

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

Andrea Parada Tobón

Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales

Departamento de Ciencias Químicas

Programa de Química Farmacéutica

2017

La incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Antimicrobianos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia

Andrea Parada Tobón

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

Tutor: Jhon Jairo Echeverry

Cotutor: José Antonio García P

Universidad Icesi


Facultad de Ciencias Naturales

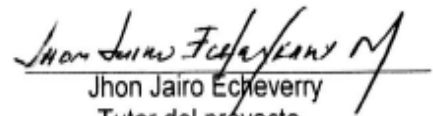
Programa de Química Farmacéutica

2017



Aprobado por:


Elizabeth Parody Rua
Evaluador


Jhon Jairo Echeverry
Tutor del proyecto


José Antonio García
Cotutor del proyecto

Santiago de Cali, 01 Diciembre de 2017

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer sinceramente a la universidad Icesi por haber permitido la realización de este proyecto. También, agradezco a las personas que con su ayuda han colaborado en la ejecución del mismo. Por otro lado, agradezco infinitamente a mis padres y hermano por haberme dado su apoyo incondicional, haber sido mi inspiración y mi fortaleza para culminar satisfactoriamente este proceso de formación profesional, que de alguna manera no ha sido fácil.

Además, quiero agradecerle a mi tutor Jhon Jairo Echeverry y cotutor, el profesor José Antonio García, quienes me permitieron darle un sentido a mi carrera y me dieron la oportunidad de hacer parte de este gran proyecto. Así mismo, quiero agradecer a la Fundación Valle del Lili por haberme brindado la oportunidad de trabajar estos meses con ellos.

Finalmente, quiero agradecerle a una persona muy especial para mí, Steven David, gracias por haber sido esa persona que creyó en mí y nunca dejó que me rindiera, gracias infinitas por ser mi mejor amigo y haber sido parte de este proceso. También, agradezco a todos mis amigos que de alguna manera contribuyeron en mi formación profesional como a Wyner, Lina, Camila y Luis Enrique, gracias por creer en mí. Por último, agradezco a una persona muy especial quien me mostró que los sueños se pueden cumplir no importa las adversidades que se presenten, gracias infinitas a Erick Castro.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	4
Lista de tablas.....	7
Lista de gráficas.....	8
Lista de anexos.....	9
1 RESUMEN DEL PROYECTO.....	10
1.1 ABSTRAC.....	11
1.2 INTRODUCCIÓN.....	12
2 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO.....	14
2.1 Planteamiento y justificación del problema.....	14
2.2 Marco Teórico y estado del arte.....	15
2.3 Objetivos.....	21
2.3.1 Objetivos específicos.....	21
2.4 Metodología propuesta.....	22
2.4.1 Diseño del estudio.....	22
2.4.2 Ámbito del estudio:.....	22
2.4.3 Revisión Bibliográfica:.....	22
2.4.4 Capacitaciones:.....	22
2.4.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	23
2.4.6 Concertación de Variables de estudio:.....	23
2.4.7 Revisión de las historias clínicas sistematizadas:.....	24
2.4.8 Población de estudio:.....	24
2.4.9 Calculo de la muestra:.....	24
2.4.10 Conciliación:.....	24
2.4.11 Clasificación de las RAM.....	24
2.4.12 Elaboración de Base de datos D-Clinic:.....	25
2.4.13 Análisis Estadístico:.....	25
2.5 Resultados.....	26
2.5.1 Datos demográficos de la población de estudio.....	26
2.5.2 Comorbilidades.....	29
2.5.3 Prescripción de medicamentos.....	29

2.5.4	Reacciones adversas a antimicrobianos	30
2.6	Discusión	32
2.7	Conclusiones	36
2.8	Recomendaciones	37
3	Referencias.....	38
4.	Anexos.....	41

Lista de tablas

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos alterados en paciente crítico Tomado de: .	17
Tabla 2. Variables fisiológicas evaluadas en las escalas de severidad APACHE .	18
Tabla 3. puntuación de acuerdo con la edad	19
Tabla 4. Interpretación de la escala APACHE	19
Tabla 4. Clasificación de las RAM de acuerdo con CTCAE.....	25
Tabla 5. Antibióticos más utilizados en UCI.....	30
Tabla 6. Reacciones adversas hematológicas presentadas por la administración de antimicrobianos.....	30
Tabla 7. Reacciones adversas renales presentadas por la administración de antimicrobianos.....	31
Tabla 8. Reacciones adversas evaluadas por el método CTCAE.....	31

Lista de gráficas

Figura 1. Datos demográficos de la población de estudio.	26
Figura 2. Índice de masa corporal de la población.....	27
Figura 3. Diagnóstico crítico de la población de estudio	27
Ilustración 4 . Score para la evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA)	28
Figura 5. Score para la evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica (APACHE).....	28
Figura 6. Comorbilidades de la Población de estudio.	29

Lista de anexos

Anexo 1. Algoritmo de Naranjo	41
Anexo 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	42
Anexo 3. Variables de Estudio	42
Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas.....	52
Anexo 5. Certificado de finalización del curso de capacitación de NIH.....	52
Anexo 6. Carta de aprobación del comité de ética de la Fundación Clínica Valle del Lili.	53
Anexo 7. Carta de aprobación del comité de ética de la Universidad Icesi.....	54

1 RESUMEN DEL PROYECTO

Los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidado intensivo (UCI) son más propensos a presentar reacciones adversas a medicamentos (RAM) debido a la polifarmacia que reciben, pues pueden incluir esquemas de tratamiento con dos o más antimicrobianos aparte de los otros fármacos que se les pueden administrar. La mayoría de estos antimicrobianos tienen un alto riesgo de toxicidad, que puede estar potencializado al administrarse concomitantemente con otros medicamentos. Por esta razón, es de vital importancia monitorizar este tipo de pacientes para reducir las probabilidades de que se presente una RAM.

Sin embargo, actualmente existen pocos estudios en Colombia que evidencien la incidencia con la que pacientes adultos que se encuentran en un estado crítico de una clínica de alta complejidad, tengan una alta probabilidad de presentar una RAM asociada a la administración de antimicrobianos. Por esta razón, se decidió a realizar este estudio para poder describir las características clínicas de estos pacientes que los hacen más propensos a presentar una RAM y así poder clasificarlas con los algoritmos existentes como Naranjo y los criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE)

Para el caso de este estudio, se realizó seguimiento a 32 pacientes que se encontraban en la UCI de una clínica de alta complejidad, de los cuales 28 recibían antimicrobianos dentro de su farmacoterapia y se encontró que el 21 % de la población estudiada presentó una RAM asociada a la administración de antimicrobianos. Además, se determinó que la incidencia de que un paciente presente una eosinofilia es del 10,7% y una trombocitopenia es del 7,4%, que son las RAM hematológicas más comunes que se presentan cuando se administran antimicrobianos. Por otro lado, la incidencia de presentar una RAM renal es del 3,6%.

Palabras Claves: Incidencia, antimicrobianos, RAM, Pacientes en cuidado crítico

1.1 ABSTRAC

Patients in the intensive care unit (ICU) are more likely to develop adverse drug reactions (ADRs) because of the pharmacological therapy they receive, as they may include treatment regimens with two or more antimicrobials. Most of these antimicrobials have a high risk of toxicity, which may be potentiated when given concomitantly with other medicinal products. For this reason, it is vitally important to monitor this type of patient to reduce the likelihood of an ADR.

However, there are currently no studies in Colombia that show the incidence with which adult patients who are in a critical condition of a highly complex clinic have a high probability of presenting an ADR associated with the administration of antimicrobials. For this reason, it was used to perform this study to be able to describe the clinical characteristics of these patients that make them more prone to present a RAM and to be able to classify them with the existing algorithms like Naranjo and CTCAE.

For the case of this study, 32 patients who were in the ICU of a highly complex clinic were monitored, of which 28 received antimicrobials within their pharmacotherapy and 21% of the population studied were found to have an associated ADR administration of antimicrobials. In addition, it was determined that the incidence of a patient presenting with eosinophilia is 10.7% and thrombocytopenia is 7.4%, which are the most common hematological adverse reaction that occur when antimicrobials are administered. On the other hand, the incidence of presenting a renal reaction is 3.6%.

KEYWORDS: Incidence, antimicrobial, adverse reaction, critical care patient

1.2 INTRODUCCIÓN

El uso de cualquier medicamento, además de traer un beneficio para la salud se sabe que pueden producir efectos nocivos que pueden deteriorar ese estado. Esto se le conoce como una reacción adversa al medicamento (RAM), la cual aparece como respuesta a la administración de cualquier medicamento que puede ser nociva y no intencionada. Generalmente, estas respuestas se relacionan con la dosis que se aplica del medicamento para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades.

