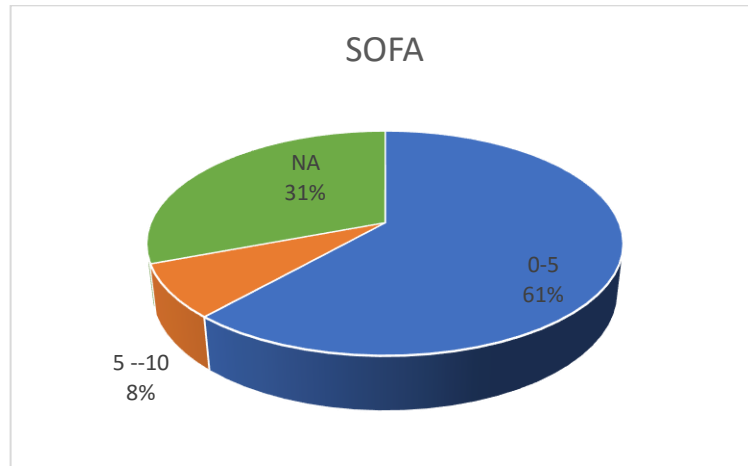
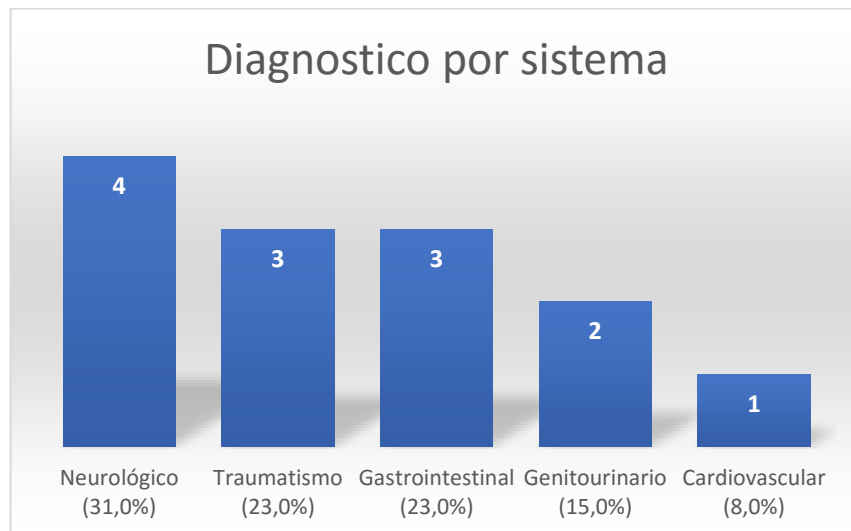


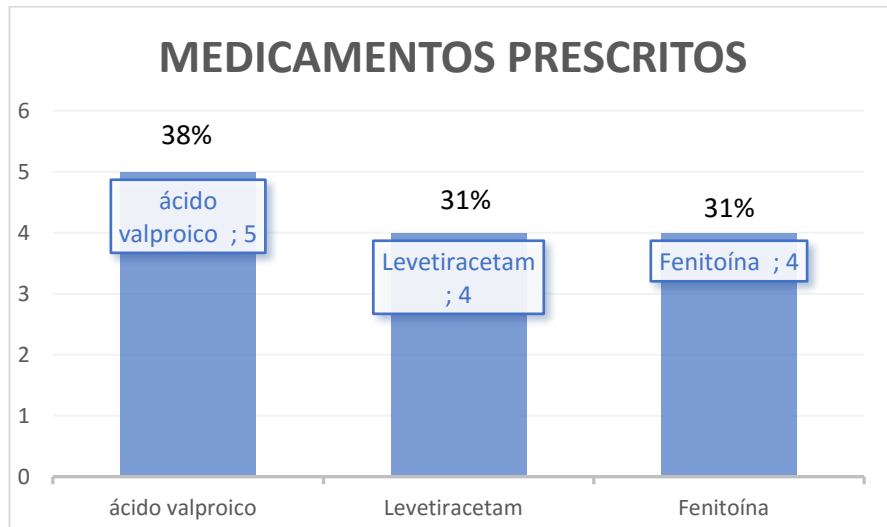
Gráfico 5. Diagnóstico por sistema



2.5.2. Prescripción de medicamentos anticonvulsivantes

De los 13 pacientes evaluados, 5 tenían prescrito ácido valproico, siendo el medicamento Anticonvulsivante más prescrito, seguido de Fenitoína y Levetiracetam cada uno de ellos con 4 prescripciones.

