

# Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

M. N. Rousseau, M. Travaglianti, E. M. Vega

Área Farmacia. Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". Buenos Aires

## Resumen

**Objetivo:** Analizar las sospechas de eventos adversos a medicamentos detectados por farmacéuticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**Método:** Se registraron las sospechas de eventos adversos a medicamentos detectados por farmacéuticos en una unidad de cuidados intensivos durante la concurrencia a rondas médicas (aunque estas no fueron de modo sistemático o continuo) o consultas (abril 2004–mayo 2005). Posteriormente el subcomité de farmacovigilancia analizó las sospechas de forma prospectiva, para confirmarlas y clasificarlas según sus normas.

**Resultados:** Se obtuvieron 19 sospechas de eventos adversos en 17 pacientes, 15 fueron confirmados (78%).

En seis casos el farmacéutico propuso cómo tratar el evento adverso. Tres casos originaron el ingreso en la unidad. Los grupos terapéuticos más frecuentes fueron antimicrobianos, antiepilépticos e inmunosupresores.

La intensidad correspondió a: fatal 20%, grave 34%, moderada 13% y leve 33%. La causalidad fue definitiva 13%, probable 54% y posible 33%. El 20% de los eventos se consideró evitable.

**Conclusiones:** Los eventos adversos detectados por los farmacéuticos fueron escasos, ya que no fue posible concurrir asiduamente a la ronda médica. Fue dificultosa la imputabilidad debido a condiciones críticas del paciente.

La mayoría de los eventos sospechados fueron confirmados. Los mecanismos para tratarlos consistieron en adecuación de terapéutica según las características del paciente.

**Palabras clave:** Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Eventos adversos a medicamentos. Farmacovigilancia.

---

Rousseau MN, Travaglianti M, Vega EM. Farmacovigilancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Farm Hosp* 2006; 30: 249-253.

Presentado como comunicación oral en el V Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, realizado en la ciudad de Córdoba, Argentina del 10 al 12 de noviembre de 2005. ([www.aafhospitalaria.org.ar](http://www.aafhospitalaria.org.ar))

Recibido: 13-02-2006  
Aceptado: 02-05-2006

Correspondencia: M. N. Rousseau. Área Farmacia. Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos, 1881. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. CP1245. Fax: 0541143085423.

## Summary

**Objective:** To analyze suspected drug-related adverse events as reported by pharmacists in a pediatric intensive care unit.

**Method:** Suspected drug-related adverse events were recorded as reported by pharmacists in an intensive care unit during hospital rounds (these were neither systematic nor continued) or patient visits to our clinic (April 2004–May 2005). Later on, the pharmacovigilance subcommittee prospectively analyzed such suspected events in order to confirm them and classify them according to their rules.

**Results:** Nineteen suspected adverse events were reported for 17 patients; 15 were confirmed (78%). In six cases the pharmacist suggested the way the adverse event was eventually treated. Three cases required admission to an ICU. Drug classes most commonly involved included antimicrobials, anti-epileptic drugs, and immunosuppressants. Severity was: fatal 20%, serious 34%, moderate 13%, mild 33%. Causality was definitely established for 13%, probable for 54%, and possible for 33% of patients; 20% of events were considered avoidable.

**Conclusions:** Adverse events reported by pharmacists were few, as they could not attend hospital rounds on a regular basis. Imputability was difficult due to critical patient conditions. Most suspected events were later confirmed. Treatment involved therapy adjustments according to individual patient characteristics.

**Key words:** Pediatric intensive care unit. Drug-related adverse events. Pharmacovigilance.

---

## INTRODUCCIÓN

Los eventos adversos a medicamentos (EAM) constituyen un importante problema de salud, la frecuencia en que se presentan en pacientes internados varía entre el 10 y el 20%<sup>1</sup>. Algunos son motivo de ingreso hospitalario en un porcentaje de 1 a 20<sup>2,3</sup> y son responsables de un número significativo de muertes<sup>4</sup>. Su tratamiento implica una alta incidencia en los costes de salud<sup>5,6</sup>. Los pacientes ingresados en cuidados intensivos reciben más medicamentos y procedimientos invasivos que en las salas generales. Tam-

bién experimentan complicaciones orgánicas que los hacen más susceptibles a sufrir EAM<sup>6</sup>, que en muchos casos implican un aumento de la hospitalización<sup>1</sup>. Para tratarlos, habitualmente, se indican otros medicamentos o se suspende el fármaco sospechoso.