Por otro lado, algunas de estas RAM son detectadas durante los ensayos clínicos del medicamento. Sin embargo, hay otras que aparecen cuando ya el fármaco se está comercializando. Además, es importante tener en cuenta que, estos estudios clínicos no involucran a poblaciones especiales como pacientes que se encuentren en un estado crítico sino, que generalmente se realizan con pacientes sanos. Por esta razón, estas poblaciones especiales son más propensas y vulnerables a presentar una RAM, puesto que, primero son pacientes que se encuentran polimedicados, lo cual hace que tengan un mayor riesgo de presentar interacciones medicamentosas. Y segundo se ha evidenciado que estas personas tienen los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicas alterados debido a su condición de salud. Por eso, es de suma importancia identificarlas para posteriormente prevenirlas.

Además, hay que tener en cuenta los diferentes medicamentos que son utilizados para estas poblaciones, que se encuentran en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Por ejemplo, uno de los medicamentos más utilizados en UCI son los antimicrobianos con fines farmacoterapéuticos y profilácticos. Esto se debe a que estos pacientes ingresan en muchas ocasiones debido a traumas o enfermedades crónicas (Gutiérrez, 2010). Los efectos farmacológicos de estos medicamentos deben ser monitorizados, debido a que si se administran incorrectamente pueden llegar a desencadenar una serie de complicaciones en el estado de salud de los pacientes y más si están en un estado crítico.

Por el contrario, las infecciones que en su gran mayoría son tratadas con medicamentos antimicrobianos, representan un problema común en los pacientes que se encuentran en cuidado crítico y se asocia a una morbilidad, mortalidad y costos considerables. Las infecciones y las sepsis son las principales causas de muerte en una unidad de cuidados intensivos no cardíaca, con tasas de mortalidad que alcanzan el 60% y representan aproximadamente el 40% de los gastos totales de la UCI. Por otro lado, la selección de antibióticos para estos pacientes es un desafío continuo, puesto que se debe tener en cuenta diferentes factores como el paciente mismo, factores microbianos y farmacológicos. En cuanto a este último, no

sólo las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, sino también los eventos adversos de medicamentos y las interacciones medicamentosas deberían ser tomados en cuenta (Pereira, 2013)

Por lo mencionado anteriormente, Los pacientes en estado crítico son más vulnerables a desarrollar EAF debido a su fisiopatología y la complejidad en su cuidado clínico, los cuales aumentan la probabilidad de que la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico tenga resultados inesperados o nocivos para la evolución de los pacientes (Rothschild, 2005). Además, estos pacientes cuando ingresan a la UCI en muchas ocasiones se encuentran polimedificados, es decir, que reciben de cinco a más medicamentos, aumentando la probabilidad de que se desarrolle problemas relacionadas con medicamentos (Parody Rúa, 2005).

Por esta razón, la finalidad de este proyecto fue determinar la incidencia de reacciones adversas asociados a la administración de antimicrobianos en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili. Para llevar a cabo este estudio, se evaluaron pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó un estudio observacional que permitió caracterizar e identificar las diferentes RAM producidas por la administración de antimicrobianos, mediante escalas de clasificación como Naranjo y el CTCAE.

2 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

2.1 Planteamiento y justificación del problema

El uso de cualquier medicamento, entre ellos los antimicrobianos, implica un riesgo nocivo para la salud del paciente. Para el año 2006, se reportó que los eventos adversos asociados a la administración de medicamentos eran la sexta causa de muerte en Estados Unidos, por encima de la diabetes, la influenza, la neumonía la enfermedad renal y el Alzheimer. Además, la mortalidad por eventos adversos asociados a error contribuyó a 32.591 muertes por año y recientemente se reportó que los eventos adversos son la primera causa de morbimortalidad en países en vía de desarrollo (Gaviria, 2015).

Por otro lado, uno de los principales riesgos del uso de medicamentos son las RAM, que habitualmente son de características, intensidades, frecuencias y factores de riesgo conocidas (Wolff, 2002). Por esta razón, es de suma importancia tener extremo cuidado con la administración de medicamentos como los antimicrobianos, ya que en muchas ocasiones las RAM pueden ser prevenidas y si se presentan pueden ser tratados a tiempo, pero en muchos casos pueden ser imprevisibles que pueden empeorar el estado de salud del paciente e incluso causarles la muerte.

De acuerdo con lo anterior, para un paciente que se encuentra en una unidad de cuidado intensivo en el que su estado de salud de por si es crítico, se debe tener una mayor precaución al momento de administrar ciertos medicamentos entre ellos los antimicrobianos. Estos pacientes tienen ciertos factores clínicos que los predisponen a presentar interacciones entre medicamentos por estar polimedicados y como consecuencia generar un evento adverso. Además, cabe aclarar que estos pacientes tienen los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos alterados lo cual no permite la administración de medicamentos de acuerdo con las dosis reportadas en estudios clínicos previos que se realizan en pacientes sanos (Escobar, 2012). Por lo tanto, estos pacientes requieren de un ajuste de dosis y de frecuencia para evitar la aparición de eventos adversos.

Por esta razón, para una clínica de alta complejidad como es la Fundación Valle del Lili en donde se utiliza con gran frecuencia medicamentos antimicrobianos, por lo cual el conocimiento sobre la incidencia de las RAM es de interés para el clínico para minimizar el riesgo asociado a los fármacos. La morbimortalidad asociada a eventos adversos asociadas por el uso de fármacos (EAF) es 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 Farmacovigilancia, intentado dar respuesta a la necesidad de generar conocimiento respecto a la detección, identificación y

prevención de las RAM. Sin embargo, en el área de cuidados intensivos existe un desconocimiento respecto a los perfiles de seguridad de los medicamentos, debido a que la información aportada de los estudios clínicos fase II y fase III no incluye a pacientes críticos, es por ello que el desarrollo de investigación en esta área podría ayudar a prevenir este tipo de complicaciones, que no solo pueden ser fatales, sino también un problema de salud pública por sus costos asociados.

2.2 Marco Teórico y estado del arte

A lo largo del tiempo el número de sustancias farmacoterapéuticas, con mecanismos de acción nuevos o conocidos han aumentado constantemente y así mismo sus reacciones y eventos adversos asociados a su administración. Por eso, es necesario identificarlas y definir las, ya que es de gran relevancia al momento de emplear un tratamiento pertinente y oportuno al paciente con el fin de evitar su aparición, puesto que pueden empeorar el estado de salud del paciente (Herrera, 2012).

2.2.1 Definición de Eventos Adversos a Fármacos

Los EAF son manifestaciones fisiológicas que ocurren como consecuencia del uso inapropiado de medicamentos o fallo terapéutica de los mismos (farmacovigilancia, 2008). También, se pueden presentar por la interacción entre fármacos, que se define como “la administración de dos o más fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares, con posibilidad de desencadenar eventos adversos (EA) posibles” (PLAZA, 2010).

2.2.2 Definición de Reacciones Adversas a Medicamentos:

Las RAM se definen como cualquier evento perjudicial e indeseado que se encuentra relacionado con la administración de cualquier medicamento, y que pueden poner en peligro la vida del paciente (Herrera, 2012). Un ejemplo de estos eventos puede incluir: arritmias, hepatotoxicidad, insuficiencia renal aguda y acidosis láctica inducida por la terapia antirretroviral. Además, durante la segunda mitad del siglo XX, entre el 6% y el 7% de los pacientes hospitalizados experimentaron una reacción adversa grave a los medicamentos. Aproximadamente el 5% de las reacciones graves de pacientes hospitalizados fueron fatales, haciendo que las reacciones adversas a los medicamentos relacionados con el hospital sean responsables de aproximadamente 100.000 muertes en los Estados Unidos anualmente (Granowitz, 2008).