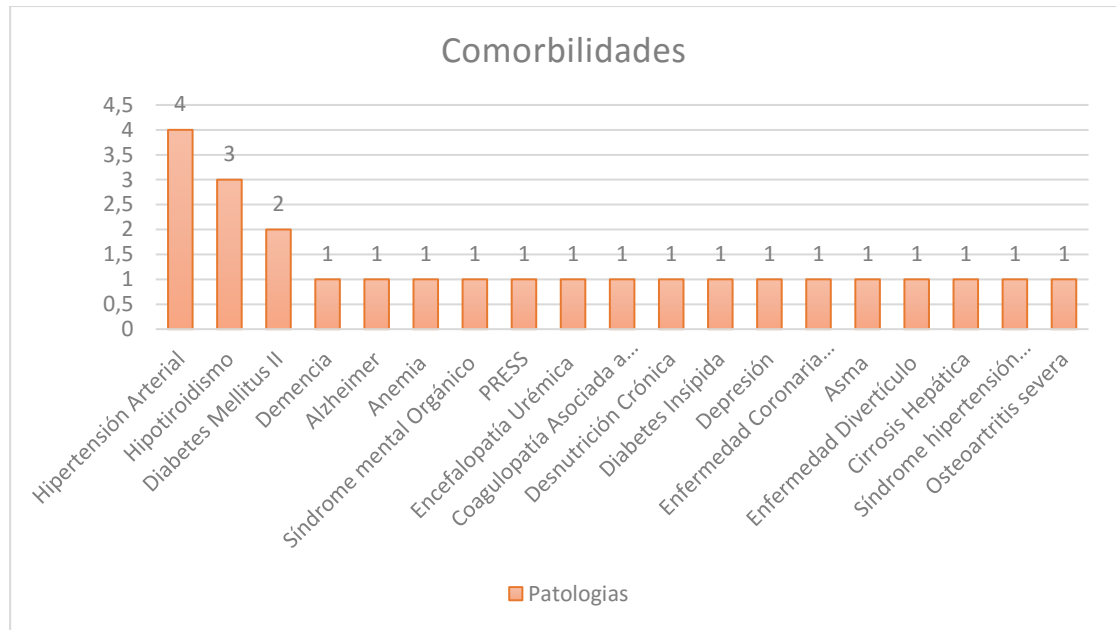
Gráfico 6. Prescripción de medicamentos anticonvulsivantes



2.5.3. Comorbilidades

En lo referente a las comorbilidades de la población de estudio, se encontró que el 70% de los pacientes presentan comorbilidades. Dados los resultados se evidencia que la Hipertensión Arterial (HTA) la presentaron 4 (31,0%) pacientes, 3 (23,0%) hipotiroidismo y 2 (15,0%) pacientes con diabetes Mellitus II (DMII). En el siguiente gráfico se observan el tipo de enfermedades halladas y el número correspondiente de casos.

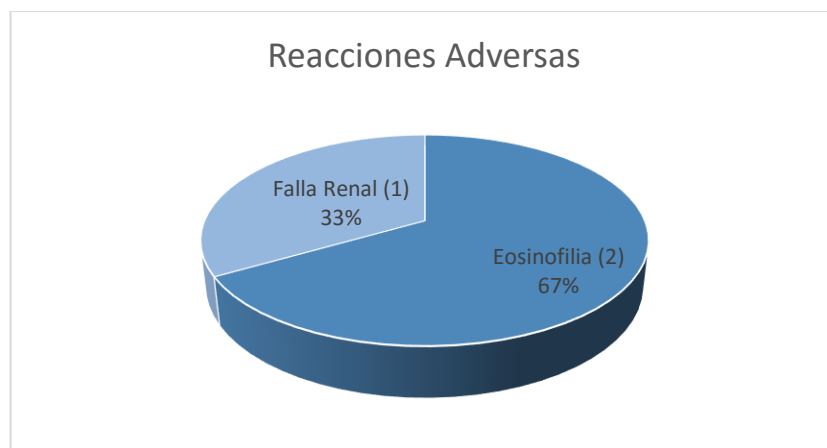
Gráfico 7. Comorbilidades en los pacientes con anticonvulsivantes



2.5.4. Reacciones adversas encontradas en los pacientes

De los 13 pacientes evaluados, se evidenció que 3 presentaban reacciones adversas, correspondiente al 23% de la población. De estos 3 pacientes 2 presentaron eosinofilia y 1 presentó falla renal. De los pacientes que presentaron eosinofilia, uno tenía prescrito Ácido valproico y el otro Levetiracetam; al paciente con falla renal se le administro Ácido valproico.

Gráfico 8 reacciones adversas hematológicas y renales presentadas en los pacientes



2.5.5. Determinación de causalidad, mediante el algoritmo de Naranjo

El algoritmo de naranjo fue utilizado para realizar el análisis de causalidad, entre la administración del medicamento, anticonvulsivante, y la aparición de la RAM. Los resultados se muestran en la tabla 5 y se encontró que el puntaje correspondiente fue de 1 para la relación anticonvulsivante-RAM de los 3 pacientes. Este puntaje es correspondiente a una clasificación de posible, es decir, que es posible que la RAM haya aparecido por la administración del anticonvulsivante.

Tabla 4. Causalidad de las RAM

RAM	Puntaje	posible
Eosinofilia	1	X
Eosinofilia	1	X
Falla Renal	1	X

2.5.6. Incidencia de las reacciones adversas

Para calcular la incidencia de las reacciones adversas que presentaron los pacientes, se hace uso de la ecuación 1 donde se relaciona el número de pacientes que presentaron la RAM con el número de pacientes de la UCI que fueron evaluados.

$$Incidencia = \frac{\text{pacientes que presentaron RAM}}{\text{total de pacientes evaluados}} * 100\%$$

2.5.6.1. Incidencia de eosinofilia

$$Incidencia = \frac{2 \text{ pacientes}}{13 \text{ pacientes}} * 100\%$$

$$Incidencia = 15,4\%$$

Este valor indica que la probabilidad o riesgo de los pacientes, que ingresen a UCI y que se les administre anticonvulsivantes, desarrollen una RAM hematológica específicamente eosinofilia, es de 15,4%.

2.5.6.2. Incidencia de falla renal

$$\text{Incidencia} = \frac{1 \text{ pacientes}}{13 \text{ pacientes}} * 100\%$$

Incidencia= 7,7%

Este valor indica que la probabilidad o riesgo de los pacientes, que ingresen a UCI y que se les administre anticonvulsivantes, desarrollen una RAM renal específicamente insuficiencia, es de 7,69%.

