

**Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de
Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados
intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia**

Estefanía Yepes González

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Programa de Química Farmacéutica

2017

Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de
Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados
intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia

Estefanía Yepes González

Proyecto de grado para optar por el título de Química Farmacéutica

Tutor: Jhon Jairo Echeverry Martinez, MSc

Cotutor: José Antonio García Pretelt, MBA

Universidad Icesi

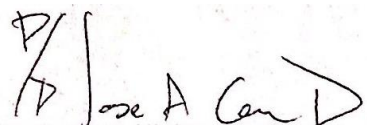
Facultad de Ciencias Naturales

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Programa de Química Farmacéutica

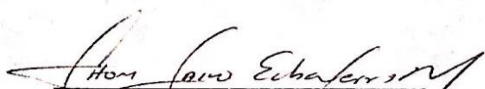
2017

Aprobado Por:



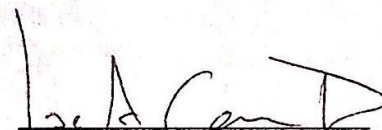
Claudia Bossa

Evaluador



Jhon Jairo Echeverry Martinez

Director del Proyecto



Jose Antonio García Pretelt

Co-Director del Proyecto

SANTIAGO DE CALI, 3 DE NOVIEMBRE DE 2017

AGRADECIMIENTOS

La elaboración del presente trabajo de grado es un gran mérito personal que implico compromiso, responsabilidad, sacrificio e investigación. Pero nada de esto hubiera sido posible sin la dedicación, paciencia, conocimiento y tiempo de mi tutor Jhon Jairo Echeverry a quién expreso mi más profundo agradecimiento. Al profesor Jose Antonio García por también guiarme en el proceso y hacer posible la realización de este trabajo.

A la Clínica Valle del Lili por brindarme la oportunidad de trabajar en sus instalaciones.

A mis padres y abuela por ser ejemplo de perseverancia, compromiso y disciplina; y por brindarme su máximo apoyo durante este proceso y en todo lo que me he propuesto en la vida.

A mis amigos por ser parte de mi vida, por siempre estar ahí, por apoyarme y motivarme, en los momentos tristes y alegres.

A Dios por darme la oportunidad de vivir, por permitirme disfrutar de cada paso de la vida y guiarme por el camino que tiene deparado para mi.

CONTENIDO

RESUMEN	10
SUMMARY.....	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO	13
2.1 Problema a tratar y justificación	13
2.2 MARCO TEÓRICO	14
2.2.1 ¿Qué es la Quimioterapia?.....	14
2.2.2 Clasificación de los fármacos oncológicos.....	15
2.2.3 Paciente critico oncológico	16
2.2.4 Reacciones adversas a medicamentos (RAM).....	16
2.2.4.1 Reacciones adveras a Quimioterapéuticos.....	17
2.2.5 Escala de gravedad de la Reacción Adversa a Medicamentos	18
2.2.6 Evaluación de la causalidad de la Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) 18	
2.3 OBJETIVOS	19
2.3.1 Objetivo general	19
2.3.2 Objetivos específicos	19
2.4 METODOLOGÍA	20
2.4.1 Aspectos generales	20
2.4.1.1 Aprobación de Comité de ética	20
2.4.1.2 Diseño de estudio	20
2.4.1.3 Ámbito de estudio.....	20
2.4.1.4 Población de estudio.....	20
2.4.1.5 Criterios de inclusión.....	20
2.4.1.6 Criterios de exclusión.....	20
2.4.1.7 Muestra de estudio.....	20
2.4.1.8 Variables de estudio	20
2.4.1.9 Proceso de recolección de la información.....	21
2.4.1.10 Establecimiento de la relación de causalidad de la RAM mediante el Algoritmo de Naranjo	21
2.4.1.11 Clasificación de las RAM.....	21
2.4.1.12 Análisis estadístico.....	22
2.5 RESULTADOS.....	23
2.5.1 Características clínicas de la población de estudio	23
2.5.1.1 Comorbilidades.....	25
2.5.1.2 Score Apache	26
2.5.1.3 Score SOFA.....	27
2.5.1.4 Diagnóstico crítico.....	27
2.5.1.5 Reacciones Adversas por Sistemas.....	28
2.5.2 Identificación de Reacciones Adversas	29
2.5.3 Medicamentos Oncológicos implicados en la aparición de RAM.....	33
2.5.4 Cálculo de Incidencia	35
2.6 DISCUSIÓN.....	36

2.7 CONCLUSIONES 39
2.8 LIMITACIONES..... 40
2.1 RECOMENDACIONES..... 41
2.2 REFERENCIAS 42
ANEXOS 46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.	23
Tabla 2. Comorbilidades presentadas en pacientes de estudio.....	25
Tabla 3. Diagnóstico critico por el que ingresa a la Unidad de Cuidado Intensivo	27
Tabla 4. Reacciones Adversas por Sistemas.....	28
Tabla 5. Reacciones Hematológicas y puntuación de Naranjo.	30
Tabla 6. Reacciones Cardiovasculares y Puntuación de Naranjo.....	30
Tabla 7. Reacciones Gastrointestinales y Puntuación de Naranjo.....	30
Tabla 8. Reacciones Renales y Puntuación de Naranjo.	31
Tabla 9. Reacciones Dermatológicas y Puntuación de Naranjo.	31
Tabla 10. Clasificación de severidad según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) para cada reacción adversa.....	32
Tabla 11. Medicamentos oncológicos implicados en la aparición de Reacciones Adversas.....	34
Tabla 12. Interacciones medicamentosas halladas.	34
Tabla 13. Variables de estudio.....	51

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Intervalos de edades representados en porcentaje.....	24
Gráfico 2. IMC de la población de estudio.	24
Gráfico 3. Representación en porcentaje del número de comorbilidades presentadas en la población de estudio.....	26
Gráfico 4. Representación en porcentaje de Score Apache.	26
Gráfico 5. Representación en porcentaje de Score SOFA.....	27
Gráfico 6. Representación en porcentaje del diagnóstico crítico de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo.....	28
Gráfico 7. Representación en porcentaje de la afectación por sistemas por Reacciones Adversas a Quimioterapia.....	29
Gráfico 8. Causalidad Según Algoritmo de Naranjo.....	31
Gráfico 9. Número de RAM clasificadas según severidad CTCAE.....	33

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación comité de etica Fundación Valle del Lili.....	46
Anexo 2. Carta de aprobación comité de ética de la Universidad Icesi.	48
Anexo 3. Certificado de “Protección de los participantes humanos de la investigación”.....	50
Anexo 4. Estratificación en 5 grados del CTCAE.....	50
Anexo 5. Algoritmo de Naranjo.	50
Anexo 6. Variables recolectadas para el estudio.	51

RESUMEN

La quimioterapia es el tratamiento de primera opción para muchos tipos de cáncer. En esta se utilizan fármacos, denominados antineoplásicos u oncológicos, con el propósito de destruir las células cancerosas haciendo que estas detengan su crecimiento o haciéndolo más lento (Instituto Nacional del Cáncer, n.d.).

La mayoría de fármacos oncológicos, como los utilizados en la quimioterapia estándar o tradicional se asocian a un riesgo muy elevado de lesionar el tejido normal debido a su bajo índice terapéutico (American society of clinical oncology, n.d.). Razón por la cual, al no tener un correcto manejo de estos, por parte del personal clínico, se contribuye a la aparición de reacciones adversas en el paciente ocasionando daños graves o incluso la muerte de este. Actualmente no se conoce mucha información sobre las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en pacientes críticos oncológicos, por lo que la investigación en este ámbito aporta información valiosa o de gran utilidad para evitar este tipo de problema de salud pública, y adicional a esto, contribuir a la seguridad clínica del paciente. Se definió como RAM aquel efecto no deseado ni intencionado de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos, que se producen durante su uso adecuado (OMS 2004, n.d.).

Se obtuvo una muestra de 12 pacientes, de los cuales 6 eran hombres (50%) y 6 eran mujeres (50%) con una edad media entre 62 años a 72 años. Se encontró que 9 pacientes presentaron reacciones adversas a medicamentos de Quimioterapia. El total de las reacciones adversas fue de 15 presentadas en los 9 pacientes. El sistema más afectado por las reacciones adversas fue el hematológico con un total de 9 RAM, seguido por el cardiovascular con 3 RAM y en tercer lugar el sistema renal, gastrointestinal y dermatológico con 1 RAM cada uno. Tras la aplicación del algoritmo de Naranjo se obtuvo que 6 eran de causalidad posible (40%) y 9 de causalidad probable (60%). Al clasificarlas por la estratificación de severidad del CTACE se encontró que 1 reacción adversa ponía en peligro la vida del paciente, 6 reacciones adversas eran severas y 7 reacciones adversas eran no severas. Por último, se obtuvo un valor del 75% de incidencia de indicando una alta probabilidad de presentar al menos una reacción adversa asociada al uso de Quimioterapia en pacientes adultos en la unidad de cuidado intensivo.

Palabras Clave: Quimioterapia, fármacos oncológicos, Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), paciente crítico.

SUMMARY

Chemotherapy is the first-line treatment for many types of cancer. It uses drugs, called antineoplastic or oncological drugs, to destroy cancer cells by slowing them down or slowing them down (National Cancer Institute, n. D.).

Most cancer medications, such as those used in standard or traditional chemotherapy, were associated with a very high risk of normal tissue injury because of their low therapeutic index (American Society of Clinical Oncology, No. D.). Reason why, not having a correct management of these, by the clinical staff, contributes to the appearance of adverse reactions in the patient causing serious damage or even death of this. At present, much is not known about Adverse Drug Reactions (ADRs) in critically ill cancer patients, so research in this field contributes valuable or very useful information to avoid this type of public health problem, and in addition to this, contribute to the clinical safety of the patient. The undesired or unintended effect of a drug, including the idiosyncratic effects, which occurred during its proper use (WHO 2004, No. D.) was defined as ADR.

A sample of 12 patients was obtained, of which 6 were men (50%) and 6 were women (50%) with a mean age between 62 years and 72 years. It was found that 9 patients had adverse reactions to chemotherapy drugs. The total adverse reactions were 15 in the 9 patients. The system most affected by the adverse reactions was hematologic with a total of 9 AMR, followed by the cardiovascular system with 3 AMR and thirdly the renal, gastrointestinal and dermatological system with 1 RAM each. After applying the algorithm of Naranjo, it was obtained that 6 were of possible causality (40%) and 9 of probable causality (60%). When classified by CTACE severity stratification, 1 adverse reaction was found to be life threatening, 6 adverse reactions were severe and 7 adverse reactions were non-severe. Finally, a 75% incidence was obtained indicating a high probability of presenting at least one adverse reaction associated with the use of chemotherapy in adult patients in the intensive care unit.

Key words: Chemoterapy, oncological drugs, Adverse Drug Reactions (ADRs), critical patient.

1. INTRODUCCIÓN

En la atención clínica el uso de medicamentos es el tipo de terapia más común, sin importar de que área se hable, ya sea el área de hospitalización, Unidad de Cuidado Intensivo o el área ambulatoria. Uno de los problemas del uso de los medicamentos radica al momento de la aparición de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) indeseadas en el paciente. Sin embargo, el paciente crítico tiene altas probabilidades de experimentar una RAM, duplicando la incidencia de experimentar reacciones graves comparado con pacientes no críticos (Kane-Gill, Jacobi, & Rothschild, 2010). Esto se debe a la complejidad clínica de estos pacientes, la administración de un gran número de fármacos concomitantemente, y de fármacos fuertes, y a su modo de administración que puede ser de forma más invasiva.