2.2.3 Clasificación de las reacciones adversas:

Para poder identificar las RAM y posteriormente poderlas tratar, se ha optado por clasificarlas con base en criterios tales como: mecanismo de producción, gravedad

y relación de causalidad. En cuanto al mecanismo por el cual se produce la reacción adversa se pueden clasificar en los siguientes tipos (Dader, 2007)

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

En cuanto a su relación de causalidad, se clasifican como definida (probada), probable y posible o dudosa, lo cual se determina en los casos individuales con base en el puntaje alcanzado con la aplicación de algunas de las escalas diseñadas para ello, de las que existen cerca de treinta versiones con diferentes grados de complejidad (Dader, 2007)

2.2.4 Principales problemas de salud asociados a una Reacción adversa a medicamentos:

Las reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos incluyen alergias, toxicidades y efectos secundarios. Una alergia es una reacción de hipersensibilidad a un medicamento. Muchas de ellas están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), el cual es un anticuerpo presente en la sangre y que indica la presencia de una alergia a algún medicamento justamente después de su administración. Un ejemplo de una reacción de hipersensibilidad tipo 1 son las urticarias, la anafilaxia, broncoespasmos y angioedema. Por otra parte, las reacciones que no están mediadas por IgE se encuentran: la anemia hemolítica, trombocitopenia, nefritis intersticial aguda, enfermedad del suero, vasculitis, entre otras. La toxicidad, que generalmente se debe a una sobredosificación o a un metabolismo alterado del fármaco, es consecuencia de la administración de un fármaco en cantidades excesivas que no se pueden controlar fisiológicamente por el paciente. Ejemplos de toxicidad causada por una dosificación excesiva incluyen neurotoxicidad relacionada con la penicilina (por ejemplo, espasmos, convulsiones) y las toxicidades causadas por los aminoglucósidos. Por otro lado, los efectos secundarios incluyen reacciones adversas que no están mediadas inmunológicamente ni están relacionadas con niveles tóxicos del fármaco. Un

ejemplo es la dispepsia (trastorno en la digestión) causada por la eritromicina (Granowitz, 2008).

Actualmente, en el ámbito hospitalario los antibióticos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados, no obstante, a pesar de sus beneficios terapéuticos, como todo medicamento, puede causar una reacción adversa debido a su administración (Romo, 2013). Por eso, es importante conocer el mecanismo de acción de estos fármacos, debido a que permite predecir el tipo de actividad antibacteriana, la posibilidad de sinergia y, en cierta medida, los efectos tóxicos eventuales (Sánchez, 2007). El principal mecanismo de acción de la mayoría de los antibióticos comerciales o de fase avanzada de desarrollo clínico, son inhibir los procesos metabólicos vitales para las bacterias, como la síntesis de la pared bacteriana, proteínas, ácidos nucleicos o degradar la estructura lipídica que las mantienen separadas del entorno (Sánchez, 2007).

De igual manera, los antibióticos son medicamentos ampliamente utilizados en las unidades de cuidado intensivo. Su mal uso resulta en la generación de cepas de microorganismos resistentes, en el aumento de la probabilidad de sobreinfección, y por ello, en un incremento de la estadía hospitalaria (Romo, 2013). Por otro lado, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) la administración correcta de medicamentos es un desafío diario, dado que los cambios fisiopatológicos propios de los pacientes en estado crítico crean situaciones donde la información farmacocinética, obtenida de pacientes menos graves o sanos, no se ajusta a su situación. Esto se evidencia en los cambios en uno o varios parámetros farmacocinéticos como, por ejemplo, en el volumen de distribución (Vd), en el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$), la concentración máxima (C_{max}) o *clearance* (cl) (Escobar, 2012), entre otros que se muestran a continuación

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos alterados en paciente crítico Tomado de: (Escobar, 2012)

Parámetro farmacocinético		Situación en el paciente crítico
Biodisponibilidad (BD)	Porcentaje de la dosis que es capaz de alcanzar la sangre luego de absorberse en el lugar de administración del medicamento	Alterada. Normalmente es menor porque la capacidad de absorción disminuye
Unión a proteínas plasmáticas	Porcentaje de fármaco que está unido a proteínas, como albúmina	Disminuye. Frecuente reducción de la cantidad de proteínas favorece un aumento la fracción de fármaco libre
Volumen de distribución (Vd)	Volumen donde se encuentra la cantidad de fármaco total administrado	Aumentado. Mayor permeabilidad capilar y mayor aporte de fluidos generan un tercer espacio de distribución de fármacos
Metabolismo	Proceso del ADME que tiene por finalidad, hacer excretables los fármacos administrados	Disminuido. La respuesta será variable según los metabolitos que se formen. Si son activos, es posible que la respuesta disminuya. Si no, la respuesta se prolongará en el tiempo
Vida media de eliminación ($t_{1/2}$)	Tiempo en que la concentración plasmática de un fármaco se reduce a la mitad	Normalmente aumentada. Se relaciona inversamente con el CI
Clearance renal (Cl)	Parámetro que da cuenta de la capacidad de eliminación del fármaco desde la sangre. Volumen de sangre que es depurada por minuto	Variable. En las primeras etapas de trauma o sepsis, está aumentado. Posteriormente, podría ocurrir falla renal que disminuya el CI

2.2.5 Escalas de severidad en cuidados intensivos

- **Score APACHE**

Las escalas de severidad aplicadas en las unidades de cuidado intensivos son herramientas de gran importancia para determinar la magnitud de una condición clínica y de esta manera tener un pronóstico más acertado del paciente (Granados, 2009)

Una de estas escalas que permite determinar la severidad con la que estos pacientes entran a la UCI, se le conoce como *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE)*. Este método, mediante la evaluación de 12 variables fisiológicas que se recogen durante las primeras 24 horas, permite dar una predicción sobre la mortalidad de estos pacientes críticos.

Sistema de APACHE II consta de las siguientes variables:

a. Variables fisiológicas

En esta categoría están asignadas 12 variables de las cuales a 11 se les asignan valores de 0 a 4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad que se puntúa como 0. La variable restante corresponde a la puntuación según la escala de coma de Glasgow (GSC), y se obtiene restando de 15 el valor de GSC del paciente. La información siempre es recogida durante las primeras 24 horas y se escoge el valor más desfavorable de cada variable durante este periodo. El resultado obtenido representa el Acute Physiology Score (APS).

Tabla 2. Variables fisiológicas evaluadas en las escalas de severidad APACHE tomado de (Granados, 2009)

Variables fisiológicas	Rango elevado Rango Bajo									
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	41°	39-40,9°	-	38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9	29,9°	
Presión arterial media (mmHg)	160	130-159	110-129		70-109		50-69		49	
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FIO2 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FIO2 < 0,5 anotar PaO2	500	350-499	200-439		200 70	61-70		55-60	55	
pH arterial (Preferido)	7,7	7,6-7,59		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-	7,15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	52	41-51,9		32,40,9	22,-31,9		18,21,9	7,24 15,17,9	15	
Sodio Sérico (mEq/l)	180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	110	
Potasio Sérico (mEq/l)	7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		2,5	
Creatinina sérica (mg/dl)	3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		0,6			
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo										
Hematocrito (%)	60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		1	
Escala de Glasgow Puntuación = 15-Glasgow actual										

b. Puntuación de acuerdo con la edad

Se asigna puntaje a partir de los 45 años

Edad	Puntos
<	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
> 75	6

Tabla 3. puntuación de acuerdo con la edad tomado de (Granados, 2009)

c. Puntuación por enfermedad crónica

Para cualquiera de los siguientes:

1. Cirrosis hepática probada por biopsia
2. Falla cardíaca clase IV NYHA
3. EPOC severo
4. Diálisis crónica
5. Inmunosuprimido

De acuerdo con la puntuación que se obtienen de las variables anteriormente descritas se puede determinar la probabilidad de morir de estos pacientes que se encuentran dentro de la UCI, tal y como se muestra en la tabla 4.

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
> 34	85

Tabla 4. Interpretación de la escala APACHE tomado de (Granados, 2009)

- **Score SOFA**

Para detectar síndrome de disfunción orgánica, que se define como la falla funcional de dos o más órganos y en la cual su homeostasis no se puede mantener bajo ningún tipo de intervención. Anteriormente, este síndrome se asociaba solo a la presencia de cuadros de sepsis incontrolada, sin embargo, no necesariamente debe presentarse una infección para que el mismo aparezca (Sosa, 2006).

Por esta razón, para reducir su incidencia y severidad es necesario determinar su presencia y poder valorar su progresión a través del tiempo. Para esto, existen escalas o scores que permiten objetivar dicho síndrome, como por ejemplo el SOFA, que es uno de los scores más utilizados a la hora de evaluar la presencia del síndrome.

Además, el SOFA evalúa morbilidad, tiene una finalidad descriptiva, es simple, fácil de calcular e individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio del estudio de seis órganos (Sosa, 2006).

2.3 Objetivos

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

2.3.1 Objetivos específicos

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

2.4 Metodología propuesta

2.4.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo longitudinal prospectivo iniciado en el primer semestre del año 2017, en la Fundación Valle del Lili en pacientes adultos que se encuentren en la unidad de cuidados intensivos con tratamiento de medicamentos antimicrobianos.