La participación del servicio de farmacia en las unidades de cuidados intensivos ha sido establecida en el documento "Guía y Niveles de Cuidados en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica"<sup>7</sup>. En él, además de la adecuada dispensación de todos los medicamentos, se requiere la presencia de farmacéuticos calificados con capacidad de asistir y participar de rondas médicas, monitorizar todas las indicaciones médicas, proporcionar información sobre medicamentos y evaluar todos los factores pertinentes a los medicamentos.

En la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), como en el resto del hospital, la medicación es relevada diariamente por el farmacéutico, que incorpora el perfil medicamentoso al sistema informático y la distribución se realiza por dosis diaria por paciente, mediante la preparación de los pedidos por auxiliares de farmacia.

Dentro de las actividades desarrolladas por el farmacéutico clínico en el hospital, destacan el seguimiento de los perfiles farmacoterapéuticos y de los valores de laboratorio de los pacientes, la participación en la resolución de los problemas relacionados a medicamentos y la respuesta a las consultas relacionadas con los fármacos.

El hospital posee una unidad dependiente de farmacia, integrada por farmacéuticos, que recibe el nombre de subcomité de farmacovigilancia.

El objetivo general del presente trabajo es analizar las sospechas de EAM detectados por los farmacéuticos clínicos en una UCIP.

## MÉTODO

La UCIP cuenta con 13 camas. Durante el año 2004 registró 501 ingresos, una ocupación del 91,5%, una estancia media de 8,72 días y un giro de cama de 38,42 pacientes/día.

Se registraron las sospechas de EAM detectadas por el farmacéutico responsable en la UCIP, desde abril de 2004 a mayo de 2005 inclusive. Se consideraron los EAM ocurridos durante el ingreso en la UCIP, o los que provocaron su hospitalización en esa unidad. Las sospechas surgieron durante la asistencia al pase médico o por consulta directa al farmacéutico. La asistencia a rondas por parte del farmacéutico fue de carácter no sistemático (1 ó 2 veces por semana).

Se consideró como EAM cualquier daño resultante de la administración de un medicamento, de forma no intencionada<sup>8</sup>.

Ante cada evento sospechoso, el personal del subcomité (dos farmacéuticos y un becario) analizó la historia clínica correspondiente y/o consultó con el médico, con el objeto de confirmarlo o desestimarlos. Posteriormente,

se completó la ficha amarilla de informe de eventos adversos a medicamentos de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, donde funciona el Centro Nacional de Farmacovigilancia) y se clasificaron e imputaron mediante los criterios del subcomité de farmacovigilancia<sup>9</sup>.

De todos los pacientes se registró: edad, sexo, diagnóstico de base, motivo de ingreso en la UCIP, el tiempo de ingreso en total y en la UCIP.

Utilizando los criterios de clasificación del subcomité de farmacovigilancia, con respecto a los EAM se estudiaron: medicamento involucrado, grupo terapéutico y órgano afectado. Además se analizó:

—*Causalidad*: según algoritmo de Naranjo<sup>10</sup>.

—*Intensidad*: según los criterios de la OMS<sup>8</sup>.

—*Calidad de evitable*: si el evento era producido por causas identificables y controlables<sup>11,12</sup>.

## RESULTADOS

Durante el estudio, el farmacéutico de la UCIP registró un total de 19 sospechas de EAM que correspondieron a 17 pacientes. De estas sospechas, en 4 casos se desestimó que el evento adverso fuera causado por un medicamento. Estos eventos y sus resultados se resumen en la tabla I. Los 15 EAM restantes se notificaron, imputaron y clasificaron.

Del total de pacientes, 9 (53%) eran de sexo femenino y 8 (47%) masculino. La mediana de la edad fue de 4 años 11 meses (4 meses-17 años, 8 meses).

La notificación de los EAM descritos correspondió en todos los casos a los farmacéuticos, no se obtuvo participación activa en el informe de EAM por parte de los médicos y enfermeros, aunque consultaron sobre temas relacionados a los mismos.