Si bien es cierto, los eventos adversos asociados al uso de fármacos (EAF) son manifestaciones fisiológicas que ocurren como consecuencia del uso inapropiado de medicamentos o fallo terapéutica de los mismos. Los EAF comprenden los Errores de Medicación (EM) y las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), los cuales conllevan a una complicación del estado de salud de los pacientes (Farmacéutica, 2008). Estas complicaciones pueden ir desde una transición del estado fisiopatológico del paciente hasta la prolongación en la estadía hospitalaria o incluso la muerte (von Laue, Schwappach, & Koeck, 2003).

La incidencia de aparición de RAM en pacientes puede ser variable, es decir, se han reportado estudios en donde la incidencia de aparición de estas reacciones varía entre 3,5% y 19.2% (S.L., J., & J.M., 2010). A pesar de ello, para reducir la incidencia de RAM, es imprescindible reconocer la severidad de la RAM, los fármacos más comunes implicados en la RAM, su categoría terapéutica y los registros clínico-demográficos de los pacientes, los sistemas fisiológicos implicados y su casualidad.

Los medicamentos oncológicos se encuentran catalogados como el grupo de fármacos que más produce RAM, debido a su alta toxicidad (American Cancer Society, n.d.). Todos ellos requieren de un control especial, pues además de ser tóxicos para el paciente que al que se le administrara, también pueden dañar al personal que los manipula.

Este impacto ha motivado a los equipos clínicos, médicos, enfermeros, químicos farmacéuticos y demás personal de la salud implicado, a dirigir sus esfuerzos en la identificación de aquellos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que los pacientes puedan llegar a presentar complicaciones de salud debido a la aparición RAM, puesto que la seguridad clínica, y en especial la que compete a los medicamentos es esencial de la calidad de vida de un paciente.

2. DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

2.1 Problema a tratar y justificación

La Fundación Valle del Lili es una clínica de alta complejidad en donde se utiliza Quimioterapia en áreas especializadas y de cuidado crítico, como la Unidad De Cuidado Intensivo (UCI), por lo cual el conocimiento de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son de interés para el clínico. Las RAM son causa de morbilidad, mortalidad, ingreso hospitalario, prolongación de la hospitalización y aumento del gasto sanitario en los servicios de salud (Asulay, -Kart, -Napoli, Aróstegui, & -Valsecia, n.d.). Todo esto constituye un problema de salud pública, que requiere un manejo particular por parte de los profesionales que participan de la terapia farmacológica de los pacientes. La OMS a través de los organismos regulatorios de cada país, ha impulsado hace varios años la actividad epidemiológica denominada Fármacovigilancia, intentando 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 en esta población, debido a que la información aportada por los estudios clínicos no es suficiente ya que estos no incluyen a pacientes en estado crítico.

Adicionalmente los pacientes en estado crítico, constituyen una población más vulnerable a presentar 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 del paciente (Rothschild et al., n.d.). Pero además de tener un estado de salud complejo, también pueden padecer enfermedades de base agresivas, como lo son el cáncer, que son manejadas con tratamientos tóxicos y nocivos, como la quimioterapia en los que se utilizan medicamentos oncológicos, que bien es cierto son beneficiosos, pero que se usan con precaución debido a su alta toxicidad y estrecha ventana terapéutica (Visacri et al., 2014).

En Colombia actualmente no se encuentra información reportada al respecto de las RAM en pacientes críticos oncológicos, por lo que el aporte de esta investigación contribuyo a ese vacío bibliográfico, y adicionalmente, a la seguridad clínica del paciente. Razón por la cual la realización de este estudio proporcionó información clave y pertinente acerca de las RAM presentadas en la población de interés, para que a un futuro próximo, con esta información se puedan establecer planes de mejoramiento o estrategias para prevenir este tipo de problema de salud pública con el fin de contribuir a la seguridad clínica del paciente y mejorar su calidad de vida.

2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 ¿Qué es la Quimioterapia?

La Quimioterapia es uno de los tipos de tratamientos que puede recibir un paciente cuando este es diagnosticado con cáncer, ya sea para curarlo o para aliviar sus síntomas, en esta se incluye la Quimioterapia tradicional (estándar) y la Terapia Dirigida (Lluis, Artigas, & Marzo-Castillejo, 2015). Según el Instituto Nacional del Cáncer la Quimioterapia es un tratamiento con una gran variedad de medicamentos, denominados antineoplásicos u oncológicos, que se utilizan para detener el crecimiento de las células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o impidiendo su multiplicación.

La quimioterapia no solo destruye las células que se multiplican con rapidez, sino que también afecta aquellas células sanas que crecen y se dividen con rapidez (Instituto Nacional del Cáncer, n.d.), entre las que encontramos las células normales en la sangre, la boca, el tubo digestivo, la nariz, las uñas, la vagina y el cabello. La consecuencia de esto, es la aparición de efectos adversos que pueden ir desde náuseas, úlceras en la boca hasta un daño grave a nivel sistémico.

En general, los tratamientos de Quimioterapia consisten en la combinación de diferentes medicamentos que, habitualmente, se administran de forma intermitente o en ciclos (semanal, cada 2, 3 ó 4 semanas) (Cano, Díaz, Fernández, & García, n.d.). La frecuencia con que reciba el tratamiento dependerá de varios factores como: tipo de cáncer y que tan avanzado este, con qué objetivo se administra la quimioterapia y cómo reacciona su cuerpo a esta. La administración en ciclos se realiza con el fin, de darle al cuerpo la posibilidad de que las células sanas se regeneren y se recuperen de los efectos secundarios (American Cancer Society, n.d.).

La quimioterapia se puede dividir en varios tipos, entre los que se encuentra, la tradicional o citotóxica, en la cual se administra al paciente fármacos fuertes, denominados así ya que afectan tanto las células cancerígenas como las sanas.

También está la quimioterapia que utiliza fármacos más específicos, como la terapia dirigida y la inmunoterapia dirigida. En la terapia dirigida, los fármacos detectan proteínas o genes que se encuentran en las células cancerosas o en células relacionadas con el crecimiento del cáncer. Por otro lado, en la inmunoterapia dirigida se utilizan anticuerpos monoclonales los cuales marcan las células cancerosas para facilitar al sistema inmunitario la destrucción de estas. Estos mecanismos más específicos conllevan a un menor daño de las células sanas (Instituto Nacional del Cáncer, n.d.).

Finalmente, es importante mencionar que la mayoría de los medicamentos utilizados en Quimioterapia tradicional tienen un bajo índice terapéutico (American Cancer Society, n.d.), lo que indica que su riesgo de toxicidad es alto. Por ende, su utilización debe ser de mucho cuidado y vigilancia. Estos deben ser manipulados por especialistas o personas que estén calificadas para hacerlo, con el fin de evitar un daño grave al paciente o incluso la muerte.

2.2.2 Clasificación de los fármacos oncológicos

Los fármacos utilizados en Quimioterapia se clasifican según su mecanismo de acción así (Lluís et al., 2015) :

– Citostáticos que actúan sobre el ADN

1. **Alquilantes:** Son los fármacos más utilizados en quimioterapia antineoplásica. Estos lesionan el ADN e interfieren con la replicación celular. Dentro de este grupo podemos encontrar a fármacos como: la ciclofosfamida, el clorambucilo y la clormetina.
2. **Antimetabolitos y Terapia relacionada:** Actúan al interferir con la formación de biomoléculas claves dentro de las células, incluyendo nucleótidos, los cuales son los componentes básicos del ADN. Interfiriendo así con la replicación del ADN y por ende de la división celular. Dentro de este grupo encontramos fármacos como: la citarabina, el fluorouracilo, la mercaptopurina, el metrotexato y el folinato cálcico.
3. **Antibióticos citotóxicos:** Interfieren con las enzimas involucradas en la replicación del ADN. En esta categoría encontramos a fármacos como: la bleomicina, la doxorubicina, la dactinomicina, la daunorrubicina.
4. **Inhibidores de la topoisomerasa II:** Estos interfieren con las enzimas topoisomerasas que ayudan a separar las hebras de ADN. En esta categoría encontramos fármacos como: Inhibidor de topoisomerasa I (topotecan, irinotecan) e Inhibidor topoisomerasa II (etopósido, tenipósido).

– Citostáticos que actúan sobre la mitosis celular sin afectar al ADN

5. **Alcaloides de la vinca y otros productos naturales:** Estos inhiben la mitosis. En esta categoría encontramos: la vinblastina y vincristina, se utilizan principalmente para el tratamiento de las leucemias agudas. Derivados de podofilotoxina (etopósido) y los taxanos (paclitaxel, docetaxel).

2.2.3 Paciente crítico oncológico

Se define como paciente crítico aquel que tiene una alteración en la función de uno o varios órganos o sistemas, situación que puede comprometer su supervivencia en algún momento de su evolución, por lo que la muerte se convierte en una alternativa posible (Ministerio de Salud y Protección Social, n.d.) . Ahora bien, los pacientes oncológicos pueden ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos ya sea por alguna gravedad y/o urgencia oncológica que puede ser derivada del tratamiento quimioterapéutico o por la enfermedad que padece, con el fin de llevar una monitorización fisiológica de este.

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), son áreas de riesgo propensas a la aparición de eventos adversos (María, González-Méndez, & López-Rodríguez, 2017), entre los que se encuentran las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Esto debido a que son áreas complejas, donde se monitorizan pacientes de gravedad, donde se realizan un número elevado de actividades por paciente y donde se practican procedimientos invasivos. La cultura de seguridad en estos lugares se convierte en un pilar fundamental para la mejora de la calidad de vida del paciente y de su estado de salud.

2.2.4 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Los eventos adversos asociados al uso de fármacos (EAF) son manifestaciones fisiológicas que ocurren como consecuencia del uso inapropiado de medicamentos o fallo terapéutica de los mismos. Los EAF comprenden los Errores de Medicación (EM) y las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), los cuales conllevan a una complicación del estado de salud de los pacientes. Estas complicaciones pueden ir desde una transición del estado fisiopatológico del paciente hasta la prolongación en la estadía hospitalaria o incluso la muerte (von Laue et al., 2003).

Contextualizando, la OMS define RAM como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento (OMS 2004, n.d.). Estas pueden estar relacionadas directamente con la actividad farmacológica del medicamento o puede ser ajena al efecto farmacológico conocido del fármaco.

Las RAM constituyen un problema grave cuya incidencia crece a medida que se comercializan más medicamentos y más personas se exponen a ellos. Un examen de estudios prospectivos, en los EE.UU., indicó que en 1994 se produjeron 2,2 millones de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados (una incidencia del 6,7%) y que estas reacciones ocasionaron 106 000 fallecimientos (OMS 2017, n.d.).