2.4.2 Ámbito del estudio:

El estudio se realizó en la Fundación Valle del Lili, que se llevó a cabo una vez se obtuvo la aprobación por parte del comité de ética tanto de la institución como de la universidad Icesi, el cual estuvo abierto durante un periodo necesario para la recolección de un número de pacientes a conveniencia que cumplieran con los criterios de inclusión. Estos pacientes fueron evaluados hasta su egreso, con ayuda de un equipo multidisciplinario, tales como enfermeras, médicos, nutricionistas, auxiliares, fisioterapeutas y químicos farmacéuticos. El tiempo establecido para la realización del estudio fue desde el mes de mayo hasta el mes de noviembre de 2017.

2.4.3 Revisión Bibliográfica:

Para la identificación y caracterización de las reacciones adversas, se realizó una revisión bibliográfica acerca de la clasificación de las RAM por la administración de antimicrobianos, los factores que influyen en su aparición y la farmacología de los medicamentos en estudio. Para esto, se utilizaron bases de datos que contienen estudios e información de alto grado de evidencia que permitieron evaluar las condiciones de cada paciente. Además, se realizó una revisión del algoritmo de Naranjo y CTCAE que permitió la clasificación y causalidad de las RAM.

2.4.4 Capacitaciones:

Se realizó una capacitación de las historias clínicas sistematizada SAP por parte del químico farmacéutico de la Fundación Valle del Lili para la recolección de datos. En esta base de datos se encuentra toda la información sobre el estado de salud del paciente. También, se realizó una capacitación para la interpretación y manejo de exámenes de laboratorio clínico (paraclínicos), los cuales permitieron evaluar el estado del paciente.

Además, se realizó diferentes capacitaciones para obtener los certificados del National Institutes of Health (NIH) y el certificado de buenas prácticas clínicas, los cuales permiten preparar a los investigadores en la ejecución de estudios que involucren a seres humanos para entender sus derechos, asegurar la protección y el bienestar de estos. Adicionalmente, en cuanto a las bases de datos, se realizó capacitación en el manejo y uso de Drugs, Micromedex, Stabilis, Medscape, para la obtención de información bibliográfica científica.

2.4.5 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años que ingrese a la Unidad de Cuidado Intensivo a quienes se les prescriba medicamentos antimicrobianos no mayor a 72 horas antes del ingreso a la UCI

Criterios de exclusión:

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

2.4.6 Concertación de Variables de estudio:

Para concertar las variables de estudio y que posteriormente serán las evaluadas en los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Se realizó una conciliación entre epidemiólogo, el médico y el químico farmacéutico.

En la tabla 2 (Ver anexo 3) se recoge todas las variables a evaluar y las consideraciones a tomar de cada paciente. Dentro de estas variables se incluyeron datos básicos, tales como, la edad, genero, numero de historia clínica, fecha de ingreso, entre otras.

2.4.7 Revisión de las historias clínicas sistematizadas:

Se realizó la revisión de historias clínicas sistematizadas con el fin de evaluar a los pacientes, ya se para validar que cumplan con los criterios de inclusión y así poderlos vincular dentro del estudio o para realizar el seguimiento de la evolución del paciente, basado en los exámenes paraclínicos y la farmacología administrada y prescrita al paciente. También, la historia clínica permitió obtener información para evaluar cada una de las variables de estudio ya establecidas. Esta revisión se hizo diariamente para tener datos más precisos sobre el estado y evolución del paciente como sobre sus exámenes de laboratorio clínico.

2.4.8 Población de estudio:

La población de estudio fue los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Valle del Lili y que recibieran antimicrobianos dentro de su farmacoterapia.

2.4.9 Calculo de la muestra:

Se tomó una muestra a conveniencia por un periodo de tres meses, en el cual se recolecto 30 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y de los cuales 28 se les administraban antimicrobianos.

2.4.10 Conciliación:

Para determinar que una RAM es producto a la administración de un antimicrobiano. Se realizó una conciliación entre diferentes profesionales de la salud, tales como enfermeros, Infectólogos, epidemiólogos, médicos, químicos farmacéuticos, entre otros. Esto con el fin de poder clasificar las RAM de acuerdo a estudios de alto nivel de evidencia y experiencias documentadas de los participantes.

2.4.11 Clasificación de las RAM

Para clasificar las posibles RAM que se presenten en los pacientes, se realizó la aplicación del algoritmo de Naranjo y el CTCAE. En cuanto al algoritmo de Naranjo se realizó una encuesta de diez (10) preguntas (ver anexo 1) que permitirán determinar la relación entre la RAM y el uso de medicamentos anticonvulsivantes.

En cuanto al CTCAE permite clasificar la RAM de acuerdo con su magnitud y se propone una estratificación en cinco grados, tal y como se muestra a continuación:

Tabla 5. Clasificación de las RAM de acuerdo con CTCAE

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

2.4.12 Elaboración de Base de datos D-Clinic:

Se elaboró una base de datos con el fin de almacenar la información de cada paciente que se encuentra dentro del estudio, en la cual se consignaron todos los datos que son extraídos de la historia clínica y que posteriormente permitieron describir las características clínicas de cada paciente.

2.4.13 Análisis Estadístico:

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

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

2.5 Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a partir del proyecto de investigación.

2.5.1 Datos demográficos de la población de estudio

Durante la realización del estudio se evaluaron 32 pacientes de los cuales 28 (87,5%) cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 28 pacientes, 10 (36%) eran del género femenino y 18 (64%) pertenecían al género masculino.

Además, se encontraron pacientes entre los 18 y 94 años, los cuales se agruparon en rangos de 10 años como lo muestra la figura 1. En donde se encuentran en mayor proporción los rangos de 18-28 (19%) y 51-61(31%).

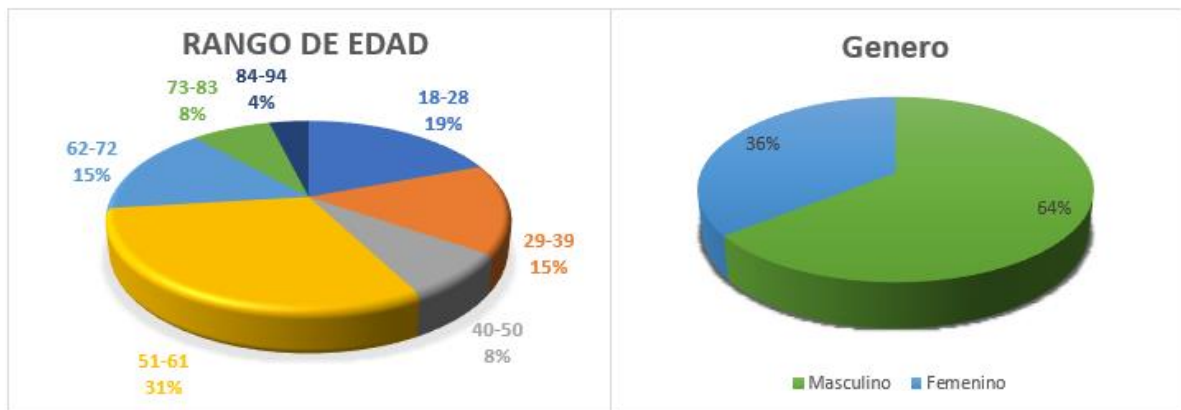


Figura 1. Datos demográficos de la población de estudio.

Para conocer el estado nutricional con la que ingresaba cada paciente a la unidad de cuidado intensivo, con el fin de caracterizar la población se optó por calcular el índice de masa corporal. El cual indica si los pacientes se encuentran bajo de peso, están en estado normal, sobrepeso, obeso y obeso mórbido. De acuerdo con lo anterior, se observó que el 82% de la población estudiada se encuentra en un IMC de 18-25.

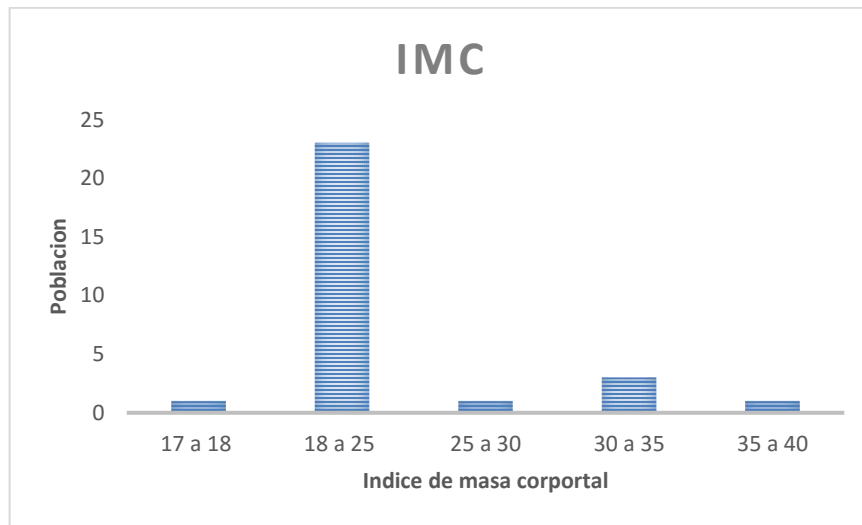


Figura 2. Índice de masa corporal de la población.