Los grupos terapéuticos involucrados más frecuentemente fueron antimicrobianos, antiépilépticos e inmunosupresores. El fallo multiorgánico y las reacciones dermatológicas son las consecuencias más reportadas, seguidas por alteraciones hematológicas y renales.

Según la clasificación los EAM fueron definitivos 13%, probables 54% y posibles 33%. La intensidad correspondió a: fatal 20%, grave 34%, moderada 13% y leve 33%. Los eventos evitables fueron 20%.

En la tabla II se presentan las características de los EAM notificados, clasificados e imputados.

La tabla III muestra la intervención del farmacéutico para la resolución de los EAM.

## DISCUSIÓN

Las notificaciones obtenidas fueron muy escasas. Si se considera el elevado número de pacientes atendidos en esta UCIP, se puede suponer que el número de EAM fue mucho mayor. Entre las causas pueden citarse el limitado

**Tabla I.** Características de los pacientes con eventos desestimados y su resultado

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Días de ingreso		Sospecha	Resultado
				Total	UCIP		
A	4a 2m	M	Ingres a UCIP con insuficiencia hepática	19	11	Insuficiencia hepática causada por la ingestión de algún medicamento.	Al momento del alta se se desconoce cuál fue la causa de la insuficiencia hepática, se descarto intoxicación por medicamentos.
B	1a 1m	F	Hipertensión, insuficiencia renal aguda	135	99	Hipertensión causada por medicamentos	Fallo renal por paro cardiorrespiratorio, no se debió a medicamentos.
D	1a 7m	F	Obstrucción de vías aéreas	1	1	Broncoespasmo asociado a la ingestión de ibuprofeno	Broncoaspiración de un comprimido de ibuprofeno infantil*
E	4a 11m	M	Tumor de fosa posterior, atrofia cortical	24	2	Atrofia cortical por corticoides	No hubo datos suficientes en la Historia Clínica

\*Es un accidente, catalogado como error o accidente de medicación y notificado como tal a la Red Argentina de Monitoreo de Seguridad del Medicamento de la AAFH (Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital).

tiempo del que disponen los farmacéuticos y la participación no sistemática en rondas médicas.

En general, el número de EAM detectados varía de acuerdo al método de farmacovigilancia empleado y al diseño metodológico del estudio. En este trabajo se emplea la Notificación Voluntaria, se reconocen como desventajas del método la infranotificación y la tasa de notificación variable.

Otro problema es el grado de especialización que necesitan los profesionales farmacéuticos para comprender las patologías que se observan en la UCIP, la polimedición y la condición crítica de los pacientes manifiestan un serio obstáculo en el reconocimiento de los EAM.

Con respecto a quién notifica el EAM, en coincidencia con diversos trabajos, se observa la activa participación del farmacéutico y en segundo lugar, de los enfermeros<sup>13,14</sup>.

Al igual que en otros estudios<sup>15</sup> la mayoría de los EAM fueron imputados como probables mientras que, en los dos casos clasificados como definidos, la readministración del fármaco provocó la reaparición de las manifestaciones clínicas. Los EAM posibles evidencian la presencia de causas alternativas, tal es el caso del paciente 1, con diagnóstico de fiebre reumática, que presentaba gran inestabilidad hemodinámica. En el caso 12, el ACV isquémico puede ser causado por L-asparaginasa, sin embargo, el paciente sufría de coagulopatías que dificultaron la asignación de causalidad. Este EAM tuvo un desenlace fatal (Tabla III).

El caso 13, BCGitis generalizada, se dificultó la relación temporal de exposición a la vacuna, por lo cual su calificación fue posible. Esta patología fue diagnosticada en el curso de la internación en la UCI, debido a la sospecha de inmunodeficiencia por las características infectológicas del paciente<sup>16</sup>. Este caso también se clasificó como evitable y fatal. La vacuna fue administrada, según las normas nacionales, al momento de nacimiento.

Dentro de las tres reacciones fatales, los casos 12 y 13 se describieron previamente mientras que el caso 1 fue motivo de ingreso a la UCIP, evitable y causó la muerte. Fue catalogado como intoxicación por aspirina debido a los valores en sangre de salicilemia, y el cuadro hemodinámico característico. De acuerdo con su historia clínica, recibió altas dosis de aspirina, sin la tolerancia adecuada, lo cual determina la importancia de establecer parámetros claros a los pacientes ambulatorios cuando reciben un tratamiento de alto riesgo.