Adicionalmente, aunque todos los medicamentos se someten a ensayos clínicos obligatorios antes de su comercialización, para determinar su eficacia, seguridad y calidad, estos ensayos sólo descubren las RAM más frecuentes (con incidencia > 1%). Las RAM menos frecuentes (con incidencia < 1%) sólo se descubrirán por medio de la farmacovigilancia de un número mucho mayor de pacientes que consumen el fármaco o los fármacos (OMS 2017, n.d.).

La mayoría de las RAM son prevenibles y desde luego, es necesario. Esto se logra, haciendo un seguimiento adecuado al paciente con el fin de identificar alguna anormalidad fisiológica, y adicionalmente determinando la probabilidad de que el medicamento del que se tenga sospecha sea la causa de la RAM, capacitando correctamente al personal médico y al paciente sobre el uso correcto y adecuado de los medicamentos y creando e identificando estrategias para evitarlas.

2.2.4.1 Reacciones adversas a Quimioterapéuticos

La magnitud de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que puede padecer un paciente oncológico, asociadas a los tratamientos de quimioterapia es enorme, haciéndolas casi sinónimo del tratamiento (Chopra, Rehan, Sharma, & Mishra, 2016). Investigaciones epidemiológicas realizadas en hospitales australianos reportan que el 11% de las RAM se asociaron con fármacos antineoplásicos y con fármacos inmunosupresores combinados con fármacos antineoplásicos, como los agentes medicamentos más comunes responsables de las hospitalizaciones en estos lugares (Chopra et al., 2016).

Entre las RAM más frecuentes asociadas a quimioterapia se encuentran las que se dan a nivel del tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, mucositis, dolor, sangrado, sequedad bucal, deshidratación, desnutrición, diarrea; las que afecta al sistema respiratorio: toxicidad pulmonar o neumonitis intersticial las que afectan el sistema cardiocirculatorio: miocarditis, insuficiencia cardíaca o toxicidad cardíaca; las que afectan el sistema nervioso: neuropatía periférica, autonómica o craneal ;las que afectan el sistema renal: falla renal, nefrotoxicidad o tubulopatía; y las que afectan a nivel hematológico: leucopenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia febril (Ahumada, n.d.).

En un estudio realizado en india en el año 2015, se reportó que las RAM más comunes vistas fueron alopecia (27,76%), anemia (7,48%), trombocitopenia (6,96%) y constipación (6,16%), seguido por anorexia, diarrea, alteraciones del gusto, neutropenia, náuseas, dolor de cabeza, vértigo, vómitos, fiebre, insomnio, dolor de piernas, manifestaciones dermatológicas, disfunción del hígado, depresión, edema, disfunción renal y shock (Kaur et al., 2015).

La dificultad de la comprensión real de la gravedad y frecuencia con que ocurren las RAM en la práctica clínica, se debe a que no se encuentran muchos reportes

de su incidencia de aparición en los tratamientos de Quimioterapia. En Colombia no se encuentra información reportada de las RAM en quimioterapia, por lo que la actividad de farmacovigilancia en esta área se convierte en un mecanismo de vital importancia para el conocimiento de estas, y así contribuir a la seguridad del paciente y a la del medicamento.

2.2.5 Escala de gravedad de la Reacción Adversa a Medicamentos

Para el desarrollo de la investigación se utilizara un patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos, denominada por el Instituto Nacional Cancer, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). En este sistema, los eventos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de amabas.

En el CTCAE se tiene una estratificación en cinco grados, el cual hace referencia a la magnitud o gravedad de los eventos adversos. Se advierte que le 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 (Distinguidas & Farmacología, n.d.).

2.2.6 Evaluación de la causalidad de la Reacción Adversa a Medicamentos (RAM)

Entre los mecanismos para evaluar la causalidad de una RAM existen una serie de cuestionarios entre los que se encuentra el de la OMS, Karch-Lasagna, el Algoritmo de Naranjo, entre otros. Para el desarrollo de la investigación se utilizará el Algoritmo de Naranjo (véase anexo 1), este se basa en la realización de 10 preguntas que se responden con sí no o no se sabe. Cada respuesta tiene una puntuación, las cuales se suman y arrojan una puntuación final o total. Esto con el fin de utilizar la puntuación como indicador de que la RAM es producto del medicamento sospechoso. Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es: segura: >9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0. (OMS 2003, n.d.)

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de reacciones adversas asociados a la administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en Cuidado Intensivo de la Fundación Valle del Lili.

2.3.2 Objetivos específicos

- Identificar las reacciones adversas, asociadas a la administración de fármacos oncológicos que presentan los pacientes adultos de la unidad de cuidados intensivos.

- Describir las características clínicas de los pacientes hospitalizados en cuidado intensivo, de la Fundación Valle del Lili, que presentaron reacciones adversas por el uso fármacos oncológicos.

- 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 fármacos oncológicos.

2.4 METODOLOGÍA

2.4.1 Aspectos generales

2.4.1.1 Aprobación de Comité de ética

El proyecto fue aprobado por los comités de ética en humanos de la Universidad Icesi y de la Fundación Valle del Lili.

2.4.1.2 Diseño de estudio

Estudio prospectivo observacional descriptivo longitudinal iniciado en el primer semestre del 2017 en una clínica de alta complejidad en pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) que se les prescribió Quimioterapia.

2.4.1.3 Ámbito de estudio

El estudio se realizó en la Fundación Valle del Lili, clínica de alta complejidad, específicamente en la UCI adultos oncológica. El periodo de ejecución del estudio fue a partir del mes de Mayo hasta el mes de Noviembre de 2017.

2.4.1.4 Población de estudio

Pacientes mayores a 18 años que se les prescribió quimioterapia en la UCI y que cumplieron con los criterios de inclusión.

2.4.1.5 Criterios de inclusión

- Pacientes que se les prescriba medicamentos quimioterapéuticos
- Ser mayor de 18 años
- Ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos
- Permanencia en la Unidad de Cuidados Intensivos mayor o igual a 72 horas

2.4.1.6 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.

2.4.1.7 Muestra de estudio

Se recolectó una muestra a conveniencia, conformada por los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta muestra correspondió a un total de 12 pacientes.

2.4.1.8 Variables de estudio

Las variables que hicieron parte del estudio, y que se evaluaron en los pacientes, se concretaron tras una conciliación entre el epidemiólogo, el médico y el químico farmacéutico. En la Tabla 2 (véase anexo 2), se muestran todas las variables que se tomaron del paciente. Dentro de estas consideraciones encontramos, las características clínicas y demográficas, escala APACHE, SOFA, CHARLSON, GLASGOW, puntuación del Algoritmo de Naranjo, Clasificación del CTCAE y diagnósticos de RAM por sistema.

2.4.1.9 Proceso de recolección de la información

12.4.1.9.1 Identificación de pacientes hospitalizados en UCI que reciben al menos un fármaco oncológico

Se hizo una capacitación en el manejo de la historia clínica sistematizada SAP, esto con el fin de identificar las historias clínicas de aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que entraron al estudio de investigación.

12.4.1.9.2 Revisión de historias clínicas

Se hizo una revisión detallada de las historias clínicas sistematizadas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, identificando datos de interés como las características demográficas y clínicas de los pacientes y la identificación en la farmacoterapia del paciente de la prescripción de al menos un medicamento oncológico.

12.4.1.9.3 Ingreso de datos

Se hizo uso de la base de datos FRARAQ del grupo de investigación, en donde se ingresaron datos relevantes y de interés de los pacientes que entraron en el estudio de investigación (véase Anexo 4).

2.4.1.10 Establecimiento de la relación de causalidad de la RAM mediante el Algoritmo de Naranjo

Se evaluó la causalidad de las RAM al aplicar el Algoritmo de Naranjo (véase Anexo 3) con el fin de proporcionar certeza de que la RAM producida fuera causa del medicamento oncológico.

2.4.1.11 Clasificación de las RAM

Se clasificaron las RAM encontradas según su gravedad utilizando la terminología del Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) (véase Anexo 2).

2.4.1.12 Análisis estadístico

Los datos obtenidos y registrados en la base de datos FRARAQ, base de datos diseñada exclusivamente para la digitación de la información del estudio, se analizaron en Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo empleando variables cualitativas y cuantitativas. Este estudio tiene variables las cuales se analizaron como un análisis de proporciones. Además, se realizó un análisis de la incidencia de reacciones adversas producidas por la administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Para esto se calculó la incidencia como el cociente entre el número de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos oncológicos (RAM) y el total de pacientes que recibieron Quimioterapia en la UCI, ver Ecuación 1.

$$\text{Incidencia} = \frac{\# \text{ de pacientes que presentaron RAM por Quimioterapia estando en UCI}}{\text{Total de la población de estudio}}$$

(1)

2.5 RESULTADOS

2.5.1 Características clínicas de la población de estudio

Se evaluó 12 pacientes de los cuales 6 son mujeres y 6 son hombres, con una edad media entre 62-72 años. Se encontró que 9 pacientes, el 75% de la población, tenían un índice de masa corporal (IMC) entre 18 a 25 indicando un peso normal y 3 pacientes, el 25% de la población tenían un peso insuficiente, repartidos como 2 pacientes con un IMC entre 17-18 y 1 paciente con un IMC <16, ver Gráfico 2. Adicionalmente, se encontró que el promedio de medicamentos por día administrados a un paciente es de 8, considerándose como pacientes polimedicados.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Características		n
Edad (años)		
18-28		3
29-39		1
51-61		1
62-72		4
73-83		2
84-94		1
Género		
Masculino		6
Femenino		6
Medicamentos		
Promedio		8

Se encontró que el 59% de la población tenía una edad entre los 62 años y los 94 años, siendo el intervalo de 62 años a 72 años el mayor representante con un 34%, seguido por 73 años a 83 años con un 17% y por último el intervalo de 83 años a 94 años con un 8%, ver Gráfico 1.

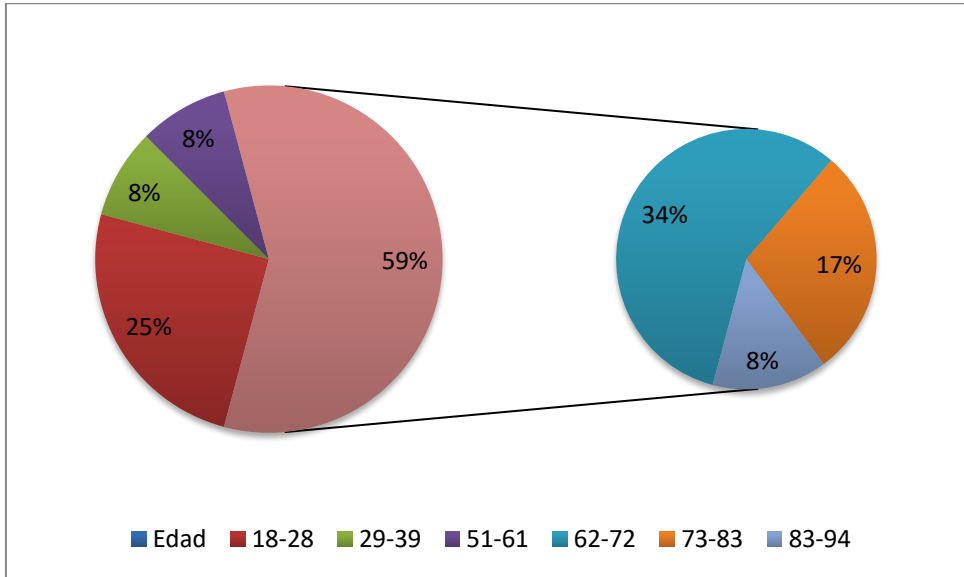


Gráfico 1. Intervalos de edades representados en porcentaje.