Para determinar la severidad o gravedad de los pacientes que ingresaron a la UCI, se utilizó escalas de clasificación como el SOFA y APACHE II. En el cual se encontró, que el 53% de la población ingresa con un score de 0-5 para el SOFA y un 36 % entra con score de 15-19 para el APACHE II.

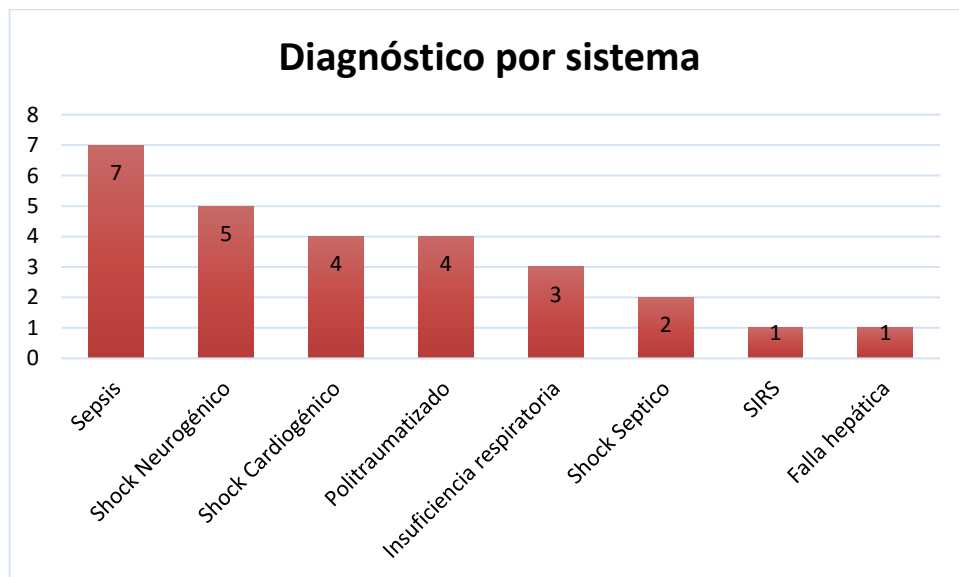


Figura 3. Diagnóstico crítico de la población de estudio

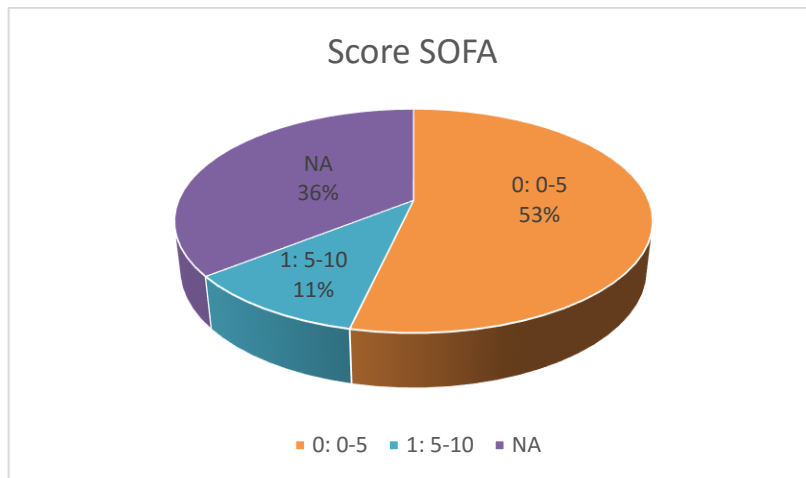


Ilustración 4 . Score para la evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA)

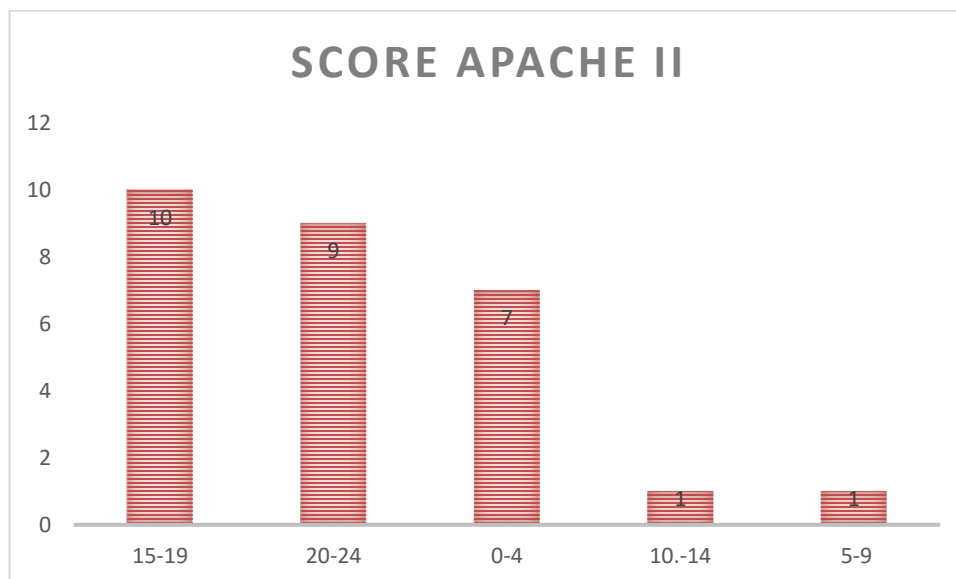


Figura 5. Score para la evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica (APACHE).

2.5.2 Comorbilidades

Con respecto a las comorbilidades que presentaron la población de estudio, se encontró que el 70% de la población tiene una comorbilidad. Además, que 9 pacientes presentaron hipertensión arterial y 2 presentaron hipotiroidismo. También se presentaron otro tipo de comorbilidades como se muestra en la figura 6.

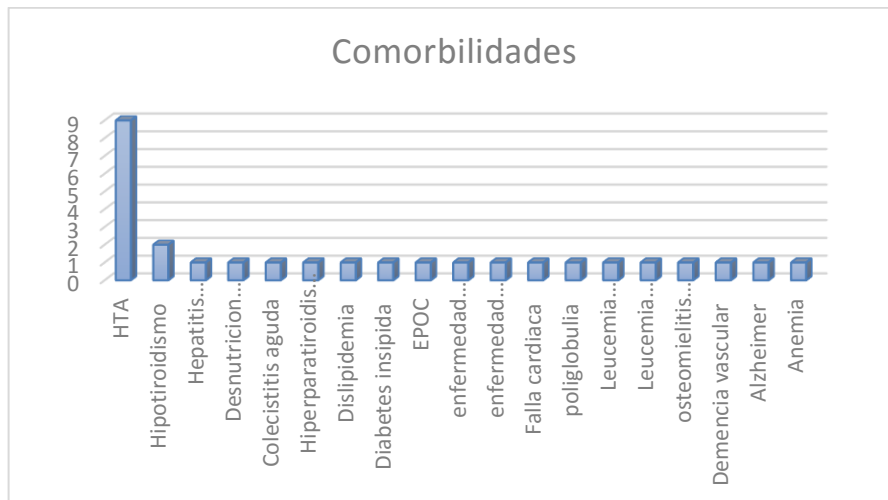


Figura 6. Comorbilidades de la Población de estudio.

2.5.3 Prescripción de medicamentos

A los 28 pacientes evaluados se encontró que el antimicrobiano con mayor frecuencia se prescribía en la UCI, es el meropenem seguido de la vancomicina y piperacilina-tazobactam.

