



Original breve

[Artículo traducido] Predicción de reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos ingresados en unidades de cuidados intensivos



Fabiana Angelo Marques Carizio^a, Isabella do Vale de Souza^{a,*}, Thalita Zago Oliveira^a, Luana Sueli Silva^a, Natalia Chaguri Alves Rodrigues^a, Maria Olívia Barbosa Zanetti^b, Fabiana Rossi Varallo^a y Leonardo Régis Leira-Pereira^a

^a Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, Sao Paulo, Brasil

^b Departamento de Enfermería Psiquiátrica y Ciencias Humanas, Facultad de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, Sao Paulo, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2023

Aceptado el 10 de marzo de 2024

Palabras clave:

Anciano
APACHE
Cuidados Críticos
Efectos secundarios y reacciones adversas relacionadas con medicamentos
Unidades de cuidados intensivos
Puntuación de la disfunción orgánica
Farmacovigilancia
Puntuación simplificada de fisiología aguda

R E S U M E N

Introducción: el manejo de pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos (UCI) enfrenta el desafío de la polifarmacia, que puede llevar a reacciones adversas a medicamentos (RAM), particularmente en pacientes ancianos.

Objetivo: determinar si las puntuaciones de gravedad y pronóstico utilizadas habitualmente en la UCI están relacionadas con la predicción de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) en pacientes ancianos ingresados en la UCI de un hospital universitario brasileño.

Métodos: estudio de cohortes en esta UCI, utilizando las puntuaciones APACHE II, SAPS 3, GerontoNet ADR Risk Score y BADRI para evaluar gravedad, riesgo de RAM y pronóstico de los pacientes. Diariamente, se evaluó la gravedad clínica (mediante puntuación SOFA) y las RAM (mediante factores desencadenantes).

Resultados: se identificaron 1.295 factores desencadenantes (mediana 30/paciente, IQR = 28), con 15 sospechas de RAM. No hubo correlación entre la gravedad del paciente y las RAM al ingreso ($p = 0,26$), durante la hospitalización ($p = 0,91$) o el seguimiento ($p = 0,77$). Tampoco hubo asociación entre muerte ($p = 0,28$) o peor pronóstico y RAM ($p > 0,05$). Las mayores puntuaciones del BADRI se correlacionaron con un mayor número de RAM ($p = 0,001$).

Conclusiones: los datos sugieren que el uso de puntuaciones clínicas de gravedad y pronóstico utilizadas en las UCI no es suficiente para guiar los esfuerzos activos de farmacovigilancia.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prediction of adverse drug reactions in geriatric patients admitted to intensive care units

A B S T R A C T

Introduction: Intensive Care Units (ICUs) pose challenges in managing critically-ill patients with polypharmacy, potentially leading to Adverse Drug Reactions (ADRs), particularly in the elderly.

Objective: To evaluate whether the severity and clinical prognosis scores used in ICUs correlate with the prediction of ADRs in aged patients admitted to an ICU.

Methods: A cohort study was conducted in a Brazilian University Hospital ICU. APACHE II and SAPS 3 assessed clinical prognosis, while GerontoNet ADR Risk Score and BADRI evaluated ADR risk at ICU admission. Severity of the patients' clinical conditions was evaluated daily based on the SOFA score. Adverse Drug Reaction (ADR) screening was performed daily through the identification of ADR triggers.

Results: 1295 triggers were identified (median 30 per patient, IQR = 28), with 15 suspected ADRs. No correlation was observed between patient severity and ADRs at admission ($p = 0.26$), during hospitalization ($p = 0.91$), or at follow-up ($p = 0.77$). There was also no association between death and ADRs ($p = 0.28$) or worse prognosis and ADRs ($p > 0.05$). Higher BADRI scores correlated with more ADRs ($p = 0.001$).

Keywords:

Aged
APACHE
Critical Care
Drug-related side effects and adverse reactions
Intensive care units
Organ Dysfunction Scores
Pharmacovigilance
Simplified Acute Physiology Score

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.03.004>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabellavale92@gmail.com (I. do Vale de Souza).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.05.014>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions: The data suggest that employing the severity and clinical prognosis scores used in Intensive Care Units is not sufficient to direct active pharmacovigilance efforts, which are therefore indicated for critically ill patients.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La población geriátrica ha aumentado a nivel mundial como resultado de los avances médicos, la reducción de la fertilidad y las mejoras ocurridas en materia sanitaria y de saneamiento¹. En Brasil, el cambio en la estructura de la edad es patente, con un aumento de la población geriátrica que para el año 2100 podría rondar el 30%^{2,3}. Los hospitales y las unidades de cuidados intensivos (UCI) se enfrentan a retos inmediatos, porque las personas mayores suponen más de la mitad de los ingresos hospitalarios y presentan riesgos elevados de padecer importantes reacciones adversas a los medicamentos (RAM)³.