2.5.7. Clasificación mediante el CTCAE

Una vez se obtenía la clasificación de causalidad de las RAM, se procedió a revisar la literatura que permitiera clasificarlas mediante el CTCAE. Al revisar se encontró que ninguna de las RAM presentadas se encuentra descrita en el patrón de terminología descriptiva CTCAE, por lo cual no se pudieron clasificar bajo estos criterios.

2.6. DISCUSIÓN

Esta investigación tiene como finalidad relacionar la aparición de una reacción adversa con la administración de los fármacos anticonvulsivantes. Las RAM pueden estar relacionadas directamente con las propiedades del fármaco administrado ((OMS), 2017), y con esto determinar la incidencia de las RAM asociadas a la administración de anticonvulsivantes.

Se evaluaron 32 pacientes de los cuales 13 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Se observó que 8 (62,0%) eran hombres y 5 (32,0%) eran mujeres de los cuales el 23% están en un rango de edad entre 18-28 años; el 15% entre 29-39 años; 15% entre 40-50 años; 8% entre 51-61 años; 8% entre 62-72 años; entre 73-83 años se encuentra el 23% y 8% entre 84-94 años.

Diferentes variables permitieron determinar las condiciones de los pacientes en cuanto a su estado de salud al ingresar y durante su estadía en UCI. Una de las

variables estudiadas fue APACHE II el cual es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad o severidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad (Lange, 2010). Esta variable determinó que el 38,0% de los pacientes evaluados se encontraron en un valor entre 15-19 lo que indica que estos tienen una probabilidad de mortalidad de alrededor del 25%; este valor se encuentra debido a la gravedad con la que algunos pacientes ingresan a la unidad dadas sus patologías y comorbilidades que padecen. Así mismo se determinó que el 31,0% de los pacientes tenían un porcentaje de mortalidad de 4%, el 23% de pacientes arrojó un APACHE II entre 20-24 es decir 40% de mortalidad o severidad y un 8% de pacientes con un 15% de mortalidad severidad. Hace parte de estas variables Score SOFA, el cual junto con el APACHE II permite evaluar el estado del paciente durante su estadía en la UCI. En los pacientes evaluados se encontró que el 61% de estos está en valores entre 0-5 es decir con porcentaje de severidad del 1%; el 8% de pacientes estuvo entre 5-10 con un 3% de severidad y finalmente el 31% de los pacientes no se pudo aplicar el Score SOFA ya que no contaban con todos los parámetros que se requieren para valorarlos, por lo cual se hace estrictamente necesario que el paciente cuente con paraclínicos diarios que permitan y den información del estado de salud del paciente.

La gravedad del estado de salud del paciente que ingresa a UCI está determinada por el diagnóstico con el que ingresa y las comorbilidades que esté presente, puesto que se ha encontrado una relación entre características propias de los pacientes (edad, comorbilidades, etc.) y la estadía en la UCI (Lopez, y otros, 2009) y por lo cual se determinó este aspecto como una variable de estudio. Esta investigación nos permitió evaluar las comorbilidades más frecuentes en los pacientes evaluados (gráfico 7) donde se resalta que las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial con 4 casos, seguido del hipotiroidismo con 3 casos y la diabetes mellitus II con 2 casos.

La farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas con la evaluación, detección y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema relacionado con medicamentos (INVIMA, 2014). Este estudio hace parte del fundamento de la farmacovigilancia ya que buscaba determinar las RAM que se podían presentar en los pacientes que reciben anticonvulsivantes como parte de su farmacoterapia. Como parte de sus resultados se encontró que 3 (23,1%) de los 13 pacientes evaluados presentaron reacciones adversas asociadas a la administración de anticonvulsivantes.

Uno de los pacientes presentó una RAM hematológica, eosinofilia, la cual se define como la presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en la sangre.

Este paciente ingreso a la UCI por un trauma que había sufrido y siguiendo las recomendaciones de las guías terapéuticas, se le administro un anticonvulsivante, en este caso el ácido valproico, como profiláctico frente a posibles convulsiones dada la lesión craneal (Rubiano, y otros, 2014). El medicamento que se le administro al paciente, registra en la literatura que puede producir reacciones adversas hematológicas que incluye la eosinofilia (Smith, 2015), y por tanto se acudió a conciliación con expertos y literatura para determinar más evidencia que relacionara la RAM con el medicamento en cuestión. Finalmente, se realiza el algoritmo de Naranjo con el que se determinaría la relación RAM-Fármaco, el cual para este caso específico dio como resultado un puntaje de 1 y se categoriza como posible, es decir que la RAM presentada es posible que haya sido producida por la administración de este anticonvulsivante. Este tipo de reacciones no se encuentran categorizada en el CTACE, por cual no fue posible clasificarla mediante estos criterios.

En el otro paciente, se encontró una RAM renal, insuficiencia renal, la cual se produce cuando los riñones no son capaces de filtrar adecuadamente las sustancias de desecho de la sangre (University of Maryland Medical Center, 2017). Este paciente ingresa con un diagnostico genitourinario el cual no involucraba hasta ese momento falla renal. Durante su estadía en UCI este paciente presento status convulsivo por lo cual se le inicia tratamiento con Ácido valproico. Se ha evidenciado que este tipo de anticonvulsivante puede producir alteraciones renales (Smith, 2015) y dada la condición del paciente se aumentaba la probabilidad de que se presentara una reacción adversa con este medicamento. Revisando los paraclínicos de este paciente, nos encontramos con que su creatinina iba en aumento (paso de 4,22 a 6,12), por lo cual se le solicita nuevamente los niveles valle de Ácido valproico y estos evidencian una elevación, pasa de 14,30 µg/ml a 42,30µg/ml. Posterior a esto se calcula la filtración glomerular del paciente para tener claro en qué grado se encuentra el daño renal, calculo que arroja como resultado una filtración de 18,3 mL/min/1.73 m². Se revisa la literatura y observa que el paciente requiere del procedimiento de diálisis como plan de acción, además de requerir un ajuste de dosis del anticonvulsivante si aún lo requiere en su farmacoterapia.