Antibióticos	
Fármaco	Número de veces prescriptas
Meropenem	72
Vancomicina	58
Piperacilina/tazobactam	21
Polimixina B	17
Metronidazol	12
Trimetopim	9

Anfotericina B liposomal	5
Ceftriaxona	4
Anfotericina B	3
Cefazolina	3
Rifampicina	3
Ciprofloxacino	2
Amikacina	1
Total	210

Tabla 6. Antibióticos más utilizados en UCI

2.5.4 Reacciones adversas a antimicrobianos

Para determinar si las RAM que se encontraron se debían a la administración de antimicrobianos, se utilizó la escala de clasificación de Naranjo como se muestra en la tabla 5. Además, se calculó la incidencia de acuerdo con la ecuación 1. Para conocer qué probabilidad tiene un paciente de presentar una RAM asociada a la administración de antimicrobianos.

Reacciones hematológicas	Puntuación de Naranjo				Total
	Sin Dato	dudosa	posible	NA	
Sin dato	17	0	0	0	17
Eosinofilia	0	0	3	0	3
Trombocitopenia	0	0	2	0	2
NA	0	0	0	6	6
Total	17	0	5	6	28

Tabla 7. Reacciones adversas hematológicas presentadas por la administración de antimicrobianos

Calculo de la incidencia a partir de la ecuación 1 de presentar una RAM hematológica ya sea una eosinofilia o una trombocitopenia.

$$I = \frac{3}{28} \times 100 \approx 10,7\% \quad I = \frac{2}{28} \times 100 \approx 7,4\%$$

Reacciones renales	Puntuación de Naranjo			Total
	Sin Dato	Posible	NA	
Sin dato	19	0	0	19
Aumento Creatinina	0	1	0	1
No aplica	0	0	8	8
Total	19	1	8	28

Tabla 8. Reacciones adversas renales presentadas por la administración de antimicrobianos.

$$I = \frac{1}{28} \times 100 \approx 3,6 \%$$

CTCAE	n	%
Moderado	1	33,33
NA	2	66,67
Total	3	100

Tabla 9. Reacciones adversas evaluadas por el método CTCAE.

2.6 Discusión

Esta investigación buscaba determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a la administración de antimicrobianos en pacientes que se encontraban en la unidad de cuidado intensivo. Se evaluó las historias clínicas por un periodo de dos meses con el fin de encontrar los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión para poder ingresarlos a una base de datos específica para este estudio, denominada FRARAM. Posteriormente, se les hizo un seguimiento diario y se evaluaron diferentes variables (ver anexo 3) para determinar la aparición de una posible RAM.

De acuerdo con lo anterior, se evaluó una población de 32 pacientes en total, de los cuales 28 recibieron antimicrobianos dentro de su farmacoterapia. Además, se observó que el 31% de los pacientes se encontraban en un rango entre los 51-61 años, un 19% entre los 62-72 años, un 15% entre los 18-28 años, un 15% entre los 29-39 años, un 8% entre los 40-50 años, un 8% entre los 73-83 años y un 4% entre los 84-94 años, tal como se muestra en la figura 1. Por otro lado, con relación al género se encontró que el 64% de la población estudiada fue masculina y el 36% femenina.

Los pacientes ingresados a la base de datos, se les determinó las comorbilidades como se muestra en la figura 6. Se pudo observar, que los pacientes estudiados que se encontraban en la unidad de cuidado intensivo (UCI) tenían como enfermedades de base con mayor prevalencia la hipertensión arterial y el hipotiroidismo. Cabe resaltar que, la hipertensión arterial es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria, así como de enfermedad cerebrovascular y renal. Además, es una de las causas principales de enfermedad y muerte no violenta en Colombia, y es el desorden cardiovascular más frecuente en la población colombiana, con una prevalencia que oscila entre el 13% y 23% (Dagnóvar Aristizábal, 2006).

Por otro lado, como se puede observar en el diagnóstico crítico (ver figura 3) aproximadamente el 25% de los pacientes estudiados ingresaron a la UCI debido a una infección grave ocasionada por microorganismo o se le conoce como sepsis. La sepsis, se define como la respuesta sistémica frente a la infección y constituye la principal causa de muerte en los pacientes que se encuentran críticamente enfermos. En sus formas más severas como la sepsis severa, choque séptico, y síndrome de disfunción multiorgánica, son la primera causa de mortalidad en las unidades de terapia intensiva. La incidencia anual de esta condición es de 50 a 95 casos por 100 000 habitantes en EE. UU. y se está incrementando en 9% cada año (Ponce, 2008). También, se puede percibir que los otros diagnósticos críticos de ingreso se debían a shocks cardiogénicos, infecciones de comunidad, SIRS, shock séptico, politraumatizados, shock neurológico, falla hepática e insuficiencia respiratoria.

Con respecto a las escalas críticas de severidad como son el APACHE y el SOFA, las cuales permiten determinar la gravedad en que se encuentra cada paciente al momento del ingreso en la UCI, se pudo observar que el 53% de los pacientes que ingresaron tenían un SOFA entre 0-5, un 11% entre 5-10 y un 36% no se pudo evaluar este parámetro debido a que no se le realizaban los respectivos paraclínicos para determinar el valor de la escala (ver figura 4). Por otra parte, con relación al APACHE se encontró que el 36% tenían una puntuación entre 15-19, un 32% entre 20-24, un 25% entre 0-4, un 4% entre 10-14 y un 3% 5-9 (ver figura 5). De acuerdo con lo anterior, estas escalas permiten evaluar la morbimortalidad en la que se encuentra cada paciente a la hora de ingresar a uci y de acuerdo con los resultados obtenidos se puede afirmar la gravedad con la que entran estos pacientes.

Por otro lado, la farmacoterapia relacionada con la administración de antimicrobianos, se encontró que los medicamentos más utilizados en estos pacientes son el meropenem con un número prescrito de 72 veces, seguido de la vancomicina prescrito 58 veces, posteriormente esta la piperaciclina-tazobactam con 21 prescripciones y, por último, la polimixicina B con 17 prescripciones. Cabe resaltar, que estos medicamentos entran dentro de los antibióticos más empleados en las unidades de cuidado crítico. Dado que, son fármacos con acción bactericida de amplio espectro que se ajustan al cuadro clínico de estos pacientes (Perez, 2003).

En el caso del meropenem, es un carbapenémico bactericida, con excelente penetración dentro de las bacterias, con alta afinidad por PBPs y muy estable frente a β -lactamasas de bacilos Gram negativos. Además, Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad, diarrea por *Clostridium difficile* y tiene una menor incidencia de convulsiones que Imipenem (Perez, 2003). Por el contrario, la vancomicina, es un antibiótico perteneciente a la familia de los glucopéptidos cuya capacidad bactericida no depende de la concentración sérica, sino que su máxima actividad bactericida se obtiene cuando alcanza concentraciones séricas 4 o 5 veces superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección (FERNÁNDEZ, 2005). Los efectos adversos asociados a la administración de la vancomicina son nefrotoxicidad, aparición del síndrome "hombre rojo" y la ototoxicidad que es una reacción adversa de baja frecuencia (FERNÁNDEZ, 2005).

Con respecto a la vancomicina, debido a que hay un mayor riesgo de toxicidad por su administración se requiere de su monitorización de niveles plasmáticos en forma periódica. Esto con el fin de ajustar la dosis para obtener el efecto deseado con el menor riesgo de toxicidad. Habitualmente, se recomienda determinar niveles post-dosis, basales o pre-dosis, que también se le conoce como niveles valle, pero idealmente se determinan en estado de equilibrio. Esta situación de equilibrio se alcanza alrededor del tiempo correspondiente a 5 vidas medias del antimicrobiano en estudio. Precisamente uno de los errores frecuentes en la práctica clínica es efectuar determinaciones de niveles plasmáticos antes de alcanzar este estado de

equilibrio, lo que puede llevar a ajustes innecesarios o incluso peligrosos en las dosis de los antimicrobianos (PEREZ, 2002). Estas determinaciones deberían efectuarse después de la tercera dosis del antimicrobiano, lo que normalmente corresponde al estado de equilibrio. Sólo deberían repetirse niveles plasmáticos si se efectúan cambios en las dosis y/o ocurren cambios en la función renal.

De acuerdo con lo anterior, la determinación de los niveles plasmáticos de vancomicina son un parámetro importante para evaluar, puesto que una dosis inadecuada de estos medicamentos puede llevar a la aparición de una RAM. Sin embargo, durante la monitorización de los pacientes que estaban recibiendo vancomicina dentro de la UCI, se observó que estos niveles plasmáticos no eran determinados, lo cual dificultó conocer si las dosis administradas eran las correctas y que posiblemente hayan sido una causa a la aparición de una RAM.