La intervención del farmacéutico en los EAM, según se observa en la tabla III, determinó en cuatro casos la suspensión del medicamento causante del EAM y posibilitó la recuperación del paciente. Cuando se trató de medicamentos con seguimiento de niveles en plasma (vancomicina, tacrolimus)<sup>17</sup> la introducción de la farmacocinética clínica en el área de farmacia posibilitó la adecuación de regímenes terapéuticos.

El paciente con hipersensibilidad a hidantoínas (caso 9)<sup>18,19</sup> causó el ingreso a la UCIP y originó innumerables consultas a los farmacéuticos. Las recomendaciones escritas sobre medicamentos relacionados en estructura química a hidantoínas con posibilidad de originar reacciones cruzadas fueron incorporadas a la historia clínica del paciente.

En la paciente con *miastenia gravis* (caso 6) la administración de piridostigmina originó un cuadro de dificultad respiratoria, que necesitó suspensión del medicamento y su ingreso a la UCIP, con múltiples recurrencias durante el tratamiento.

En la mayoría de los eventos sospechados se confirmó la administración de un medicamento. Los principales mecanismos para reducir los EAM se basaron en la adecuación de regímenes terapéuticos de acuerdo a las características farmacocinéticas y el estado fisiopatológico del paciente y su posterior seguimiento mediante los parámetros clínicos y de laboratorio.

Tabla II. Características de los EAM confirmados

Caso N°	Medicamento	EAM	Tratamiento del EAM/ Resultado EAM/Evolución	Imputabilidad	Intensidad	Calidad de evitable
1	Aspirina	Síndrome hepatorenal por salicilatos, con depresión del SNC, salicilemia elevada	Tratamiento de sostén, fallece	Posible	Fatal	Sí
2	Enoxaparina*	Trombocitopenia (74.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> ), primer episodio	Disminución de dosis, mejora EAM	Probable	Moderada	No
3	Enoxaparina*	Trombocitosis (531.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> ) ocurrió 5 días después del anterior	Mejora sin tratamiento	Probable	Moderada	No
4	Anfotericina	Mala perfusión periférica	Hidrocortisona, difenhidramina, recuperado	Probable	Leve	No
5	Difenilhidantoína	Rash cutáneo, con manchas en cara y cuello	Hidrocortisona, difenhidramina, recuperado	Probable	Leve	No
6	Piridostigmina	Apneas. Aumento de la dificultad respiratoria	Mejora al suspender el medicamento	Probable	Grave	No
7	Tacrolimus	IRA (disminución de la diuresis, aumento de creatinina), coincide dosis altas de tacrolimus	Mejora al suspender el medicamento	Definida	Grave	No
8	Vancomicina	Insuficiencia renal, con aumento de creatinina, coincidente con dosis altas de vancomicina. Dosaje valle 121 µg/ml (VN < 10)	Mejora el cuadro con disminución de la dosis, fallece por patología de base	Definida	Grave	Sí
9	Difenilhidantoína	Síndrome de hipersensibilidad por hidantoínas, con compromiso hepático, y del SNC, con depresión sensitiva y compromiso hemodinámico	Requirió tto.: hidroxicina, gammaglobulina IV, metilprednisolona, tto. de sostén, requirió hospitalización, mejora	Probable	Grave	No
10	Vancomicina	Prurito intenso durante la administración de vancomicina	Tto.: hidrocortisona, difenhidramina, recuperado	Probable	Leve	No
11	Micofenolato	Diarrea	Se suspendió temporalmente, recuperado	Probable	Leve	No
12	L-Asparaginasa	ACV isquémico que cursó con convulsiones clónicas en hemicara y miembro superior derecho de 15' de duración. Confirmado por TAC cerebral	Empeoró la situación del paciente que se hallaba muy grave, provocando la muerte	Posible	Fatal	No
13	Vacuna BCG	BCGitis diseminada en paciente con inmunodeficiencia combinada severa, provocó sepsis con distrés respiratorio e hipoxemia refractaria	El cuadro inicial del paciente fue una invaginación intestinal, que requirió cirugía, empeoró su situación, se constató CMV en intestino, sepsis, se diagnosticó la inmunodeficiencia por lo que no debió haber recibido la vacuna BCG. Fallece	Posible	Fatal	Sí
14**	Pirazinamida	Rash inespecífico, sin otro dato en la historia clínica	Mejora el cuadro al suspender el medicamento	Posible	Leve	No
15	Adrenalina	Episodio de taquicardia supraventricular, en varias oportunidades, requirió disminución de dosis. Coincide con potasio plasmático alto (5,5 mEq/L)	El paciente no pudo revertir la IRA y fallece	Posible	Grave	No