Una vez realizada la conciliación y búsqueda literaria para relacionar la RAM con la administración de ácido valproico, se procedió a realizar el algoritmo de Naranjo el cual arroja un puntaje de 1 con una clasificación de posible. Para clasificar esta RAM mediante el CTCAE, nos encontramos con que no hay una categorización descriptiva para la insuficiencia renal, por lo tanto, no se clasifica mediante estos criterios de terminología común de eventos adversos.

El ultimo paciente que presentó una RAM, fue una RAM hematológica, eosinofilia. Este paciente ingresa con un diagnostico neurológico y dadas sus condiciones clínicas se le administra Levetiracetam, un anticonvulsivante de segunda generación. Se documenta que este anticonvulsivante tiene una ventaja frente a los

otros y es que tiene un perfil favorable de reacciones adversas, es decir se han reportado menos RAM que los anticonvulsivantes de primera generación. Las reacciones adversas más frecuentes evidenciadas con este fármaco son la somnolencia, el nerviosismo, la depresión y en menor probabilidad se presentan trastornos de personalidad, anorexia y trastornos en los leucocitos (Drugs, 2016). Una vez revisada toda la información necesaria para la relación RAM-Levetiracetam, se consulta con expertos y se procede a la aplicación del algoritmo de naranjo el cual determina una clasificación de posible con un puntaje de 1.

Dado el objetivo de esta investigación, una vez evaluadas las RAM encontradas, se procedió a calcular la incidencia de estas reacciones adversas en los pacientes que se encuentren en UCI con anticonvulsivantes como parte de la farmacoterapia. Esta incidencia refleja el número de caso nuevos de RAM que se presentan durante el periodo de estudio (Bates, Cullen, & Laird, 2008). La reacción adversa de mayor incidencia fue la eosinofilia con un 15,38% de probabilidad de que los pacientes en UCI con Anticonvulsivantes desarrollen eosinofilia durante su estadía con este medicamento en su farmacoterapia. En cuanto a la falla renal, esta RAM tiene una incidencia de 7,69% de que estos pacientes desarrollen insuficiencia renal dadas las condiciones tenidas en cuenta en el estudio.

Dado que la muestra que se obtuvo es muy pequeña y poco significativa, no es posible realizar factores de asociación con otros estudios que tengan el mismo objetivo de investigación, por lo cual se recomienda continuar con el estudio para así realizar comparaciones entre estudios investigativos.

2.6.1. Limitaciones

- La principal limitación que tuvo este proyecto para desarrollarse, fue la poca cantidad de pacientes que pudieron ser evaluados. Aunque en el estudio se estipulo que se recogería una muestra a conveniencia por un periodo de tres meses, solo se pudieron monitorizar 13 pacientes lo que dificulta el poder tener resultados concluyentes respecto a la población de estudio.
- También fue una limitante el no poder contar con todos paraclínicos de los pacientes, puesto que no permitía evaluar todas las variables que se concertaron para el estudio.
- Finalmente, hubo un factor logístico por parte de la Fundación Clínica Valle del Lili, que no permitía tener el espacio (lugar con equipos) que permitiera realizar la revisión de las Historias Clínicas y posterior monitorización de los pacientes.

2.7. CONCLUSIONES

- Se detectó 3 reacciones adversas en la población de estudio, las cuales el 67,0% fueron reacciones adversas hematológicas y el 33,0% fueron reacciones renales. La reacción adversa hematológica que se encontró fue la eosinofilia, mientras que la reacción adversa renal fue la insuficiencia renal.
- Se estableció la causalidad de las reacciones adversas por medicamentos anticonvulsivantes mediante el Algoritmo de Naranjo, encontrándose las 3 con causalidad posible.
- La clasificación mediante CTCAE, no se puede aplicar para la RAM hematológica ni para la RAM renal ya que no hay una descripción de estas en los criterios de terminología.
- Se obtuvo un valor de incidencia de 15,4% para las RAM hematológicas (eosinofilia) en la población y la incidencia para la RAM de insuficiencia renal en esta misma población fue de 7,7%. Lo que indica hay una baja probabilidad de que aparezcan reacciones adversas asociadas a la administración de anticonvulsivantes a pacientes en UCI.

2.8. Recomendaciones

- Es de gran importancia tomar todos los paraclínicos del paciente que permitan realizar una completa monitorización de los pacientes, dado que sin estos no se pueden considerar todas las variables que permiten evaluar a los pacientes durante su estadía en la unidad.
- Tener en cuenta la toma de niveles valle de los anticonvulsivantes que lo requieran como Ácido valproico y fenitoína, para evaluar sus concentraciones plasmáticas y que se pueda realizar ajuste de dosis en las pacientes que lo requieran y así se pueda determinar o encontrar alguna reacción adversa que esté relacionada con la dosis y niveles plasmáticos en los pacientes.
- Continuar con el estudio hasta que recoja una muestra significativa y que permita hacer una comparación con otros estudios relacionados con las reacciones adversas en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos y que reciban anticonvulsivantes.