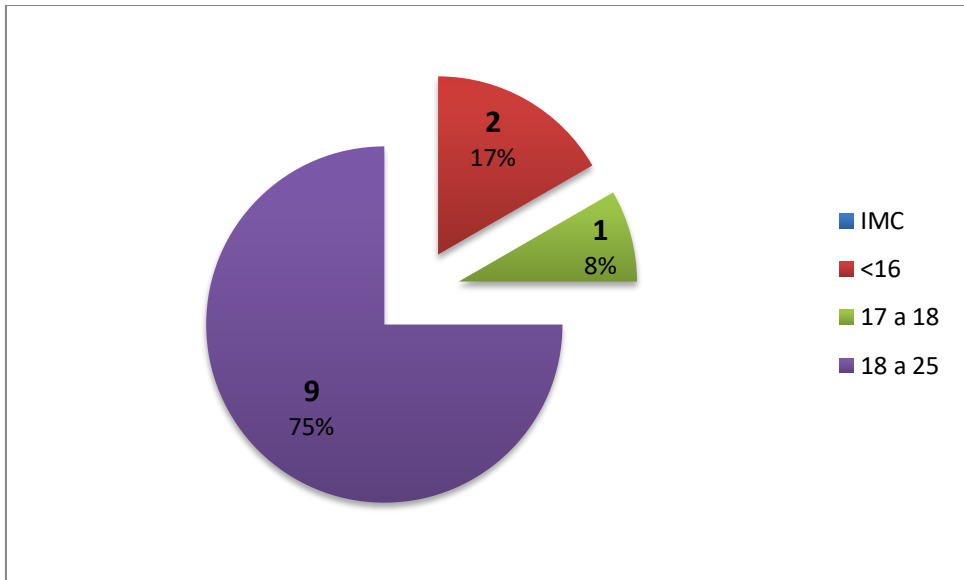


Gráfico 2. IMC de la población de estudio.

2.5.1.1 Comorbilidades

Se encontró que 7 pacientes tenían al menos 1 comorbilidad, 58% de la población. Adicionalmente se halló que la hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad con mayor representación en la población de estudio. También se halló que tres pacientes presentaban 1 comorbilidad, tres pacientes presentaban 2 comorbilidades y un paciente presentaba 4 comorbilidades. En la Tabla 2 se encuentra reportado el tipo de enfermedades halladas y el número de pacientes que las presentaron. En el Gráfico 3 se puede apreciar que el 42% restante de la población no presentaba comorbilidades.

Tabla 2. Comorbilidades presentadas en pacientes de estudio.

Número de comorbilidades	Comorbilidades	Número de paciente (s) que las presentaron
Ninguna	Sin Comorbilidad	5
1	Hipertensión arterial	3
2	Diabetes melitus	1
	Hipertensión arterial	
2	Glaucoma	1
	Hipertensión arterial	
2	Hipertensión arterial Insuficiencia venosa de miembros inferiores	1
4	Hipertensión arterial severa Diabetes melitus Estenosis arterial renal Artritis reumatoide	1

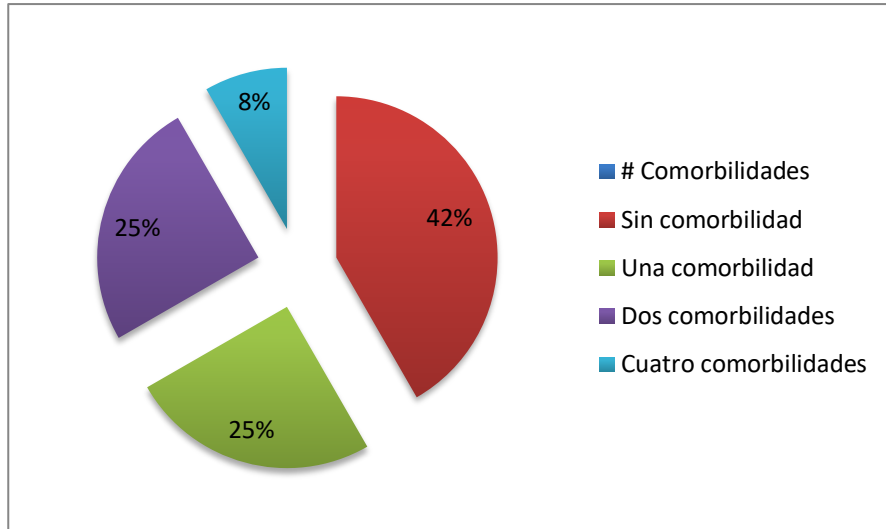


Gráfico 3. Representación en porcentaje del número de comorbilidades presentadas en la población de estudio.

2.5.1.2 Score Apache

Se halló que 6 pacientes, el 50% de la población de estudio, presentaron un Apache o Score de Gravedad entre 15-19 con un grado de mortalidad del 37%. Adicionalmente, 5 pacientes tenían un Apache entre 20-24 con un grado de mortalidad del 57%. Por último, se halló 1 paciente con un Apache entre 25-29 con un grado de mortalidad del 75%, ver Gráfico 4.

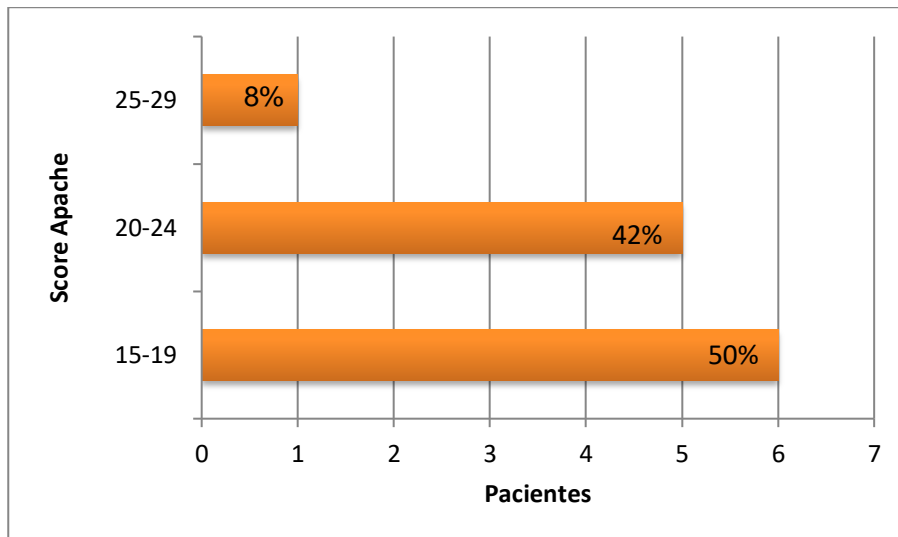


Gráfico 4. Representación en porcentaje de Score Apache.

2.5.1.3 Score SOFA

Con el Score SOFA se midió la falla orgánica múltiple de los pacientes al Ingreso a la Unidad de Cuidado intensivo. Se obtuvo que el 92% de la población de estudio equivalente a 11 pacientes presentaron un Score SOFA entre 0-5 indicando la inexistencia de fallo orgánico y se encontró 1 paciente, el 8% restante sin Score SOFA, ver Gráfico 5.

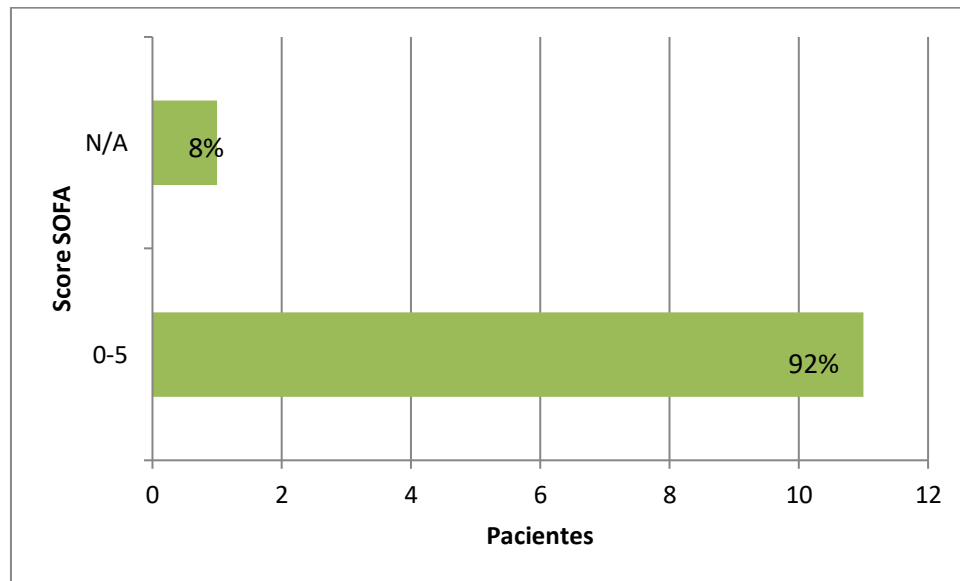


Gráfico 5. Representación en porcentaje de Score SOFA.

2.5.1.4 Diagnóstico crítico.

Se observó que el Shock hipovolémico fue la mayor causa de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), presentándose en el 59% de los pacientes, ver Gráfico 6. En la Tabla 5 se reportan los demás diagnósticos críticos de ingreso a la UCI y el número de pacientes en que se reportó ese diagnóstico.

Tabla 3. Diagnóstico crítico por el que ingresa a la Unidad de Cuidado Intensivo

Diagnóstico Crítico	Número de Pacientes
Shock hipovolémico	7
Shock cardiogénico	1
Shock neurogénico	1

Insuficiencia respiratoria	1
Falla renal	1
Politraumatizado	1

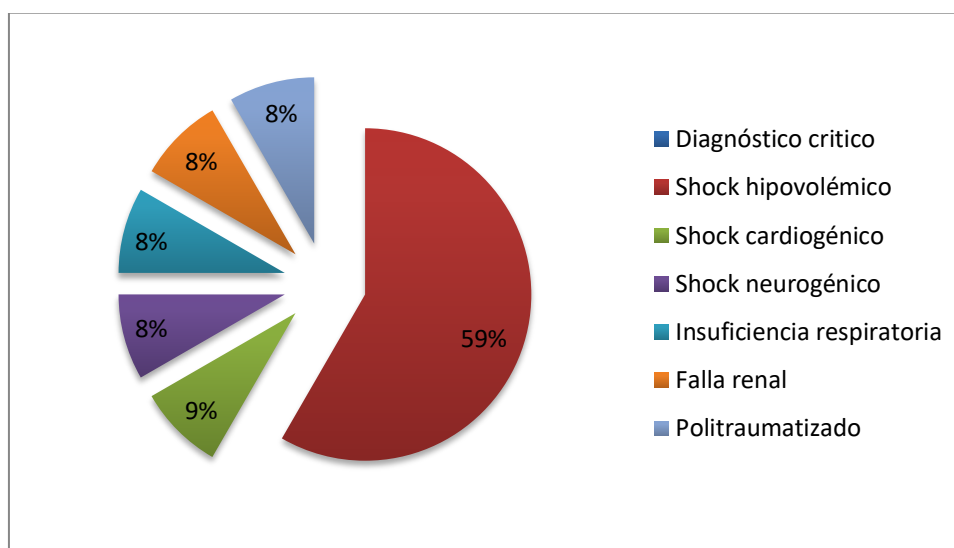


Gráfico 6. Representación en porcentaje del diagnóstico crítico de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo.