En Brasil, las UCI registran 19 RAM por cada 1.000 pacientes/día, frente a 10 en otros entornos hospitalarios. Los pacientes geriátricos son especialmente vulnerables debido a los cambios fisiológicos que ocurren en situaciones críticas y que afectan a la farmacocinética/farmacodinámica, y a que estos pacientes están polimedicados, lo que requiere monitorización y ajuste de dosis^{2,4}. A pesar de los avances en herramientas como la escala GerontoNet (*GerontoNet ADR Risk Score*) y la escala de RAM de Brighton (*Brighton Adverse Drug Reactions Risk, BADRI*) para predecir la aparición de RAM en los ancianos hospitalizados, la complejidad de los pacientes críticos supone un reto y existe una falta de exactitud predictiva.

Este estudio pretende correlacionar las puntuaciones de gravedad y de pronóstico en la UCI con la predicción de RAM en ancianos para guiar la selección de herramientas eficaces que ayuden a mejorar la seguridad del paciente, reducir la mortalidad en las UCI y los costes sanitarios.

Métodos

Se trata de un estudio de cohortes desarrollado en la UCI de adultos del Hospital del Complejo Clínico de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (USP). El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto - USP (CAAE 44000715.6.0000.5403).

Participantes

Criterios de inclusión: individuos de edad iguales o mayores de 60 años ingresados en la UCI durante 48 h o más, entre septiembre de 2016 y septiembre de 2017, tras obtener el consentimiento informado de su representante legal. Los datos se recogieron diariamente hasta el alta, la derivación a cuidados paliativos o el fallecimiento (material complementario 1).

Variables de interés

Se obtuvieron de fuentes secundarias, es decir, de los registros de pacientes y de la base de datos electrónica del centro, las variables sociodemográficas (edad, sexo, raza/color de piel, tabaquismo, consumo de alcohol), las medidas antropométricas (peso [kg], estatura [m] e índice de masa corporal [IMC]) y los datos clínicos (pronóstico, riesgo de RAM, diagnóstico al ingreso, disfunción renal y hepática, duración del ingreso en UCI, motivo de finalización del seguimiento).

El pronóstico se evaluó mediante la SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score*)⁵ y la APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)⁶ al ingreso en la UCI. El riesgo de RAM se clasificó mediante la puntuación de riesgo de RAM de GerontoNet⁷ y de BADRI⁸.

La evaluación diaria de la gravedad clínica se llevó a cabo mediante la herramienta SOFA⁹ (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) y el cribado de casos sospechosos de RAM se realizó mediante herramientas *trigger* (factores desencadenantes). Se utilizó la *Global Trigger Tool* de IHI¹⁰ para seleccionar los indicadores de acontecimientos adversos. Además, a la hora de elegir las herramientas *trigger* para la vigilancia activa (material complementario 2) se tuvieron en cuenta los medicamentos estandarizados, las analíticas de laboratorio y la rutina de CI del hospital.

La evaluación de la causalidad de las RAM se llevó a cabo utilizando el Algoritmo de Naranjo¹¹ (NARANJO), la Escala de Evaluación de la causalidad de la Organización Mundial de la Salud y del Centro de Vigilancia Uppsala¹² (OMS-UMC) y la herramienta LCAT¹³ (*Liverpool ADR causality assessment tool*), como se indica más adelante. Las sospechas de RAM se clasificaron como definitivas, probables, posibles, condicionales o dudosas, con acuerdo entre los 2 algoritmos. Los adultos mayores se clasificaron como expuestos (RAM definitivas, probables o posibles) o no expuestos, excluyendo los casos condicionales o dudosos. Para las variables categóricas, se notificaron las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron como la media/desviación estándar (DE) y mediana/intervalo intercuartílico (IIC). Las asociaciones entre las variables categóricas se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher y la odds ratio (OR) para riesgo de RAM. Las asociaciones cuantitativas se calcularon mediante la correlación (r) de Pearson. Las diferencias de medias se analizaron mediante la prueba t de Student/prueba de Mann-Whitney, con $\alpha = 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS[®] 17.1.0 para Windows.