3. BIBLIOGRAFÍA

- (OMS), O. M. (22 de Agosto de 2017). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- Aldaz, A., Ferriols, R., Aumente, D., Calvo, M., Farre, M., & García, B. (2010). Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *ELSEVIER DOYMA*, 1-14.
- Andrés, J. M., & Remón, C. A. (2010). *ESTUDIO IBEAS: PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN HOSPITALES DE LATINOAMÉRICA*. España.
- Aranaz, J. (2005). *Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la hospitalización*. Obtenido de <http://www.msc.e/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/op>
- Bates, D. W., Miller, E. B., & Cullen, D. J. (1999). Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*, 2553-2560.
- Bates, D., Cullen, D., & Laird, N. (2008). Incidence of adverse Drug events and potential adverse drug reaction. *The JAMA Network*, 1-3.
- BS, M. (1990). Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. 1-7.
- científica, S. I. (2014). Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE). *Guías Distinguidas*, 39.
- Commission on Classification & Terminology*. (2013). Obtenido de International League Against Epilepsy: <http://www.ilae.org/Commission/Class/documents/Spanish-Berg2010.pdf>
- Cunha, B. A. (2001). Antibiotic side effects. *Medical Clinics of North America*, 3.
- Dader, M. J. (2007). *Atención Farmacéutica: Conceptos, Procesos y Casos Prácticos*. Barcelona: Ergon.
- Daroca, B. V. (2007). Hipersensibilidad a anticonvulsivos: reactividad cruzada con otros anticonvulsivos. *Revista Española Alergología Inmunología Clínica*, 12-71.
- Drugs, I. E. (2016). *Drugs.com*. Obtenido de https://www.drugs.com/mtm_esp/levetiracetam.html

- Escobar, L., Gai, M. N., Regueira, T., & Andresen, M. (2012). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista medica de Chile* , 2-4.
- Garcia, J. A., Calderon, V. G., & Orgaz, M. B. (2006). Farmacos anticonvulsivantes. En J. A. Garcia, V. G. Calderon, & M. B. Orgaz, *Guia SEOM, Uso de Farmacos Antipileticos en Oncologia* (pág. 3). Madrid: Dispublic, S.L.
- Ginsberg, D. (2013). *The Investigator's Guide to Clinical Research*. CenterWatch Inc. Obtenido de <http://www.centerwatch.com/>
- Gomis, V. S. (2000). *Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurologia* . Obtenido de <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/h-general-3.html>
- Gonzales, W., & Rodriguez, J. H. (2011). Manejo medico y farmacologico del estatus epileptico . *Acta NeurolColomb*, (págs. 40-46). Bogota .
- Health, N. I., & Institute, N. C. (14 de 06 de 2010). *Common Terminology Criteria for Adverse Events* . Obtenido de https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- INVIMA. (29 de Septiembre de 2014). *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* . Obtenido de <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>
- INVIMA, G. d. (2004). la causalidad en Farmacovigilancia . *boletin de farmacovigilancia* , 1 a 9.
- Lange, J. M.-R.-S.-O. (2010). Utilidad del Score APACHE II. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*, 1-4.
- Lopez, M. C., Robledo, I. N., Garcia, C. M., Quintanilla, M. F., Cacho, P. M., & Camarero, A. A. (2009). EDAD Y COMORBILIDADES COMO FACTORES DERIESGO ASOCIADOS AL AUMENTO DE LA ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOSDE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR. *Enfermeria en cardiología* , 1-3.
- Malgor, L. A., & Valsecia, M. E. (2000). Drogas Anticonvulsivantes o Antiepilepticas . En L. A. Malgor, & M. E. Valsecia, *Farmacologia Medica* (págs. 37-40). Mexico: Springer .

- Malo, C. M. (2006). Efectos cognitivos de los antiepilepticos: un equilibrio delicado, *Neurpediatria . Acta neurologica de Colombia* , 22-30.
- Martin, A. V., & Gonzales, F. J. (1988). compendio de Psiconeurofarmacologia . 205.
- Micheli, F. (2002). *tratado de neurologia Clinica* . Medica Panamericana .
- ML, N. G., ME, S. V., FJ, J. D., & G, M. (2016). Beers versus STOPP criteria in polypharmacy community-dwelling older patients. *NCBI*, 3.
- Morales, M. (2008). Efectos cognitivos de los anticonvulsivantes. *Acta Neurologica Colombia* , 5.
- National Intitution Of Health, N. (2003). Consensus Development Conference on Critical Care Medicine. *Crit Care Med* (págs. 466-469). Estados Unidos : PubMed. Recuperado el 15 de Octubre de 2017, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6851607>
- OMS, O. M. (2004). *Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>
- PEREZ, G. C. (2012). *INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN*. Bogota .
- R Scott Evans, J. F. (2005). Risk Factors for Adverse Drug Events. *SAGE Journals* , 3.
- Rothschild, J. (2005). The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* , 1-7.
- Rubiano, A. M., Tejada, P., Alarco, J., Rios, A., Avila, J., Alonso, P., . . . Petroni, G. (2014). *Guía Practica Clinica para el Diagnostico y Tratamiento de pacientes adultos con trauma craneoencefalico severo*. Ministerio de Salud . Obtenido de http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_trauma_craneo/gpc_trauma_craneo_completa.aspx
- Smith, Y. (2015). *New Medical Life Sciences* . Obtenido de <https://www.news-medical.net/health/Valproic-Acid-Side-Effects-.aspx>

Sosa, L., Ojeda, J., Laprovitta, J., & Bengoa, N. (2006). Uso del score SOFA para detectar el Síndrome de Disfunción orgánica múltiple en pacientes Críticos . *Fisiología Humana* , 1-3. Recuperado el 15 de Octubre de 2017, de <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-101.pdf>

University of Maryland Medical Center, U. (2017). *University of Maryland Medical Center*. Obtenido de <http://www.umm.edu/health/medical/spanishency/articles/enfermedad-renal-cronica>

4. ANEXOS

4.1. Anexo 1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grados

El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos. En la versión 3.0 del CTCAE se propone una estratificación en cinco grados; se advierte que el grado 5 (mortalidad) no es apropiado para algunos de estos eventos adversos, por lo cual, en esos casos, no forma parte de las opciones de clasificación.