2.5.1.5 Reacciones Adversas por Sistemas

Al analizar la aparición de reacciones adversas por sistemas, se halló que el sistema más afectado fue el hematológico con un total de 9 reacciones adversas, seguido por el cardiovascular con 3 reacciones adversas. En la Tabla 6 se aprecia el tipo de sistema afectado y el número de reacciones adversas que se presentaron en este.

Tabla 4. Reacciones Adversas por Sistemas.

Sistema Afectado	Número de Reacciones Adversas por Quimioterapia
Hematológico	9
Cardiovascular	3

Neurológico	0
Metabólico	0
Hepático	0
Gastrointestinal	1
Renal	1
Dermatológico	1

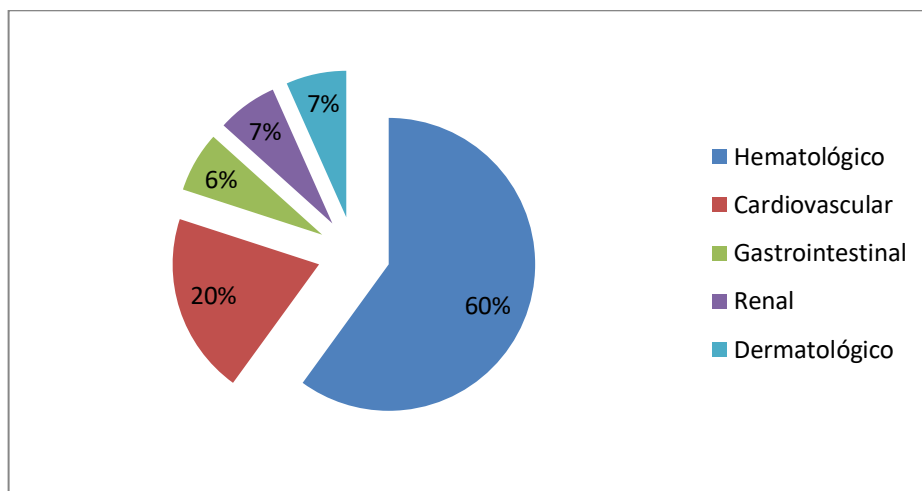


Gráfico 7. Representación en porcentaje de la afectación por sistemas por Reacciones Adversas a Quimioterapia.

2.5.2 Identificación de Reacciones Adversas

Se observó que nueve de los doce pacientes del estudio presentaron reacciones adversas a medicamentos (RAM) tras la administración de Quimioterapia en la Unidad de Cuidado Intensivo. El total de las RAM presentadas en los nueve pacientes fue de 15 RAM, en las que se encontró un máximo de 4 RAM presentadas en un solo paciente. Adicionalmente se encontró que las RAM más común fue la anemia (3 casos), neutropenia (3 casos) y la trombocitopenia (2 casos). Tras aplicar el algoritmo de Naranjo se halló que de las 15 RAM presentadas 6 fueron de causalidad posible y 9 de causalidad probable, representado como el 40% y 60% respectivamente, ver Gráfico 8. En la Tabla 5 a la Tabla 9 se aprecia el tipo de RAM según el sistema afectado y el tipo de causalidad tras aplicar el algoritmo de Naranjo.

Tabla 5. Reacciones Hematológicas y puntuación de Naranjo.

Reacciones Hematológicas					
Puntuación de Naranjo					
Reacciones Hematológicas	0: dudosa	1: posible	2: probable	3: definida	TOTAL
Anemia		1	2		3
Neutropenia		3			3
Trombocitopenia			2		2
Leucopenia			1		1
TOTAL		4	5		9

Tabla 6. Reacciones Cardiovasculares y Puntuación de Naranjo.

Reacciones Cardiovasculares					
Puntuación de Naranjo					
Reacciones Cardiovasculares	0: dudosa	1: posible	2: probable	3: definida	TOTAL
Taquicardia		1	1		2
Bradicardia			1		1
TOTAL		1	2		3

Tabla 7. Reacciones Gastrointestinales y Puntuación de Naranjo.

Reacciones Gastrointestinales					
Puntuación de Naranjo					
Reacciones Cardiovasculares	0: dudosa	1: posible	2: probable	3: definida	TOTAL
Náuseas			1		1
TOTAL			1		1

Tabla 8. Reacciones Renales y Puntuación de Naranjo.

Reacciones Renales					
Puntuación de Naranjo					
Reacciones Renales	0: dudosa	1: posible	2: probable	3: definida	TOTAL
Aumento de Creatinina		1			1
TOTAL		1			1

Tabla 9. Reacciones Dermatológicas y Puntuación de Naranjo.

Reacciones Dermatológicas					
Puntuación de Naranjo					
Reacciones Dermatológicas	0: dudosa	1: posible	2: probable	3: definida	TOTAL
Eritema			1		1
TOTAL			1		1

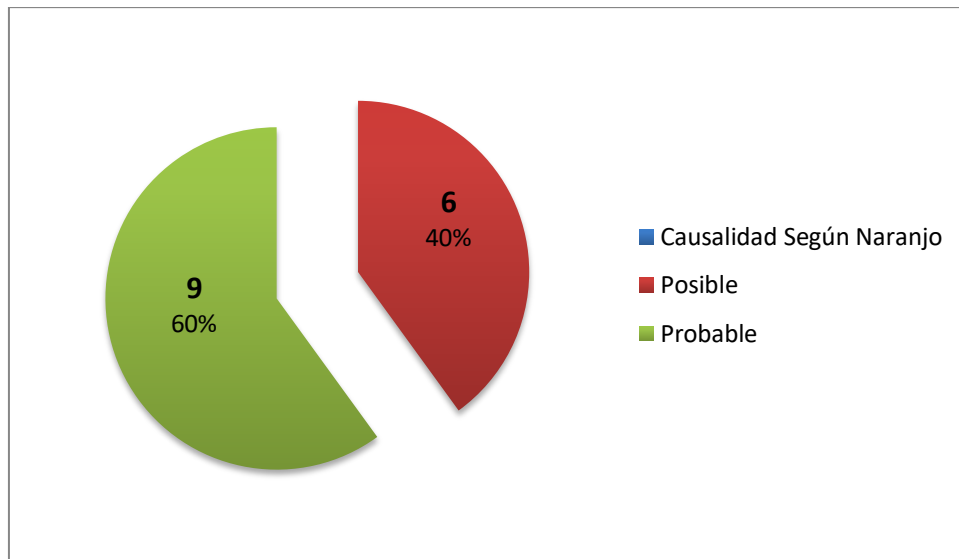


Gráfico 8. Causalidad Según Algoritmo de Naranjo.

Se realizó la clasificación de severidad CTCAE a las 15 RAM presentadas en los 9 pacientes y se halló que 1 de ellas era Incapacitante (pone en peligro la vida del

paciente), 6 de severas, 7 no severas y 1 no se pudo clasificar según la severidad del CTCAE, ver Tabla 10.

Tabla 10. Clasificación de severidad según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) para cada reacción adversa.

#	Reacción Adversa	Magnitud según CTCAE	Severidad según CTCAE
1	Anemia	Hemoglobina desde 6.5 g/dL hasta 8.0 g/dL	Severo
2	Anemia	Hemoglobina desde 8.0 g/dL hasta 10.0 g/dL	Moderado
3	Anemia	Hemoglobina desde 6.5 g/dL hasta 8.0 g/dL	Severo
4	Aumento de creatinina	N/A	Sin clasificación
5	Bradicardia	Necesidad de tratamiento médico no urgente	Moderado
6	Eritema	Erupción (máculas, pápulas o vesículas) grave y generalizada, con descamación que abarca más del 50% de la superficie corporal	Severo
7	Leucopenia	Leucocitos desde 1000/mm ³ hasta 2000/mm ³	Severo
8	Náuseas	Hiporexia sin alteraciones del hábito alimentario	Efecto adverso prevenible
9	Neutropenia	Neutrofilos desde 1000/mm ³ hasta 1500/m ³	Moderado
10	Neutropenia	Neutrofilos desde 500/mm ³ hasta 1000/mm ³	Severo
11	Neutropenia	Neutrofilos desde 500/mm ³ hasta	Severo

		1000/mm ³	
12	Taquicardia	Necesidad de tratamiento médico no urgente	Moderado
13	Taquicardia	Necesidad de tratamiento médico no urgente	Moderado
14	Trombocitopenia	Plaquetas inferior a 25000/mm ³	Incapacitante, pone en peligro la vida
15	Trombocitopenia	Plaquetas desde 50000/mm ³ hasta 75000/mm ³	Moderado