En cuanto al objetivo principal de este estudio, que era determinar la incidencia de las reacciones adversas asociadas a la administración de antimicrobianos, se encontró que, de los 28 pacientes monitorizados, 6 pacientes presentaron una reacción adversa como eosinofilia, trombocitopenia y falla renal. Además, la incidencia acumulada fue de 10,7%, 7,4% y 3,6% respectivamente. Estos resultados hacen referencia a la probabilidad de que un paciente que ingrese a la UCI pueda presentar una de las reacciones adversas anteriormente mencionadas. Cabe resaltar, que estas RAM fueron clasificadas de acuerdo con el algoritmo de Naranjo arrojando una puntuación entre 1-4, lo cual clasifica a estas RAM como posibles, es decir, que existe una probabilidad de que se hayan presentado por la administración de los antibióticos.

Además, se utilizó el CTCAE para clasificar las RAM encontradas. Sin embargo, se encontró que esta escala no se ajustó al estudio ya que no permite clasificar reacciones adversas hematológicas como son la eosinofilia y la trombocitopenia. Pero, si permitió clasificar las RAM renales como moderada como se observa en la tabla 7.

Por otro lado, es importante resaltar que la muestra que se obtuvo no fue representativa ya que ciertos factores logísticos, como por ejemplo la disponibilidad de equipos para poder acceder a la plataforma SAP de la fundación Valle del Lili, impidieron de cierta forma obtener y monitorizar una mayor cantidad de pacientes, y así poder compararlo con otros estudios. Además, se tiene la convicción de que los pacientes que se encuentran en las unidades de cuidado intensivo necesariamente reciben antimicrobianos como parte de su tratamiento, sin embargo, se pudo notar que esto no sucedía, por tanto, estos no podían incorporarse dentro del estudio reduciendo aún más el número de muestra.

De igual modo, al no tener una muestra significativa no es posible realizar factores de asociación, pero hay que tener en cuenta que este estudio continúa con el fin de

ampliar la muestra y así lograr establecer con mayor veracidad el objetivo principal del estudio. Pero, esta investigación sirve de base para estudio posteriores.

2.7 Conclusiones

- Se detectaron 6 reacciones adversas hematológicas y renales posiblemente asociadas a la administración de antimicrobianos, de acuerdo con la escala de clasificación de Naranjo.
- Se encontró que los pacientes que están en la unidad de cuidado intensivo tienen una incidencia del 3 al 10% de probabilidad de presentar una RAM asociada a la administración de antimicrobianos.
- Se halló que el método de clasificación de RAM por CTCAE no es útil cuando las reacciones adversas son hematológicas.

2.8 Recomendaciones

- Es importante tener en cuenta la toma de niveles valle de los medicamentos que lo requieren como por ejemplo de la vancomicina, ya que esto permite evaluar los niveles plasmáticos del medicamento y así poder realizar el ajuste de dosis, que en muchas ocasiones son una de las causas que desencadenan una RAM.
- La toma de paraclínicos es un parámetro fundamental para determinar el estado de salud en el que se encuentra el paciente durante su estadía en UCI, por eso es de vital importancia tomarlos todos los días. Además, que estos parámetros juegan un papel importante a la hora de identificar y clasificar una RAM asociada a la administración de antimicrobianos.

3 Referencias

- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (2007). The Hippocampus Book . En P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe, *The Hippocampus Book* (págs. 41-43). Oxford : Oxford University Press .
- Budson, A., & Solomon, P. (2016). Memory Loss, Alzheimer's Disease and Dementia . En A. Budson, & P. Solomon, *Memory Loss, Alzheimer's Disease and Dementia* (págs. 48-58). Londres : Elsevier .
- científica, S. I. (2014). Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE). *Guías Distinguidas* , 39.
- Cunha, B. (2001). Antibiotic side effects. *Medical Clinics of North America* .
- Dader, M. J. (2007). Atención Farmacéutica: Conceptos, Procesos y Casos Prácticos . Barcelona : Ergon .
- Dagnóvar Aristizábal, M. E. (2006). Bases genéticas de la hipertensión arterial esencial en Colombia: avances en nueve años de estudio. *Revista colombiana de cardiología*.
- Escobar, L. G. (2012). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*, 780-788.
- farmacovigilancia, G. d. (2008). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. *Organización Panamericana de Salud*.
- Fauci, A. (2012). *Harrison Principios de medicina interna*. Mexico: Mc Graw Hill.
- FERNÁNDEZ, M. M.-C. (2005). Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en las unidades de cuidados intensivos. *Medicina intensiva*.
- FitzGerald, M., Gruener, G., & Mtui, E. (2012). Neuroanatomía Clínica y Neurociencia . En M. FitzGerald, G. Gruener, & E. Mtui, *Neuroanatomía Clínica y Neurociencia* (págs. 351-354). España: Elsevier .
- Gaviria, A. R. (2015). *Evaluación de la frecuencia de eventos adversos y monitoreo de aspectos claves relacionados con la seguridad del paciente*. Colombia: Ministerio de Salud y Protección social.
- Granados, A. T. (2009). Escalas de severidad en cuidados intensivos. *DUAZARY* .
- Granowitz, E. M. (2008). Antibiotic Adverse Reactions. *critical care clinics*, 421-442.

- Gutiérrez, D. (2010). Utilización profiláctica de antibióticos en la unidad médico quirúrgica.
- Herrera, R. A. (2012). *Farmacovigilancia*. Argentina: Universidad Nacional de cordoba.
- INVIMA. (2004). *Boletín de Farmacovigilancia* . Colombia.
- Martínez Romero, R. (2013). Prevalencia y resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el centro oncológico ISSEMYM. *Revista latinoamericana de patología clínica y medicina de laboratorio*, 244-251.
- Parody Rúa, E. &. (2005). Efectividad y estimacion de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. . 472-477.
- Pereira, J. P. (2013). Antimicrobial Drug Interactions in the Critically Ill Patients. *Current Clinical Pharmacology*, 25-38.
- PEREZ, C. (2002). Aspectos Prácticos en la utilización de antimicrobianos. *Revista chilena de infectología*.
- Perez, C. (2003). Antimicrobianos en unidades de cuidados intensivos: uso empirico. *revista chilena de infectología*.
- PLAZA, J. Á. (2010). Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Revista medica de Chile*, 452-460.
- Ponce, J. V.-V. (2008). características clinicas de los pacientes con sepsis severa admitidos en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Soc Peru Med Interna*.
- Romo, C. (2013). *Estudio de utilización de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos de un hospital público de alta complejidad*. santiago de Chile: Universidad de Chile.
- Rothschild, J. M. (2005). The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*, 38(8).
- Sánchez, F. M. (2007). *Mecanismo de accion de los antibioticos*. Barcelona.
- Sosa, L. O. (2006). Uso del score SOFA para detectar el síndrome de disfunción orgánica múltiple en pacientes críticos. *Universidad Nacional de Nordeste*.

Wolff, M. (2002). consecuencias adversas inesperadas durante el uso de antimicrobianos: Cuándo el tratamiento puede ser peligroso para la salud. *Revista chilena de infectología*, S56-S61.

4. Anexos

Anexo 1. Algoritmo de Naranjo

ALGORITMO DE NARANJO, PARA EVALUACION DE CAUSALIDAD

Fecha: _____ No. Documento: _____

Nombre Usuario: _____

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

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

Puntaje total Obtenido: _____

Anexo 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grados

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

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

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.sicisalud.com

Anexo 3. Variables de Estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	RESULTADO	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA ESTADÍSTICA	FUENTE
Número de historia clínica	Número con el que se identifica el paciente en la EVI	NA	NA	NA	Historia clínica
Número de episodio	Número de registro interno dado por la clínica	NA	NA	NA	Historia clínica
Fecha de ingreso a la FVL	Fecha de ingreso del paciente a la Clínica	NA	NA	NA	Historia clínica
Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados intensivos	NA	NA	NA	Historia clínica
Género	Característica genotípica al nacimiento	0: hombre	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: mujer			

Edad	Tiempo transcurrido después del nacimiento del paciente	0: 18-28	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 29-39			
		2: 40-50			
		3: 51-61			
		4: 62-72			
		5: 73-83			
		6: 84-94			
7: > 95					
IMC	Relación entre altura y peso que me indica el estado nutricional y fisiológico del paciente	0: < 16	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 17 a 18			
		2: 18 a 25			
		3: 25 a 30			
		4: 30 a 35			
		5: 35 a 40			
6: >40					
Comorbilidades	Número de enfermedades del paciente	0:02	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1:03			
		2: 4 a 5			
		3: > 6			
Cuales comorbilidades	Enfermedades del paciente		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
APACHE	Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	0: 0-4	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 5-9			
		2:10-14			
		3: 15-19			
		4: 20-24			
5: 25-29					
SOFA ingreso a uci	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 5-10			
		2: 10-15			
		3: 15-20			
4: > 21					
CHARLSON	Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se	0: -1 a 0	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: >0 a 2			
		2: > 2			