Grado 1	Evento adverso leve
Grado 2	Evento adverso moderado
Grado 3	Evento adverso grave
Grado 4	Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
Grado 5	Muerte asociada con un evento adverso

4.2. Anexo 2. Algoritmo de Naranjo

ALGORITMO DE NARANJO, PARA EVALUACION DE CAUSALIDAD

Fecha: _____ No. Documento: _____

Nombre Usuario: _____

CRITERIOS	SI	NO	NS	PUNTAJE
1. Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. Apareció la reacción después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. Ocurrió mejoría de la reacción adversa después de que suspendió el medicamento implicado o se administro un antagonista específico?	+1	0	0	
4. Reapareció la reacción adversa cuando se re administro el medicamento?	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. Ocurrió la reacción adversa después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como toxicas?	+1	0	0	
8. Ocurrió variación en la gravedad de la reacción adversa cuando se modifico la dosis?	+1	0	0	
9. Ha experimentado el paciente reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
10. Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

CLASIFICACION	PUNTAJE
DEFINIDA	9 o mas
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUDOSA	0 o menos
NS	No sabe

Puntaje total Obtenido: _____

4.3. Anexo 3. Variables de estudio

Tabla 5. variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	RESULTADO	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA ESTADÍSTICA	FUENTE
Número de historia clínica	Numero con el que se identifica el paciente en la FVL	NA	NA	NA	Historia clínica
Numero de episodio	Número de registro interno dado por la clínica	NA	NA	NA	Historia clínica
Fecha de ingreso a la FVL	Fecha de ingreso del paciente a la Clínica				
Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados intensivos				
Genero	Característica genotípica al nacimiento	0: hombre 1: mujer	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Edad	Tiempo transcurrido después del nacimiento del paciente	0: 18-28 1: 29-39 2: 40-50 3: 51-61 4: 62-72 5: 73-83 6: 84-94 7: > 95	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
IMC	Relación entre altura y peso que me indica el estado nutricional y fisiológico del paciente	0: < 16 Desnutrición 1: 17 a 18: bajo peso 2: 18 a 25 peso normal 3: 25 a 30 sobrepeso 4: 30 a 35 sobrepeso crónico 5: 35 a 40 obesidad premórbida 6: >40 obesidad mórbida	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Comorbilidades	Número de enfermedades del paciente	0: 2 comorbilidades 1: 3 comorbilidades 2: 4 a 5 comorbilidades 3: > 6 comorbilidades	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
APACHE	Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	0: 0-4 1: 5-9 2: 10-14 3: 15-19 4: 20-24 5: 25-29	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
SOFA ingreso a uci	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánica. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5 1: 5-10 2: 10-15 3: 15-20 4: > 21	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Diagnostico por sistema	Estado de salud del paciente evaluado por cada sistema fisiológico	0: Neurológico 1: respiratorio 2: cardiovascular 3: gastrointestinal 4: genitourinario 5: trauma 6: POP Qx	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Diagnósticos críticos		0: Shock hipovolemico 1: Shock Cardiogenico 2: Shock Septico 3: Shock Neurogenico 4: SIRS 5: Sepsis 6: Infeccion Nosocomial 7: Infección de la comunidad 8: Insuficiencia respiratoria	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica

	Estado de salud críticos o comprometidos altamente del paciente en cada sistema fisiológico	9: SDRA 10: Hemorragia subaracnoidea 11: Hematoma Subdural 12: TEC 13: Falla renal 14: Falla hepática 15: Trasplante 16: Politraumatizado 17: Quemado			
Antecedentes Alérgicos	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas	0: No 1: Si			
Tipo de Alergia	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas				
VARIABLES MONITOREO CLÍNICO					
SOFA	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánica. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5 1: 5-10 2: 10-15 3: 15-20 4: > 21	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Glasgow	Escala diseñada para evaluar de manera práctica el nivel de consciencia	0: 3-4 1: 5-6 2: 7-9 3: 10-12 4: 13-15	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Línea arterial	Técnica invasiva en la que se utiliza un catéter para medir o tener un control continuo de la Tensión o Presión arterial	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Catéter Venoso Central	Cánula que se inserta quirúrgicamente que permite a los médicos administrar medicamentos y otros líquidos por vía intravenosa (IV), además de extraer sangre.	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Catéter Swan Ganz	Es el paso de una sonda delgada (catéter) hasta el lado derecho del corazón y las arterias que van a los pulmones. Esto se hace para vigilar el flujo sanguíneo y la actividad cardíaca.	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Terapia de reemplazo renal	Procedimiento por el cual se realiza diálisis al paciente	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Tipo de TRR	Tipo de diálisis realizada al paciente	0: hemodiálisis 1: diálisis peritoneal 2: hemodilución 3: hemofiltración 4: hemodiafiltrado 5: Ultra filtrado	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Fiebre	Alteración de la temperatura corporal del paciente mayor a 37°C	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Taquicardia	Velocidad excesiva del ritmo de los latidos del corazón.	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Bradicardia	Descenso de la frecuencia de contracción cardíaca a 60 latidos por minuto.	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Diarrea	Aumento de la motilidad intestinal	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Nauseas	Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Vomito	Expulsión de material proveniente del trasto esofágico y estomago	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica

Frecuencia cardiaca	Ritmo de latidos del corazón		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Presión Arterial media	Permite medir las fuerzas de tensión ejercidas por las paredes de los vasos sanguíneos de las arterias sobre la sangre que contienen.		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
BALANCE HIDRICO					
Diuresis	Eliminación de orina	0: <100 1: 100-200 2: > 200	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	
PRESCRIPCION MEDICA					
Medicamento	Fármaco usado para tratar una enfermedad o síntoma específico		Cuantitativa continua	Porcentaje	Historia clínica
Vía de administración	Vía por donde se administra el medicamento	0: IV 1: Oral 2: Subcutánea 3: IM	Cuantitativa continua	Porcentaje	Historia clínica
Dosis del medicamento	Cantidad administrada del medicamento		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Historia clínica
Unidades del medicamento	Unidad de cantidad que se le administra de medicamento a un paciente	0: mg 1: mcg 2: gr 3: UI	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Fecha de inicio	Fecha en la cual se da inicio al tratamiento con algún medicamento		NA	NA	Historia clínica
Fecha de finalización	Fecha en la cual se da por terminado el tratamiento con algún medicamento		NA	NA	Historia clínica
EXAMENES DE LABORATORIO					
Hemoglobina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de hemoglobina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Hematocrito	Examen clínico que permite evaluar el tamaño del hematocrito		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Leucocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de leucocitos		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Plaquetas	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Plaquetas		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Eosinofilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Eosinofilos		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Recuento absoluto de neutrófilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de neutrófilos		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Recuento absoluto de linfocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de linfocitos		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Sodio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de sodio		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Potasio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de potasio		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise

Calcio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de calcio		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Fosforo	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Fosforo		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Bicarbonato	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bicarbonato		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
pH arterial	Examen clínico que permite evaluar el valor de pH de la sangre		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Creatinina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Creatinina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
BUN	Examen clínico que permite evaluar los niveles de nitrógeno de urea en sangre		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
ALT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de la transaminasa ALT		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
AST	Examen clínico que permite evaluar los niveles de transaminasa AST		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
BT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bilirrubina total		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
BD	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Bilirrubina directa		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Fosfatasa alcalina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de fosfatasa alcalina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Gamaglutitiltransferasa	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Gamaglutitiltransferasa		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Albumina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de albúmina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
PT	Examen clínico que permite evaluar el tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
PTT	Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
INR	El International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
Nivel valle de fenitoina	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de fenitoina		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise

Nivel valle de Ácido valpróico	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de ácido valpróico		Cuantitativa continua	Medida de tendencia central	Enterprise
ANÁLISIS EVENTOS ADVERSOS					
Reacciones hematológicas	Alteraciones de la función hepática	0: anemia 1: eosinofilia 2: neutropenia 3: trombocitopenia 4: leucopenia 5: leucocitosis 6: linfopenia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Cardiovasculares	Alteraciones de la función cardiovascular	0: arritmia 1: Prolongación del Qt 2: puntas torcidas 3: trombocitos 4: bradicardia 5: taquicardia 6: hipotensión 7: hipertensión	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones SNC	Alteración de la función del sistema nervioso central	0: anemia 1: eosinofilia 2: neutropenia 3: trombocitopenia 4: leucopenia 5: leucocitosis 6: linfopenia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Alteraciones SNC	Alteración de la función del sistema nervioso central	0: Convulsión 1: Encefalopatía 2: Mioclonías 3: Neuropatía Periférica 4: Nistagmos 5: Bloqueo muscular 6: Síntomas extrapiramidales 7: Síndrome 5HT 8: Síndrome Neuroléptico Maligno	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Alteraciones metabólicas	Alteraciones de la función metabólica	1: Acidosis metabólica 2: Disminución de bicarbonato 3: Hipoglicemia 4: Hiperglicemia 5: Hipocalcemia 6: Hipercalcemia 7: Hipokalemia 8: Hiperkalemia 9: Hiponatremia 10: Hipernatremia 11: Hiperfosfatemia 12: Hipofosfatemia 13: Hipomagnesemia 14: Dismución del ácido fólico 15: Hipercolesterolemia 16: Hipertreglicidemia 17: Aumento de citoquinas 18: Hipertiroidismo 19: Hipotiroidismo 20: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación

Reacciones Hepáticas	Alteraciones de la función hepática	1: Aumento de fosfatasa 2: Aumento de transaminasas 3: Hiperamonemia 4: Hiperbilirrubinemia 5: Falla hepática 6: Pancreatitis 7: Prolongación INR	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Hipersensibilidad	Reacciones adversas relacionadas con el uso de antibióticos, anticonvulsivantes y quimioterapia	1: Fiebre 2: Necrosis epidérmica tóxica 3: DRESS 4: Síndrome de Stevens-Johnson	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Gastrointestinales	Alteraciones del sistema y tracto gastrointestinal	0: Colitis Pseudomembranosa 1: Diarrea 2: Clostridium difficile 3: Aumento de amilasa 4: Deposiciones sanguinolientas 5: Hematesis 6: Náuseas	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones renales	Alteraciones del sistema renal y genitourinario	0: Aumento de Creatinina 1: Hematuria 2: Necrosis tubular aguda 3: Nefritis Intersticial	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones dermatológicas	Problemas de sensibilidad y reacciones en contra de la integridad de la piel	0: Eritema 1: Erupción cutánea 2: Prurito	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Otras reacciones	Reacciones adversas que están presentes en la población pero en menor cuantía	0: Artralgia 1: Hipotermia 2: Hipertermia maligna	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criterial For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso 1: Efecto adverso prevenible 2: Moderado 3: Severo 4: Incapacitante, pone en peligro la vida. 5: Muerte relacionada con el efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Fecha de egreso UCI	Fecha en la que el paciente egresa de Unidad de Cuidados Intensivos	NA	NA	NA	
Fecha egreso FVL	Fecha en la que el paciente egresa de la Clínica	NA	NA	NA	Historia clínica
Estado del paciente al egreso	Condición en la que se le da egreso al paciente	0: vivo 1: muerto			Historia clínica