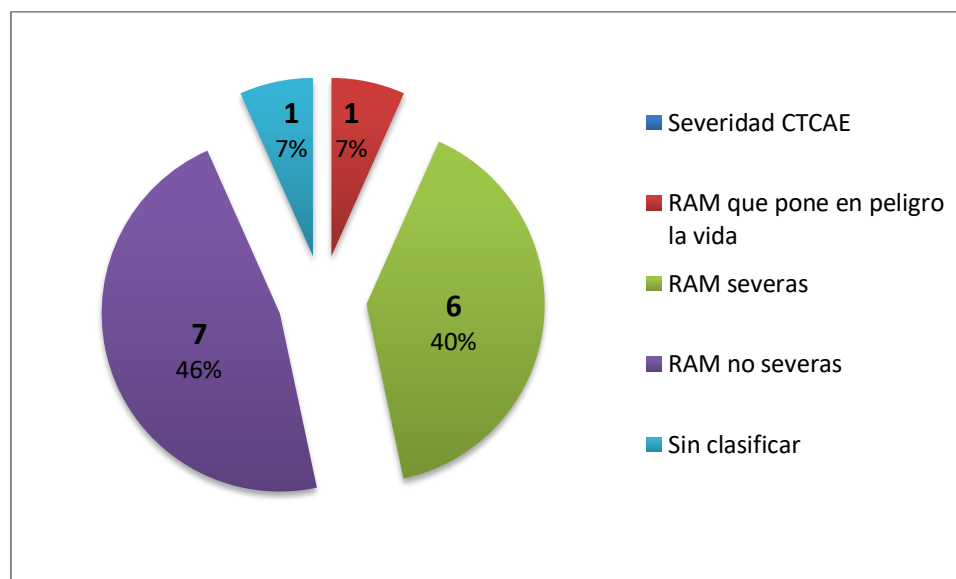


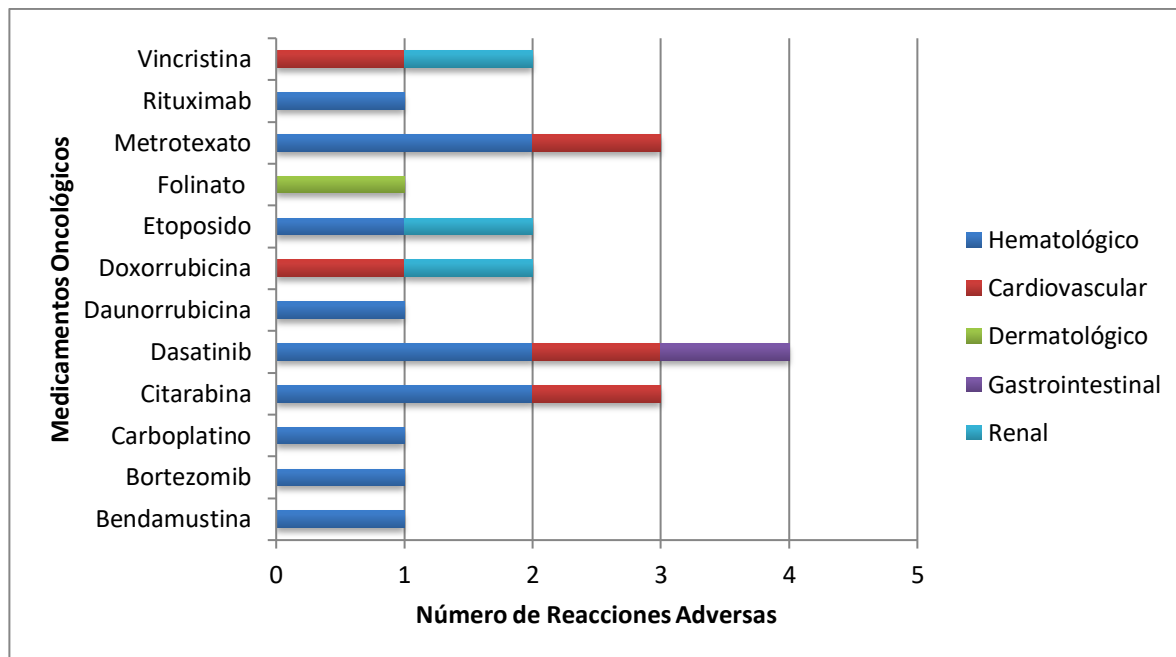
Gráfico 9. Número de RAM clasificadas según severidad CTCAE.

2.5.3 Medicamentos Oncológicos implicados en la aparición de RAM

En la Tabla 13 se aprecian los medicamentos oncológicos implicados en la aparición de reacciones adversas en la población de estudio. El total de los medicamentos fue de 12, de los cuales se encontró que el Dasatinib produjo un total de 4 reacciones adversas en un solo paciente, seguido por el Metrotexato con 3 reacciones adversas y la Citarabina con un total de 3 reacciones adversas presentadas. En segundo lugar, nos encontramos con Vincristina, Etoposido y

Doxorrubicina implicados en la aparición de 2 reacciones adversas cada uno. El restante de medicamentos produjo 1 reacción adversa.

Tabla 11. Medicamentos oncológicos implicados en la aparición de Reacciones Adversas.



– **Interacciones medicamentosas**

Las interacciones entre medicamentos halladas en el estudio se encuentran reportadas en la base de datos Drugs.com.

Tabla 12. Interacciones medicamentosas halladas.

Interacción	Significancia	Mecanismo
Posaconazol - Dasatinib	Mayor	Incrementa las concentraciones plasmáticas y efectos farmacológicos del Dasatinib tras la inhibición de CYP450 3A4 por el posaconazol.
Omeprazol – Metotrexato (MTX)	Mayor	Incremento de las concentraciones séricas de MTX y potenciación de su metabolito activo 7-hidroximetotrexato. Debido a la inhibición de la bomba de protones de la secreción tubular activa de MTX y 7-hidroxi vía renal por la bomba H ⁺ /K ⁺ ATPasa.
Acetaminofén –	Moderada	Coadministración con otros agentes conocidos

Metotrexato (MTX)		inductores de hepatotoxicidad puede potenciar el riesgo de daño hepático.
Fluconazol - Etoposido	Moderada	El fluconazol eleva los niveles sanguíneos del etoposido al disminuir su eliminación tras inhibir la isoenzima CYP450 3A4 .
Omeprazol - Carboplatino	Moderada	Causan una afección llamada hipomagnesemia o magnesio bajo en sangre. Los dos son inhibidores de la bomba de protones.
Posaconazol - Daunorrubicina	Moderada	La inhibición de la P-glicoproteína por el posaconazol eleva los niveles plasmáticos de la Daunorrubicina, pues este es sustrato de los transportadores de salida conocidos como ABCB1 o MDR1.
Posaconazol - Vincristina	Moderada	Incrementa las concentraciones plasmáticas y efectos farmacológicos tras la inhibición de CYP450 3A4 por el posaconazol.
Halopurinol - Bendamustina	Moderada	Incremento del riesgo de reacciones severas de la piel.
Omeprazol - Bendamustina	Moderada	Disminución de las concentraciones plasmáticas de bendamustina e incremento de las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos activos por inducción de la enzima CYP450 1A2.

2.5.4 Cálculo de Incidencia

Se obtuvo un valor de incidencia del 75%, ver Ecuación 2. Este valor se calculó como una proporción tomando como numerador la cantidad de pacientes que presentaron Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por Quimioterapia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) los cuales fueron 9 y el total de la población de estudio la cual fue 12 pacientes que recibieron Quimioterapia en UCI.

$$\begin{aligned}
 \text{Incidencia} &= \frac{9 \text{ pacientes presentaron RAM por Quimioterapia estando en UCI}}{12 \text{ pacientes recibieron Quimioterapia estando en UCI}} \\
 &\times 100\% = 75\%
 \end{aligned}$$

(2)

2.6 DISCUSIÓN

La información reportada en la literatura concuerda con los datos obtenidos en cuanto a que el cáncer se presenta en mayor frecuencia en la población geriátrica y es considerado como “enfermedad del viejo” (García, Franco, & Arrebola, n.d.) atribuido a factores como: mayores exposiciones a numerosos cancerígenos y la susceptibilidad de células envejecidas a estos, lo que provoca diferentes cambios a nivel molecular que se asocian con la activación de oncogenes (Asulay et al., n.d.). Al observar el Gráfico 1, se aprecia que el 59% de la población del estudio tenía una edad entre los 62 años a los 94 años de edad.

En cuanto a la edad como factor asociado a la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM), se encuentra que existe una relación entre estos (Mauricio Ocampo et al., 2008). Esta se asocia con cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos en el paciente, que se traducen en alteraciones del metabolismo de los fármacos y del efecto el primer paso, que eleva la aparición de reacciones adversas.

Sin embargo, la edad no es la causa principal para presentar reacciones adversas a medicamentos oncológicos. Los adultos mayores pueden padecer enfermedades subyacentes a su enfermedad de base (cáncer), conocidas como comorbilidades, que conllevan a que se utilicen diferentes medicamentos para tratarlas. El 58% de los pacientes de la población de estudio, ver Gráfico 3, tenía al menos 1 comorbilidad. En adición, la polimedicación juega un papel importante en la aparición de RAM pues es probable de que existan interacciones medicamentosas que contribuyan a la aparición de RAM. En un estudio, reportaron que el 35% de los pacientes ancianos polimedcados, desarrollan alguna reacción adversa (Edison, Tejedor, Andres, & Ardila, n.d.). El promedio de medicamentos administrados a los pacientes del estudio fue de 8 medicamentos diarios, clasificándolos como pacientes polimedcados.

Es importante mencionar que, la edad no es un limitante para que un paciente reciba quimioterapia. Se debe evaluar el estado de salud global del paciente para determinar el tipo de tratamiento y las dosis que reciba (American Society of Clinical Oncology, n.d.), haciendo los respectivos ajustes de dosis y haciendo una conciliación medicamentosa para determinar si existen posibles interacciones entre medicamentos, que puedan exacerbar las reacciones adversas de los medicamentos oncológicos.

Cabe resaltar que, aunque la mayoría de interacciones medicamentosas halladas fueron de significancia moderada se debe prestar igual atención que, a las de significancia mayor, puesto que se encontró que en la mayoría de las interacciones estaba presente el uso de posaconazol junto con algún medicamento oncológico. Este inhibe ciertas enzimas que participan en la eliminación o excreción del fármaco, haciendo que los niveles plasmáticos del

medicamento oncológico se eleve, ver Tabla 12, contribuyendo a que las reacciones adversas de estos se vean potenciadas. Para establecer el tipo de interacción se indago en la base de datos Drugs.com.

En cuanto a la afectación a los sistemas fisiológicos por las RAM, los resultados obtenidos corroboran la información reportada en la literatura en donde se menciona que “las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente las que se multiplican rápidamente, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor” (Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología, n.d.). Como se puede apreciar en la Tabla 4 se reportan afectaciones a nivel hematológico, dermatológico y gastrointestinal. Aunque cabe mencionar que el sistema hematológico presento más reacciones adversas a diferencia de los otros. También al observar la Tabla 4, se aprecia que se presentaron reacciones adversas a medicamentos oncológicos a nivel cardiaco y renal. La afectación de cada sistema esta mediada en cierta forma por el tipo de medicamento que se administre al paciente, ya que algunos medicamentos de Quimioterapia pueden dañar las células del corazón, los riñones, la vejiga, los pulmones y el sistema nervioso (American Cancer Society, n.d.).

En relación a lo mencionado anteriormente, se identificó que la anemia (3 casos) , la neutropenia (3 casos) y la trombocitopenia (2 casos) fueron las reacciones adversas más comunes presentadas en los pacientes que recibieron Quimioterapia, ver Tabla 12. Se reporta en la literatura, que la agresión a la médula ósea por la quimioterapia se expresa mediante una disminución de las células sanguíneas circulantes, y la severidad de cada reacción adversa varía en relación al tipo y a la dosis administrada, de medicamentos oncológicos. Este tipo de reacciones son esperadas tras un tratamiento con Quimioterapia (Sociedad Española de Oncología., SPARC (Organization), Planas, Marruecos, & Viñolas, 2005). Por otro lado, la neutropenia febril es otra reacción adversa que se presenta frecuentemente, que puede ser letal para el paciente; por lo que el uso de antibióticos se torna fundamental para la profilaxis (De Farmacia et al., 2016).

Indagando en la base de datos Drugs.com se corroboro que el Dasatinib, utilizado como terapia dirigida contra la leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a terapias anteriores y leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+) con resistencia o intolerancia a terapias anteriores (Chemocare, n.d.), produce a nivel hematológico un descenso en las células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos), a nivel gastrointestinal las náuseas se encuentran entre las reacciones adversas más frecuentes (18 a 24%) y a nivel cardiovascular la taquicardia es una reacción adversa frecuente (1% a 10%). Por otro lado, en cuanto al Metotrexato, clasificado como antimetabolito, se corroboro que produce a nivel hematológico un descenso de las células sanguíneas (glóbulos rojos y blancos) y las reacciones adversas a nivel cardiovascular se

presentan pero no son muy frecuentes. Por último, en cuanto a la Citarabina, clasificado como antimetabolito, produce reacciones adversas a nivel hematológico evidenciadas en un recuento bajo de células sanguíneas (glóbulos blancos y rojos) y en cuanto a las reacciones adversas a nivel cardiovascular son poco frecuentes, entre estas se encuentra la arritmia, dolor en el pecho, pericarditis y miocardiopatía.