\*los casos 2 y 3 corresponden al mismo paciente. \*\*los casos 13 y 14 corresponden al mismo paciente.

TAC: tomografía axial computerizada; SNC: sistema nervioso central; CMV: citomegalovirus; IRA: insuficiencia renal aguda; VN: valor normal; ACV: accidente cerebro-vascular; Tto: tratamiento.

**Tabla III.** Intervención del farmacéutico para resolver los EAM

Caso N°	EAM	Intervención
2	Trombocitopenia	Suspensión del fármaco
6	Aumento de la dificultad respiratoria	Suspensión del fármaco
7	Insuficiencia renal	Suspensión del fármaco
8	Insuficiencia renal	Ajuste de dosis del fármaco
9	Hipersensibilidad (Síndrome DRESS)*	Listado de medicamentos que podrían provocar el mismo EAM
11	Diarrea	Suspensión del fármaco

\* Síndrome de hipersensibilidad por medicamentos.

Como lo demuestran diversas publicaciones, la presencia de los farmacéuticos clínicos en las rondas médi-

cas reduce de modo significativo la ocurrencia de EAM<sup>20,21</sup>. Sería de interés propiciar la participación de los farmacéuticos en las rondas médicas de UCIP para aumentar la detección y el tratamiento de EAM, de forma prospectiva.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores del trabajo agradecen a la Dirección de Docencia del Hospital Garrahan por otorgar una beca de Farmacovigilancia al Servicio de Farmacia, y a los Dres. Gregorio Weller y Roberto Zima por su constante colaboración.

## Bibliografía

- Vargas E, Puerro M, Moreno A, Simón J, González-Callejo MA, Jaime M, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in Intensive Care Units. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 353-60.
- Tiberio G, Hueto J, Moreno M, García de Lucas L, Sánchez Álvarez J, Nagore C, et al. Reacciones adversas medicamentosas: algoritmos de Naranjo y Venulet. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 270-3.
- Davies DM. Adverse drug reactions. *J Prac Pharm* 1987; 5: 127-32.
- Porter J, Hick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237: 879-81.
- Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2415-8.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
- Rosenberg DI, Moss MM. Guidelines and levels of care for Pediatric Intensive Care Units. *Crit Care Med* 2004; 32: 2117-27.
- Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. 2001, [consultado en julio 2005]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/pdfs/guidelinespa.pdf>
- Calle G, Rousseau M, Hermilia M, Lemos L. Evaluación y prevención de reacciones adversas. *Farmacovigilancia, experiencia en el Hospital Garrahan. Medicina Infantil. Revista del Hospital de Pediatría Garrahan* 2004; 11: 94-100.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Winterstein AG, Hatton RC, González Rothi R. Significant clinically preventable adverse drug events through a Hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1742-9.
- Kanjanarat P, Winterstein GA, Johns TE, Hatton RC, González-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in Hospitals: A literature review. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1750-9.
- Gill AM, Leach HJ, Huges J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995; 84: 438-41.
- Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug safety* 2004; 27: 819-29.
- Karson AS, Bates DW. Screening for adverse events. *J Eval Clin Pract* 1999; 5: 23-32.
- Talbot EA, Perkins M, Silva S, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139-45.
- Ioannidis M. Drug-induced renal failure in the ICU. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 1034-42.
- Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137: 357-64.
- Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions—incidence, management and prevention. *Drug Safety* 1995; 13: 56-68.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
- Thompson CA. Preventable adverse events decline when pharmacist joins general medicine rounds. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 2282-3.