4.4. Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas



4.5. Anexo 5. Certificado del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y la Sangre (NIH)



4.6. Anexo 6. Carta de aprobación del comité de ética de la Fundación Clínica Valle del Lili.



CARTA DE APROBACION COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION BIOMEDICA IRB/EC No. 275 - 2017

Santiago de Cali, 03 Mayo del 2017

**QUIMICO FARMACÉUTICO:
JHON JAIRO ECHEVERRY MARTINEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI**

El Comité de Etica en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 25 Abril 2017 para aprobación Protocolo FRARAM "Frecuencia de Reacciones Adversas Relacionadas a la Administración de Antimicrobianos y Anticonvulsivantes en una Clínica de Alta Complejidad, Cali-Colombia." Registrado en este Comité con el número 1127

Como se registra en el **ACTA No. 09 del 03 Mayo de 2017**

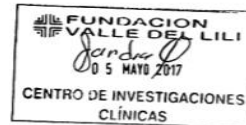
Se realizó evaluación de manera: **Regular y Por Consenso**

- Protocolo No. 1127 "Frecuencia de Reacciones Adversas Relacionadas a la Administración de Antimicrobianos y Anticonvulsivantes en una Clínica de Alta Complejidad, Cali-Colombia." FRARAM. Versión 1.0 del 21 de Marzo de 2017.
- Investigador Principal: Qf. Jhon Jairo Echeverry Martínez.
- Co-Investigadores: Dr. Fernando Rosso, Qf. José García Pretelt, Qf. Nicolás Rodrigo Veliz, Qf. Luis Gómez, Dr. Gustavo Ospina, Dr. Glenn Hernández, Dra. Marcela Arévalo.
- Estudiantes de Quimica Farmacéutica: Andrea Parada Tabón, Yulieth Camila Meléndez Torres, Estefanía Ortiz González, Esteban López Burbano.
- Coordinador: Qf. Jhon Jairo Echeverry Martínez.
- Sus hojas de vida con sus soportes, certificados del NIH y Buenas Prácticas Clínicas han sido aprobadas por este comité en la misma reunión.

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de recibido:

- Formulario de Protocolo No. 1127
- Acta del registro del Comité de Evaluación Metodológica # 3 del 21 Marzo del 2017



El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI




Lo invitamos a que revise el documento **OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR** disponible en nuestra página web www.clinicalili.org. Circular No. 01 del 2016. Es muy importante que revise el documento para garantizar un adecuado desarrollo en su investigación.

Atentamente,

FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EC/IRB
LUIS A. BETANCUR FRANCO, MD
PRESIDENTE
Luis A. Betancur Franco
LUIS ANGEL BETANCUR FRANCO MD.
Presidente Comité de Ética en Investigación Biomédica
Fundación Valle del Lili

Copia: Archivo
Kelly B.

4.7. Anexo 7. Carta de aprobación del comité de ética de la Universidad Icesi

 UNIVERSIDAD ICESI	COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN HUMANA. UNIVERSIDAD ICESI
--	---

Acta de Aprobación N° 129

Proyecto: Frecuencia de las reacciones adversas asociadas a la administración de anticonvulsivantes en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Valle del Lili en Cali, Colombia

Sometido por: José Antonio García P.

El Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad Icesi, creado mediante la Resolución de Rectoría No. 763 del 13 de Abril del 2010, se rige por la Resolución 008430 del 04 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2015; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2009.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Resumen del Proyecto | <input checked="" type="checkbox"/> Protocolo de Investigación |
| <input type="checkbox"/> Formato de consentimiento informado | <input type="checkbox"/> Instrumento de recolección de datos |
| <input type="checkbox"/> Folleto del investigador (si aplica) | <input type="checkbox"/> Carta de instrucciones a participantes |
| <input type="checkbox"/> Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente Clasificación de Riesgo:

- | | | |
|--|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Sin Riesgo | <input type="checkbox"/> Riesgo Mínimo | <input type="checkbox"/> Riesgo Mayor del Mínimo |
|--|--|--|

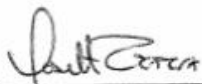
4. Que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio es adecuada. Según lo establecido en los artículos 15 y 16 de la Resolución 08430 de 1993. Con la descripción suministrada en el resumen del proyecto se considera inicialmente que no requiere de un formato escrito para documentar el proceso de consentimiento informado, puesto que los métodos seleccionados para recolección de

información permiten clasificar la investigación en la categoría de investigación sin riesgo.

6. Este proyecto será revisado nuevamente en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o se las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio
7. Informará inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. Informará inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.
Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas
 - b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por el Comité
9. El presente proyecto ha sido aprobado por un periodo de 1 año a partir de la fecha de aprobación.
Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados
10. El investigador principal deberá informar al Comité
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrá iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario (a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes
 - e. Cualquier decisión tomada por otros comités de ética
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma: _____



Fecha: _____

27

07

2017

Nombre: **Yoseth Ariza-Araujo**

Teléfono: **5552334 ext. 8140**

Capacidad representativa: **Presidente del Comité de Ética Humana**