En cuanto a la clasificación de severidad CTCAE, no se pudo clasificar la severidad de la reacción adversa presentada a nivel del sistema renal (aumento de creatinina), pues dentro del CTCAE no se reporta este tipo de reacción. Para este tipo de reacción adversa, se deberá emplear otro tipo de clasificación de severidad que no sea la del CTCAE, como la de la OMS.

Por último, el objetivo principal del estudio era determinar la incidencia de reacciones adversas asociados a la administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en Cuidado Intensivo se obtuvo un valor del 75% lo que indica que los pacientes hospitalizados en la UCI tienen una alta probabilidad de experimentar reacciones adversas asociadas a la administración de Quimioterapia.

Se buscó información reportada sobre incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en Cuidado Intensivo en Colombia o a nivel global, pero no se encontraron datos reportados. Por lo que, el aporte de esta investigación contribuye a ese vacío bibliográfico. Adicionalmente, este valor muestra la significancia de detectar las reacciones adversas asociadas a la administración de Quimioterapia en este tipo de pacientes pues el resultado de incidencia fue alto. Con estos datos obtenidos se espere que a un futuro cercano se establezcan estrategias que contribuyan a la seguridad clínica del paciente y del medicamento con el fin de prevenir este tipo de reacciones adversas indeseables en el paciente.

2.7 CONCLUSIONES

1. Se estableció la causalidad de las reacciones adversas por medicamentos oncológicos mediante el Algoritmo de Naranjo, encontrándose 9 de causalidad probable y 6 de causalidad posible, indicando una alta causalidad probable de reacciones adversas por parte de estos medicamentos
2. Se encontró que el sistema más afectado fue el hematológico con un total de 9 reacciones adversas por Quimioterapia, en concordancia con lo reportado en la literatura.
3. Se clasificaron las reacciones adversas según la escala de severidad del CTCAE, encontrándose 1 incapacitante, que pone en riesgo la vida del paciente; 6 severas, 6 no severas y 1 sin clasificación.
4. Se obtuvo un valor de incidencia del 75% indicando una alta probabilidad de aparición de reacciones adversas por medicamentos oncológicos en pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo.
5. El Dasatinib fue medicamento oncológico que produjo más reacciones adversas con un total de 4, seguido por el Metotrexato y la Citarabina con un total 3 reacciones adversas cada uno.

2.8 LIMITACIONES

1. La clasificación del CTCAE no pudo ser utilizado en la clasificación de severidad de la reacción adversa de origen renal, aumento de creatinina, pues no se encontraba reportada dentro de las reacciones adversas a nivel del sistema real.
2. Falta de notificación de paraclínicos necesarios para poder realizar un adecuado seguimiento de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo.
3. Falta de un espacio definido de trabajo en las instalaciones de la Fundación Valle del Lili y adicionalmente, no se contaba con los suficientes equipos (Computadores) para poder hacer el seguimiento a los pacientes. Esto conlleva a una pérdida de tiempo y que en algunas ocasiones no se pudiera llevar el seguimiento de los pacientes, pues solo los computadores de esta Fundación cuentan con la autorización de ingreso a la historia clínica SAP.
4. Tamaño de muestra muy pequeño por lo que estudio se queda corto en cuanto a más posibles conclusiones y más posibles hallazgos de reacciones adversas y la posible correlación con ciertas variables clínicas que promuevan su aparición tras la administración de Quimioterapia.

2.1 RECOMENDACIONES

1. Reportar valores de función hepática y renal, bilirrubina y creatinina, al ingreso del paciente a la Unidad de Cuidado Intensivo para realizar un correcto cálculo del Score SOFA utilizado como indicador de pronóstico en pacientes ingresados a la UCI.
2. Reportar laboratorios periódicos de pruebas hematológicas con el fin de monitorizar adecuadamente la evolución del paciente tras la administración de medicamentos oncológicos u otro tipo de medicamento, que puedan afectar la composición hematológica.
3. Establecer estrategias en las que se busque prevenir las reacciones adversas asociadas al uso de Quimioterapia en este tipo de pacientes, con el fin de contribuir a una mejor calidad de vida del paciente, a la seguridad del medicamento y del área de atención clínica.

2.2 REFERENCIAS

- Ahumada, M. (n.d.). Reacciones Adversas a Quimioterapia. Retrieved from http://www.basesmedicina.cl/oncologia/114_reacciones_adversas/11_4_reacciones.pdf
- American Cancer Society. (n.d.). Cómo la quimioterapia es usada para tratar el cáncer. Retrieved May 10, 2017, from <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
- American society of clinical oncology. (n.d.). Qué es la quimioterapia | Cancer.Net. Retrieved May 10, 2017, from <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/quimioterapia/qué-es-la-quimioterapia>
- American Society of Clinical Oncology. (n.d.). Cáncer en adultos mayores. Retrieved from https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_in_older_adults_esp.pdf
- Asulay, M. B., -Kart, A. M., -Napoli, M. N., Aróstegui, S. M., & -Valsecia, M. E. (n.d.). Estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en un Servicio de Emergencia Hospitalario de la Ciudad de Resistencia – Chaco. Retrieved from <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/com2005/3-Medicina/M-078.pdf>
- Cano, A., Díaz, A., Fernández, E., & García, C. (n.d.). Quimioterapia: Guía para pacientes.
- Chemocare. (n.d.). Dasatinib - Chemocare. Retrieved November 15, 2017, from <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/dasatinib.aspx>
- Chopra, D., Rehan, H. S., Sharma, V., & Mishra, R. (2016). Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*:

Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology, 37(1), 42–6. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.177015>

- De Farmacia, E. A. P., Bioquímica, Y., César, A., Ludeña, M., Asesor, L., Rosario, M., & Quispe, C. (2016). Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Retrieved from http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/5022/1/Ludeña_llc.pdf
- Distinguidas, C. G., & Farmacología, S. (n.d.). Criterios de Terminología de Eventos Adversos Introducción a la Terminología de Eventos Adversos. Retrieved from http://www.siicsalud.com/pdf/gd_eventos_adversos_1.1_72114.pdf
- Edison, J., Tejedor, G., Andres, C., & Ardila, M. (n.d.). REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS DE EDAD CON MONOTERAPIA O POLITERAPIA PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL HOSPITAL DE II NIVEL DE BOSA DE BOGOTÁ D.C ENTRE AGOSTO Y NOVIEMBRE DEL AÑO 2015. Retrieved from [http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/463/1/TRABAJO DE GRADO VERSIÓN FINAL.pdf](http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/463/1/TRABAJO_DE_GRADO_VERSION_FINAL.pdf)
- Farmacéutica, M. (2008). RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA REGLA. Retrieved from http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf
- Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología. (n.d.). EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA. Retrieved from https://www.fundacioneco.es/wp-content/uploads/2014/04/3.Toxicidad_de_Quimioterapia.pdf
- García, J., Franco, G., & Arrebola, J. (n.d.). El cáncer en la tercera edad. Retrieved October 24, 2017, from http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol11_1_95/onc14195.htm
- Instituto Nacional del Cáncer. (n.d.). Tipos de tratamiento del cáncer: Quimioterapia - National Cancer Institute. Retrieved May 10, 2017, from <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- Kane-Gill, S. L., Jacobi, J., & Rothschild, J. M. (2010). Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Critical Care Medicine*, 38(6 Suppl), S83-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181dd8364>

- Kaur, K., Sood, M., Bhagat, S., Singh, T., Jain, M., & Arora, D. (2015). Spontaneous adverse drug reaction monitoring in oncology : Our experience, *52*(3), 2–6. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.176713>
- Lluís, I. G., Artigas, N. G., & Marzo-Castillejo, M. (2015). Efectos adversos de la quimioterapia, las terapias dirigidas contra el cáncer y la hormonoterapia: ¿qué debe saber el médico de familia? *FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, *22*(9), 482–493. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2015.03.027>
- María, □, González-Méndez, I., & López-Rodríguez, L. (2017). Safety and quality in critical patient care. *Enferm Clin.M.I. González-Méndez*, *27*27(2). <https://doi.org/10.1016/j.enfcl.2017.02.001>
- Mauricio Ocampo, J., Arnoby Chacón, J., Fernando Gómez, J., Lucía Curcio, C., Ocup, T., & Javier Tamayo, F. (2008). Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias*. *Colombia Médica*, *39*(2). Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n2/v39n2a2.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (n.d.). Guía Técnica “Buenas Prácticas Para La Seguridad del Paciente En La Atención En Salud” Retrieved from <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/reducir-riesgo-atencion-del-paciente-critico.pdf>
- OMS 2003. (n.d.). Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: Anexo 5.3 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM. Retrieved May 28, 2017, from <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html>
- OMS 2004. (n.d.). Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones. Retrieved May 11, 2017, from <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>
- OMS 2017. (n.d.). Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos. Retrieved April 26, 2017, from <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html#Js8121s.7.4>
- Rothschild, J. M., Landrigan, C. P., Cronin, J. W., Kaushal, R., Lockley, S. W., Burdick, E., ... Bates, D. W. (n.d.). The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care*. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000171609.91035.BD>
- S.L., K.-G., J., J., & J.M., R. (2010). Adverse drug events in intensive care units:

Risk factors, impact, and the role of team care. *Critical Care Medicine*, 38(6 SUPPL.), S83–S89. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181dd8364>



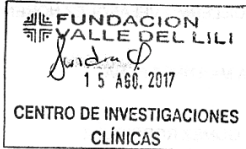
Sociedad Española de Oncología., F., SPARC (Organization), S., Planas, I., Marruecos, J., & Viñolas, N. (2005). *Oncología. Oncología (Barcelona)* (Vol. 28). Ediciones Cutor. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000200009

Visacri, M. B., Souza, C. M. de, Pimentel, R., Barbosa, C. R., Sato, C. M. S., Granja, S., ... Moriel, P. (2014). Pharmacovigilance in oncology: pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(2), 411–422. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000200021>

von Laue, N. C., Schwappach, D. L. B., & Koeck, C. M. (2003). The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 115(12), 407–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12918183>

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación comité de ética Fundación Valle del Lili.