Resultados

El estudio incluyó 41 participantes, se identificaron 1.295 triggers, (mediana = 30; IIC 28). Tras la revisión de las historias clínicas, el 3,1% (40/1.295) detectó la aparición de 15 RAM potenciales en 11 pacientes. Mediante la atribución de causalidad, una RAM se clasificó como definitiva, 3 como probables y 11 como posibles (material complementario 3).

Los trastornos cardiovasculares fueron las principales causas de ingreso ($n = 29$; 70,7%). Durante la estancia en la UCI, se diagnosticó shock séptico en 25 pacientes (61,0%) y 22 (53,7%) mostraron compromiso fisiológico multisistémico. Antes del ingreso, 5 (12,2%) presentaban una hepatopatía y 34 (82,9%) lesión renal aguda y/o enfermedad renal crónica diagnosticadas previamente. Además, 17 pacientes llevaban hospitalizados 14 días o más (41,5%) y 35 ingresaron desde urgencia o en las 12 h previas (85,4%).

Los pacientes con IMC iguales o mayores de 28 tuvieron 5,42 veces más probabilidades de RAM que aquellos con IMC menores de 28 (IC 95%: 1,11–26,47). El sexo, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol no diferían estadísticamente entre los grupos (tabla 1). La edad media fue de 66,8 años, sin diferencias entre los grupos expuestos y los no expuestos (diferencia media 1,85; $p = 0,52$).

Los pacientes tenían puntuaciones medias de 34,7 puntos en la puntuación APACHE II y de 81,8 en la puntuación SAPS 3, con un riesgo medio de mortalidad del 77,0 y del 80,4%, respectivamente. La puntuación media de riesgo de RAM según el GerontoNet fue de 5,2 y aunque fue mayor en el grupo expuesto a RAM, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). La puntuación BADRI media fue de 2,2, y las puntuaciones más altas se asociaron con una mayor probabilidad de RAM (tabla 2). La puntuación SOFA media al ingreso fue de 11,5 y al final de la monitorización diaria fue de 9,7. No hubo

Tabla 1

Características sociodemográficas y antropométricas de los grupos expuestos y no expuestos

Variables	Expuestos n = 11		No expuestos n = 30		OR	95% IC
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	04	36,4	17	56,7	2,88	0,55; 9,51
Mujer	07	63,6	13	43,3		
Tabaquismo						
Sí	04	36,4	05	16,7	2,86	0,60; 13,59
No	07	63,6	25	83,3		
Consumo de alcohol						
Sí	–	–	01	3,3	0,97	0,91; 1,03
No	11	100	29	96,7		
IMC ≥ 28						
Sí	05	45,5	04	13,3	5,42	1,11; 26,47
No	06	54,5	26	86,7		

IMC: índice de masa corporal.

diferencias en el pronóstico medio de la puntuación SOFA ni en la aparición de RAM al ingreso, durante la hospitalización o al finalizar el estudio. Además, no hubo evidencia de asociación entre la disfunción hepática (OR = 0,65; $p=0,59$), disfunción renal (OR = 1,54; $p=0,59$), hemodiálisis (OR = 1,8; $p=0,49$) y la aparición de RAM.

La estancia media en la UCI fue de 15,1 días y fue más larga para los pacientes que tuvieron una RAM durante la hospitalización (diferencia media 5,21; $p<0,001$). El estudio concluyó con el traslado de 24 pacientes a la planta, 14 fallecimientos y 3 derivaciones a cuidados paliativos. No hubo evidencia de una mayor aparición de RAM entre los pacientes que fallecieron en comparación con los que fueron trasladados a la planta o derivados a cuidados paliativos (OR = 2,85; $p=0,28$).

Discusión

El análisis de la mayoría de las herramientas *trigger* subrayó causas alternativas, lo que muestra la complejidad de distinguir las RAM de otros acontecimientos adversos en personas de edad^{14,15}. Esto es compatible con la complejidad inherente de la población estudiada, y destaca el solapamiento de condiciones clínicas y la naturaleza multifactorial de los pacientes ancianos en situaciones críticas, donde más de la mitad exhibieron compromiso fisiológico multisistémico^{14,16}.

Aunque la disfunción hepática, la disfunción renal o la hemodiálisis son factores de riesgo conocidos en pacientes geriátricos y en situación crítica^{16,17}, no se encontraron pruebas de una asociación con la aparición de RAM. Esta falta de asociación puede estar relacionada con las condiciones clínicas existentes al ingreso en la UCI. La inesperada asociación entre el IMC mayor o igual de 28 y RAM sugiere que el sobrepeso o la obesidad pueden elevar el riesgo de RAM, posiblemente debido a cambios farmacocinéticos secundarios a la obesidad^{16,17}.