Diagnostico por sistema	Estado de salud del paciente evaluado por cada sistema fisiológico	0: Neurológico	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1. respiratorio			
		2. cardiovascular			
		3: gastrointestinal			
		4: genitourinario			
		5: trauma			
6: POP Qx					
Diagnósticos críticos	Estado de salud críticos o comprometidos altamente del paciente en cada sistema fisiológico	0: Shock hipovolémico	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: Shock Cardiogénico			
		2: Shock Séptico			
		3: Shock Neurogénico			
		4: SIRS			
		5: Sepsis			
		6: Infección Nosocomial			
		7: Infección de la comunidad			
		8: Insuficiencia respiratoria			
		9: SDRA			
		10: Hemorragia subaracnoidea			
		11: Hematoma Subdural			
		12: TEC			
		13: Falla renal			
		14: Falla hepática			
		15: Trasplante			
16: Politraumatizado					
17: Quemado					
Antecedentes Alérgicos	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		0: No			
		1: Si			
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

Diarrea	Aumento de la motilidad intestinal	0: no	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: si			
Nauseas	Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar	0: no	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: si			
Vomito	Expulsión de material proveniente del trasto esofágico y estomago	0: no	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1:si			
Frecuencia cardiaca	Ritmo de latidos del corazón		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Presión Arterial media	Permite medir las fuerzas de tensión ejercidas por las paredes de los vasos sanguíneos de las arterias sobre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
Balance Hidrico					
Diuresis	Eliminación de orina	0: <100	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 100-200			
		2: > 200			
Prescripcion Medica					
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	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: Oral			
		2: Subcutánea			
		3: IM			
Dosis del medicamento	Cantidad administrada del medicamento		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
VARIABLES MONITOREO CLÍNICO					
SOFA	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánica. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica
		1: 5-10			
		2: 10-15			
		3: 15-20			
		4: > 21			

Unidades del medicamento	Unidad de cantidad que se le administra de medicamento a un paciente	0: mg	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: mcg			
		2: gr			
		3: UI			
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
Exámenes de Laboratorio					
Hemoglobina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de hemoglobina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Hematocrito	Examen clínico que permite evaluar el tamaño del hematocrito		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Leucocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de leucocitos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Plaquetas	Examen clínico que permite evaluar los niveles de plaquetas		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia	Enterprise
Eosinófilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Eosinófilos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Recuento absoluto de neutrófilos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de neutrófilos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Recuento absoluto de linfocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de linfocitos		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Sodio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de sodio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise

Potasio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de potasio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Calcio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de calcio		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Fosforo	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Fosforo		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Bicarbonato	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bicarbonato		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
pH arterial	Examen clínico que permite evaluar el valor de pH de la sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Creatinina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Creatinina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
BUN	Examen clínico que permite evaluar los niveles de nitrógeno de urea en sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
ALT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de la transaminasa ALT		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
AST	Examen clínico que permite evaluar los niveles de transaminasa AST		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
BT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bilirrubina total		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
BD	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Bilirrubina directa		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Fosfatasa alcalina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de fosfatasa alcalina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise

Albumina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de albúmina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
PT	Examen clínico que permite evaluar el tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
PTT	Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
INR	El International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Nivel valle de Vancomicina	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de Vancomicina		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Nivel valle de fenitoína	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de fenitoína		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Nivel valle de ácido valproico	Examen clínico que permite evaluar los niveles valle de ácido valproico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise
Analisis de Efectos Adversos					
Reacciones hematólogicas	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		Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		0: dudosa			
		1: posible			
		2: probable			
	3: definida				
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criteria For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: Efecto adverso prevenible			
		2: Moderado			
		3: Severo			
		4: Incapacitante, pone en peligro la vida.			
5: Muerte relacionada con el efecto adverso					
Reacciones Cardiovasculares	Alteraciones de la función cardiovascular	0: arritmia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica
		1: Prolongación del Qt			
		2: puntas torcidas			
		3: trombocitosis			
		4: bradicardia			
		4: taquicardia			
		5: hipotensión			
6: hipertensión					
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos		Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		0: dudosa			
		1: posible			
		2: probable			
	3: definida				
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criteria For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: Efecto adverso prevenible			
		2: Moderado			
		3: Severo			
		4: Incapacitante, pone en peligro la vida.			
5: Muerte relacionada con el efecto adverso					

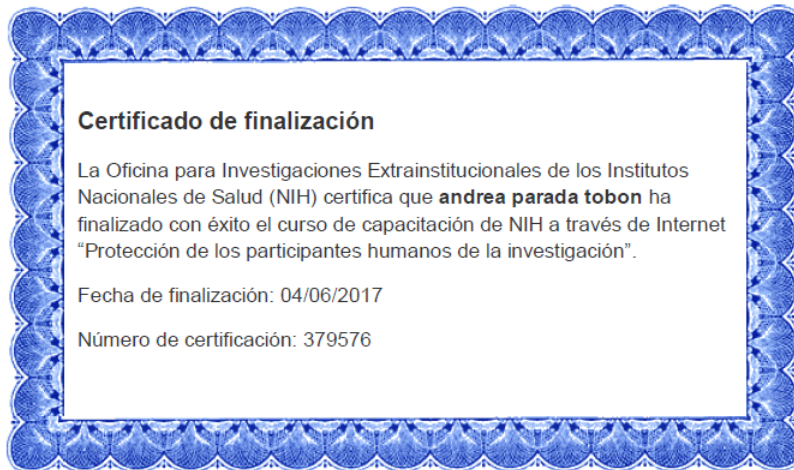
Reacciones Hepáticas	Alteraciones de la función hepática	1: Aumento de fosfatasa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
		2: Aumento de transaminasas			
		3: Hiperamonemia			
		4: Hiperbilirrubinemia			
		5: Falla hepática			
		6: Pancreatitis			
		7: Prolongación INR			
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: posible			
		2: probable			
		3: definida			
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criterial For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: Efecto adverso prevenible			
		2: Moderado			
		3: Severo			
		4: Incapacitante, pone en peligro la vida.			
5: Muerte relacionada con el efecto adverso					
Reacciones Hipersensibilidad	Reacciones adversas relacionadas con el uso de antibióticos, anticonvulsivantes y quimioterapia	1: Fiebre	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
		2: Necrosis epidérmica tóxica			
		3: DRESS			
		4: Síndrome de Stevens- Johnson			
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: posible			
		2: probable			
		3: definida			
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criterial For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: Efecto adverso prevenible			
		2: Moderado			
		3: Severo			
		4: Incapacitante, pone en peligro la vida.			
5: Muerte relacionada con el efecto adverso					

Reacciones Gastrointestinales	Alteraciones del sistema y tracto gastrointestinal	0: Colitis Pseudomembranosa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
		1: Diarrea			
		2: Clostridium difficile			
		3: Aumento de amilasa			
		4: Depositiones sanguinolientas 5: Hematesis 6: Náuseas			
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: posible			
		2: probable			
		3: definida			
Clasificación severidad CTCAE (Common Terminology Criterial For adverse Events)	Criterios de terminología común para efectos adversos	0: No efecto adverso	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: Efecto adverso prevenible			
		2: Moderado			
		3: Severo			
		4: Incapacitante, pone en peligro la vida. 5: Muerte relacionada con el efecto adverso			
Reacciones renales	Alteraciones del sistema renal y genitourinario	0: Aumento de Creatinina	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica
		1: Hematuria			
		2: Necrosis tubular aguda			
		3: Nefritis Intersticial			
Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación
		1: posible			
		2: probable			
		3: definida			

Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas.



Anexo 5. Certificado de finalización del curso de capacitación de NIH



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



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

Santiago de Cali, 03 Mayo del 2017

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

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

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

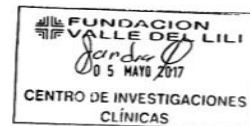
Se realizó evaluación de manera: **Regular y Por Consenso**

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

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de recibido:

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



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



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


Atentamente,

**FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION BIOMEDICA IRB/EC
LUIS A. BETANCUR FRANCO, MD
PRESIDENTE**

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

Copia: Archivo
Kelly B.

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

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

Acta de Aprobación N° 128

Proyecto: Frecuencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Antimicrobianos 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 cambios (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. 2140
Capacidad representativa: Presidente del Comité de Ética Humana