 FUNDACIÓN VALLE DEL LILI <small>Excelencia en Salud al servicio de la comunidad</small>	 Comité de Ética en Investigación Biomédica
CARTA DE APROBACION COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION BIOMEDICA IRB/EC No. 479 - 2017	
Santiago de Cali, 11 Agosto del 2017	
QUIMICO FARMACEÚTICO: JHON JAIRO ECHEVERRY MARTÍNEZ INVESTIGADOR PRINCIPAL FUNDACIÓN VALLE DEL LILI	
<p>El Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 01 Agosto 2017 para aprobación Protocolo FRARAQ "Frecuencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia" Registrado en este Comité con el número 1172</p> <p>Como se registra en el ACTA No. 16 del 11 Agosto de 2017</p> <p>Se realizó evaluación de manera: Regular y Por Consenso</p> <ul style="list-style-type: none">• Protocolo del estudio Versión 1.0 de Julio 2017.• Investigador Principal: Qf. Jhon Jairo Echeverry Martínez.• Co-Investigadores: Dr. Fernando Rosso, Qf. José García Pretelt, Qf. Nicolás Severino, Qf. Rodrigo Veliz, Qf. Luis Gómez, Dr. Juan Diego Vélez, Dr. Joaquín Rosales, Dra. Marcela Arévalo Sánchez.• Estudiante de Química Farmacéutica: Estefanía Yepes González.• 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. <p><u>APROBADO SIN MODIFICACIONES</u></p> <p><u>Acuso de recibido:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Formulario de protocolo No. 1172• Acta del registro del Comité de Evaluación Metodológica # 13 del 11 de Julio del 2017. <p><u>El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI</u></p> <p>Número de miembros del Comité de Ética en Investigación Biomédica: 10</p> <p>Número de miembros para que haya quórum: 6</p> <p>Miembros que participaron en esta aprobación: 7</p>	
<hr/> <small>Fundación Valle del Lili - Avenida Simón Bolívar Cra. 98 No.18-49 - Teléfono: 331 90 90 ext.: 4030 – Cali, Colombia</small>	
<small>¹Página Web: http://comitedeetica.clinicallili.org ²Email: comite.etica.fv@gmail.com</small>	

Dr. LUIS ANGEL BETANCUR FRANCO	Presidente, Representante del área médica, Gerencia Hospitalaria, Docencia Universitaria, Anestesiólogo Cardiovascular Fundación Valle del Lili
Dr. JORGE GUILLERMO VELÁSQUEZ NOREÑA	Vicepresidente, representante del área médica, Cardiólogo intervencionista FVL
Dra. ADRIANA MARTINEZ PEÑA	Representante del área médica, Ginecóloga y Obstetricia Fundación Valle del Lili
Dra. TERESA GOMEZ RODRIGUEZ	Representante del área médica, Pediatra Fundación Valle del Lili.
Dr. YOSETH JESUALDO ARIZA ARAÚJO	Representante de la Comunidad, Médico Cirujano, Docente Universitario, Epidemiólogo
Dr. CAMILO ANDRÉS GARCIA MENDOZA	Representante del área no médica, Abogado, Jefe Oficina Jurídica FVL
Sr. GIOVANI NARANJO	Representante del área no médica, Químico Farmacéutico FVL

La Vigencia de los miembros: 05 Abril del 2017 al 05 Abril del 2019

"Este comité se ciñe a las regulaciones nacionales e internacionales: Resolución 2378, Resolución 8430, Decreto 1543, Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, Reporte Belmont, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Conferencia Internacional de Armonización (ICH), como se encuentra reglamentado en nuestros estatutos".


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,


LUIS ANGEL BETANCUR FRANCO, MD.
Presidente Comité de Ética en Investigación Biomédica
Fundación Valle del Lili

Copia: Archivo
Kelly B.

Anexo 2. Carta de aprobación comité de ética de la Universidad Icesi.

 <p>UNIVERSIDAD ICESI</p>	<p>COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN HUMANA. UNIVERSIDAD ICESI</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Acta de Aprobación N° 129

Proyecto: Frecuencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad 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:

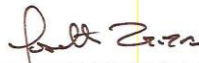
- Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

<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)	
- El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:
- 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
------------------------------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------------------
- Que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
- 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

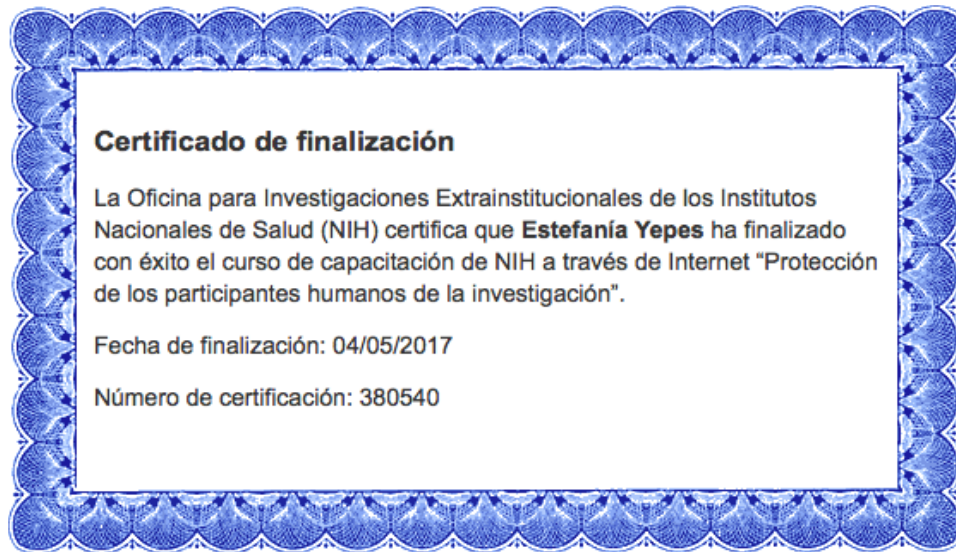
2017

Nombre: **Yoseth Ariza-Araujo**

Teléfono: **5552334 ext. 8140**

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

Anexo 3. Certificado de “Protección de los participantes humanos de la investigación”.



Anexo 4. Estratificación en 5 grados del CTCAE.

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

Anexo 5. Algoritmo de Naranjo.

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a	+2	-1	0

administrar el fármaco?			
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Anexo 6. Variables recolectadas para el estudio.

Tabla 13. 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	N A	NA	NA	Historia
Numero de episodio	Número de registro interno dado por la clínica	N A	NA	NA	Historia
Fecha de ingreso a la FVL	Fecha de ingreso del paciente a la Clínica	N A	NA	NA	Historia
Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados intensivos	N A	NA	NA	Historia
Genero	Característica genotípica al nacimiento	0: hombre 1: mujer	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia
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 1: 17 a 18 2: 18 a 25 3: 25 a 30 4: 30 a 35 5: 35 a 40 6: >40	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Comorbilidades	Número de enfermedades del paciente	0: 2 1: 3 2: 4 a 5 3: > 6	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Cuales comorbilidades	Enfermedades del paciente		Cualitativa	Porcentaje	Historia

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
CHARLSON	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del paciente.	0: -1 a 0 1: >0 a 2 2: > 2	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	Estado de salud críticos o comprometidos altamente del paciente en cada sistema fisiológico	0: Shock hipovolemico 1: Shock Cardiogenico 2: Shock Septico 3: Shock Neurogenico 4: SIRS 5: Sepsis 6: Infección Nosocomial 7: Infección de la comunidad 8: Insuficiencia respiratoria 9: SDRA 10: Hemorragia subaracnoidea	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
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	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Cuales alergias	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
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
SAS	Evalúa el grado de sedación y agitación de un paciente con necesidad de cuidados críticos o está bajo agitación psicomotora		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Ventilación mecánica	Soporte ventilatorio externo	0: VMI	Cualitativa	Porcentaje	Historia clínica

		1:VMNI	nominal	taje	ria
Días ventilación mecánica	Periodo de tiempo en el que el paciente requiere ventilación mecánica	0: 1 día 1: 2-5 días 3: 5-10 días 4: > 11 días	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	Historia clínica
ECMO	Técnica extracorpórea para proporcionar soporte cardíaco y respiratorio a pacientes cuyos pulmones y corazón están gravemente dañados y no pueden desarrollar su función normal.	0:no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Días ECMO	Periodo de tiempo en el que el paciente requiere ECMO	0: 1 día 1: 2-5 días 3: 5-10 días 4: > 11 días	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	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	0: no	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
	lado derecho del corazón y las arterias que van a los pulmones. Esto se hace para vigilar el flujo sanguíneo y la actividad cardíaca.	1:si			
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	Historia clínica
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	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
Diuresis	Eliminación de orina	0: <100 1: 100-200 2: > 200	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Medicamento	Fármaco usado para tratar una enfermedad o síntoma específico		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Vía de administración	Vía por donde se administra el medicamento	0: IV 1: Oral 2: Subcutánea 3: IM	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
Dosis del medicamento	Cantidad administrada del medicamento		Cuantitativa continua	Medidas 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
Hemoglobina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de hemoglobina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterpr
Hematocrito	Examen clínico que permite evaluar el tamaño del hematocrito		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterpr
Leucocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de leucocitos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterpr
Plaquetas	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Plaquetas		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterpr
Eosinofilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Eosinofilos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Recuento absoluto de neutrófilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de neutrófilos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Recuento absoluto de linfocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de linfocitos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Sodio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de sodio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Potasio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de potasio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Calcio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de calcio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Fosforo	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Fosforo		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Bicarbonato	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bicarbonato		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
pH arterial	Examen clínico que permite evaluar el valor de pH de la sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
Creatinina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Creatinina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En
BUN	Examen clínico que permite evaluar los niveles de nitrógeno de urea en sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	En

ALT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de la transaminasa ALT		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
AST	Examen clínico que permite evaluar los niveles de transaminasa AST		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
BT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bilirrubina total		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
BD	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Bilirrubina directa		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Fosfatasa alcalina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de fosfatasa alcalina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Gamaglutiltransferasa	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Gamaglutiltransferasa		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Albumina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de albúmina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
PT	Examen clínico que permite evaluar el tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
PTT	Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
INR	El International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Nivel valle de Vancomicina	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de Vancomicina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Nivel valle de fenitoina	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de fenitoina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Nivel valle de ácido valpróico	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de ácido valpróico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	En
Reacciones hematológicas	Alteraciones de la función hepática	0: anemia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: eosinofilia			
		2: neutropenia			
		3: trombocitopenia			
		4: leucopenia			
		5: leucocitosis			
6: linfopenia					
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 Criteria 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.	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Cardiovasculares	Alteraciones de la función cardiovascular	0: arritmia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia
		1: Prolongación del Qt			
		2: puntas torcidas			
		3: trombocitosis			
		4: bradicardia			
4: taquicardia					

		5: hipotensión 6: hipertensión			clínica
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.	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Hematológicas	Alteración de la función del sistema nervioso central	0: anemia 1: eosinofilia 2: neutropenia 3: trombocitopenia 4: leucopenia 5: leucocitosis 6: linfopenia 1: muerto	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
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.	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.	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: Hipercalemia 7: Hipokalemia 8: Hiperkalemia 9: Hiponatremia 10: Hipernatremia 11: Hiperfosfatemia 12: Hipofosfatemia 13: Hipomagnesemia 14: Disminución del ácido fólico 15: Hipercolesterolemia 16: Hipertregliceridemia 17: Hipertiroidismo 18: Hipotiroidismo 19: Síndrome de	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
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 Criteria 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.	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	Historia Clínica
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 Criteria 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.	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	Historia Clínica
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.	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones Gastrointestinales	Alteraciones del sistema y tracto gastrointestinal	0: Colitis Pseudomembranos 1: Diarrea 2: Clostridium difficile 3: Aumento 4: 5:	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
		4: 5:			
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.	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Reacciones renales	Alteraciones del sistema renal y genitourinario	0: Aumento de Creatinina 1: Hematuria 2: Necrosis tubular aguda	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
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.	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	Historia
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.	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	Historia Clínica

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 Criteria 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.	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
Fecha de egreso UCI	Fecha en la que el paciente egresa de Unidad de Cuidados Intensivos		NA	NA	Historia
Fecha egreso FVL	Fecha en la que el paciente egresa de la Clínica		NA	NA	Historia
Estado del paciente al egreso	Condición en la que se le da egreso al paciente	0: Muerto 1: vivo			Historia