Tabla 2

Pronóstico clínico al ingreso en la unidad de cuidados intensivos sobre el riesgo de muerte y desarrollo de reacciones adversas a medicamentos

Instrumentos	Expuestos n = 11		No expuestos n = 30		p (95% CI)
	Media (DE)	Mín.-Máx.	Media (DE)	Mín.-Máx.	
APACHE II					
Puntuación	34,3 (7,0)	21–43	34,9 (8,1)	08–47	0,83
Riesgo de muerte (%)	77,8 (0,2)	38,9–94,7	76,8 (0,2)	16,3–96,9	0,55
SAPS 3					
Puntuación	82,5 (10,3)	66–97	81,5 (16,6)	48–109	0,84
Riesgo de muerte (%)	85,1 (0,1)	62,5–96,1	78,7 (0,2)	20,5–98,4	0,87
Puntuación de riesgo de RAM GerontoNet	6,2 (1,4)	04–08	4,8 (2,0)	00–08	0,04
BADRI	3,2 (1,1)	02–05	1,9 (1,1)	00–04	0,002

APACHE II: Evaluación de fisiología aguda y salud crónica II; BADRI: Escala de Brighton de riesgo de reacciones adversas a medicamentos; DE: desviación estándar; Mín.: mínimo; SAPS 3: puntuación simplificada de fisiología aguda 3.

Los resultados no indican que la gravedad al ingreso en la UCI, evaluada por APACHE II y SAPS 3, ni la evolución de la disfunción orgánica medida por SOFA, aumenten el riesgo de RAM en pacientes geriátricos en estado crítico. Esto contrasta con los hallazgos en la literatura especializada que asocian mayor gravedad y morbilidad con mayores riesgos de RAM^{14,15,17}, lo que sugiere la necesidad de una muestra de mayor tamaño para validar este hallazgo. Sin embargo, las puntuaciones GerontoNet y BADRI fueron más elevadas en los pacientes con RAM, en consonancia con la bibliografía, lo que apoya el potencial de dichas herramientas para identificar a pacientes de alto riesgo que requieran intervenciones específicas en farmacovigilancia hospitalaria.

Como se ha observado en otros estudios, la estancia media en la UCI fue más prolongada en los pacientes con RAM^{17,18}, lo que confirma la práctica de farmacovigilancia activa como una estrategia asistencial importante que permite sistematizar la detección y manejo tempranos. Eso contribuye a reducir la exposición de los pacientes a acontecimientos iatrogénicos. Debido a los cambios farmacocinéticos y fisiológicos derivados de la fragilidad, la edad suele ser un factor de riesgo de RAM en personas de edad avanzada^{14,17}. Sin embargo, nuestros resultados no mostraron diferencias en la edad media entre los grupos expuestos y los no expuestos a RAM. Esto puede deberse al reducido tamaño y la variabilidad en la edad de la muestra, ya que en el estudio no se mostraron indicios de diferencias de susceptibilidad relacionadas con el proceso de envejecimiento. Las RAM no parecen influir en los resultados, ya que no hubo una mayor incidencia de fallecimientos al compararlos con otros (traslado a la planta o cuidados paliativos), pero el tamaño de la muestra puede haber influido en el resultado.

Algunas limitaciones del estudio fueron el que número limitado de participantes no permite una generalización a poblaciones geriátricas más amplias gravemente enfermas y puede haber contribuido a la ausencia de significación estadística. Para lograr validación de los resultados, futuras investigaciones deberían ampliar la muestra mediante la inclusión de varios centros. Además, no se tuvieron en cuenta factores como comorbilidades específicas y características farmacogenéticas para obtener una comprensión más detallada de las RAM en pacientes de edad avanzada en estado crítico.

La falta de asociación con factores de riesgo conocidos y la inesperada asociación con un IMC elevado tienen implicaciones para la farmacovigilancia, ya que se pueden subestimar posibles riesgos y la aplicación de medidas preventivas se puede ver comprometida. A pesar de que en este estudio no se encontró evidencia de que ni la gravedad al ingreso ni la evolución de la disfunción orgánica aumentan el riesgo de RAM, las puntuaciones muestran potencial para identificar pacientes de alto riesgo y, por lo tanto, su uso está justificado. La relación entre la estancia prolongada en la UCI y las RAM pone de manifiesto la importancia de la farmacovigilancia activa. Estos resultados pueden servir para guiar las estrategias preventivas y añadir datos para futuras investigaciones y prácticas clínicas en pacientes ancianos críticamente enfermos.

Contribución a la literatura científica

Este estudio subraya la complejidad de identificar RAM en pacientes geriátricos en estado crítico, y hace hincapié en la necesidad de diferenciar las causas alternativas.

Responsabilidades éticas

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en la investigación de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (CAAE 44000715.6.0000.5403).

Financiación

Este estudio fue financiado en parte por el CAPES-Código de Financiación 001. Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq, Brasil).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité internacional de editores de revistas médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>).

En caso de publicación, los autores ceden en exclusiva sus derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo por cualquier medio o formato sonoro, audiovisual o electrónico a Farmacia Hospitalaria y, por extensión, a la SEFH. Para ello, se firmará una carta de cesión de derechos en el momento de enviar la obra a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Fabiana Angelo Marques Carizio: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Isabella do Vale de Souza:** Formal analysis, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Thalita Zago Oliveira:** Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Luana Sueli Silva:** Writing – original draft. **Natalia Chaguri Alves Rodrigues:** Writing – original draft. **Maria Olívia Barbosa Zanetti:** Writing – original draft, Writing – review & editing. **Fabiana Rossi Varallo:** Writing – review & editing, Resources. **Leonardo Régis Leira-Pereira:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Writing – review & editing.

Appendix A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.05.014>.

Bibliografía

- Zanetti MOB, Dos Santos AFM, Santos DF, Leira Pereira LR. Pharmaceutical care for older adults in Brazil: a systematic review. *Infarma*. 2021;33:217–30. doi: [10.14450/2318-9312.v33.e3.a2021.pp217-230](https://doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e3.a2021.pp217-230).
- Bonifácio G, Guimarães R. Texto para discussão 2698 - Projeções populacionais por idade e sexo para o Brasil Até 2100. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada TD; 2021;1–63 doi: [10.38116/td2698](https://doi.org/10.38116/td2698).
- Viana SDSC, Arantes T, Ribeiro SCDC. Interventions of the clinical pharmacist in an Intermediate care unit for elderly patients. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15:283–8. doi: [10.1590/s1679-45082017ao3894](https://doi.org/10.1590/s1679-45082017ao3894).
- Brunker LB, Bonczyk CS, Rengel KF, Hughes CG. Elderly patients and management in intensive care units (ICU): clinical challenges. *Clin Interv Aging*. 2023;18:93–112. doi: [10.2147/CLIA.S365968](https://doi.org/10.2147/CLIA.S365968).
- Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345–55. doi: [10.1007/s00134-005-2763-5](https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5).
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR Risk Score. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142–8. doi: [10.1001/archinternmed.2010.153](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153).
- Tangiisuran B, Scutt G, Stevenson J, Wright J, Onder G, Petrovic M, et al. Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) Model. *PLoS One*. 2014;9, e111254. doi: [10.1371/journal.pone.0111254](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111254).
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8. doi: [10.1001/jama.286.14.1754](https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754).
- Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. IHI Innovation Series White Paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009 [consultado 7 Abr 2023], Disponible en: <https://www.ihl.org/resources/white-papers/ihl-global-trigger-tool-measuring-adverse-events>.
- 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(2):239–45. doi: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment (Monografía en internet) 2023. [consultado 22 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>.
- Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011;6(12), e28096. doi: [10.1371/journal.pone.0028096](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028096).
- Cahir C, Curran C, Walsh C, Hickey A, Brannigan R, Kirke C, et al. Adverse drug reactions in an ageing Population (ADAPT) study: prevalence and risk factors associated with adverse drug reaction-related hospital admissions in older patients. *Front Pharmacol*. 2023;13 doi: [10.3389/fphar.2022.1029067](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1029067).
- Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49:948–58. doi: [10.1093/ageing/afaa188](https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188).
- Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2012;40:823. doi: [10.1097/CCM.0b013e318236f473](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236f473).
- Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021;9:205031212110390. doi: [10.1177/20503121211039099](https://doi.org/10.1177/20503121211039099).
- Atmaja DS, Yulistiani Suharjono, Zairina E. Detection tools for prediction and identification of adverse drug reactions in older patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12:13189. doi: [10.1038/s41598-022-17410-w](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17410-w).