Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) xxx–xxx

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

[Artículo traducido] Valoración farmacoterapéutica y reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos ingresados en cuidados intensivos

Fabiana Angelo Marques Carizio[a], Isabella do Vale de Souza[a,*], Alan Maicon de Oliveira[a], Maria Madalena Corrêa Melo[a], Maria Olívia Barbosa Zanetti[b], Fabiana Rossi Varallo[a] y Leonardo Régis Leira-Pereira[a]

[a] *Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Escuela de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil*
[b] *Departamento de Enfermería Psiquiátrica y Ciencias Humanas, Colegio de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 28 de mayo de 2023
Aceptado el 3 de junio de 2024
On-line el xxxx

Palabras clave:
Ancianos
Cuidados críticos
Interacciones de medicamentos
Efectos adversos y reacciones adversas relacionados con medicamentos
Unidades de cuidados intensivos
Farmacovigilancia
Polifarmacia
Lista de medicamentos potencialmente inapropiados

RESUMEN

Introducción: pacientes de edad avanzada son más susceptibles al uso de medicamentos y los cambios fisiológicos resultantes del envejecimiento y las disfunciones orgánicas presentadas por los pacientes críticamente enfermos pueden alterar el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico. Por lo tanto, personas de edad avanzada en estado crítico presentan mayor vulnerabilidad a la aparición de problemas farmacoterapéuticos.
Objetivo: evaluar la farmacoterapia y el desarrollo de posibles reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes de edad avanzada ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).
Método: se realizó un estudio de cohorte en una UCI para adultos de un hospital universitario brasileño durante un período de 12 meses. Se evaluó diariamente la farmacoterapia de los pacientes, considerando la aparición de RAM e interacciones medicamentosas (IM), uso de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) para personas de edad avanzada y carga anticolinérgica de la farmacoterapia (CAF). Se utilizó una herramienta tipo *Trigger Tool* para la búsqueda activa de RAM, con posterior evaluación de causalidad. El uso de MPI se evaluó mediante los criterios de Beers y los criterios STOPP/START. Se empleó la escala ABC para estimar la CAF. Las bases de datos de medicamentos Micromedexce:sup]® y Drugs.com® se emplearon para evaluar las IM.
Resultados: la muestra de este estudio consistió en 41 pacientes, con edad media de 66,8 años (±5,2). Los 22 *triggers* utilizados ayudaron a identificar 15 posibles RAM, y el 26,8% de los pacientes las desarrollaron. La puntuación media estimada de la CAF fue de 3,0 (±1,8), y los pacientes utilizaron 3,1 (±1,4) y 3,3 (±1,6) MPI según los criterios de Beers y STOPP, respectivamente. Se identificaron 672 IM, con media de 16,8 (±9,5) IM/paciente durante la hospitalización en la UCI. Nuestros hallazgos muestran una asociación entre la aparición de RAM en la UCI y polifarmacia ($p = 0{,}03$) e IM ($p = 0{,}007$), lo que corrobora los esfuerzos para un uso racional de los medicamentos como estrategia preventiva.
Conclusiones: el uso de herramientas para evaluar la farmacoterapia en personas de edad avanzada en la UCI puede ayudar el reconocimiento y prevención de problemas farmacoterapéuticos, con énfasis en identificación de RAM a través de observación de *triggers* y el posterior análisis de causalidad.
© 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/).

Pharmacotherapy assessment and adverse drug reactions in older patients admitted to intensive care

Keywords:
Aged
Critical care
Drug interactions

ABSTRACT

Introduction: Older patients are more susceptible to medication use, and physiological changes resulting from aging and organic dysfunctions presented by critically-ill patients may alter the pharmacokinetic or pharmacodynamic behavior. Thus, critically-ill older people present greater vulnerability to the occurrence of pharmacotherapeutic problems.

Véase contenido relacionado en DOI: https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.06.003.
* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: isabellavale92@gmail.com (I. V. de Souza).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.009
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/).

Cómo citar este artículo: Carizio FAM, et al.. [Artículo traducido] Valoración farmacoterapéutica y reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos ingresados en cuidados intensivos. Farmacia Hospitalaria. 2024. https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.009

Drug-related side effects and adverse reactions
Intensive care units
Pharmacovigilance
Polypharmacy
Potentially inappropriate medication list

Objective: To evaluate pharmacotherapy and the development of potential adverse drug reactions (ADRs) in older patients admitted to an intensive care unit (ICU).
Method: A cohort study was conducted in an ICU for adults of a Brazilian University Hospital during a 12-month period. The patients' pharmacotherapy was evaluated daily, considering the occurrence of ADRs and drug–drug interactions (DDIs), the use of potentially inappropriate medications (PIMs) for older people, and the pharmacotherapy anticholinergic burden (ACB). A trigger tool was used for active search of ADRs, with subsequent causality evaluation. PIM use was evaluated by means of the Beers criteria and the STOPP/START criteria. The ABC scale was employed to estimate ACB. The Micromedex® and Drugs.com® medication databases were employed to evaluate the DDIs.
Results: The sample of this study consisted of 41 patients, with a mean age of 66.8 years old (±5.2). The 22 triggers used assisted in identifying 15 potential ADRs, and 26.8% of the patients developed them. The mean estimated ACB score was 3.0 (±1.8), and the patients used 3.1 (±1.4) and 3.3 (±1.6) PIMs according to the Beers and the STOPP criteria, respectively. A total of 672 DDIs were identified, with a mean of 16.8 (±9.5) DDIs/patient during ICU hospitalization. Our findings show an association between occurrence of ADRs in the ICU and polypharmacy ($p = 0.03$) and DDIs ($p = 0.007$), corroborating efforts for rational medication use as a preventive strategy.
Conclusions: Using tools to evaluate the pharmacotherapy for older people in intensive care can assist in the recognition and prevention of pharmacotherapeutic problems, with emphasis on the identification of ADRs through the observation of triggers and subsequent causality analysis.
© 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

El tratamiento de pacientes en estado crítico supone atender las afecciones potencialmente letales y reducir su riesgo; además, los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) pueden presentar comorbilidades ya existentes[1,2]. Debido a las tendencias demográficas mundiales, una mayoría de los pacientes ingresados en la UCI son mayores de 60 años[3]. La asistencia clínica a estos pacientes debe tener en cuenta los cambios fisiológicos relacionados con la edad y que afectan a la farmacocinética y a la farmacodinámica, así como los problemas de salud crónicos y la polifarmacia[2].

En la población de edad más avanzada, la selección cuidadosa de los medicamentos es crucial para prevenir problemas farmacoterapéuticos. Debido al riesgo de medicamentos potencialmente inadecuados (MPI) para las personas mayores, la UCI requiere una prescripción meticulosa[4]. Las revisiones de expertos y el consenso han llevado al desarrollo de herramientas como las listas de MPI, las escalas de carga anticolinérgica (p. ej. ACB, *Anticholinergic Cognitive Burden*) y las herramientas tipo *triggers* para las reacciones adversas a medicamentos (RAM). El análisis de la causalidad y de las bases de datos de interacciones farmacológicas (IF) también ayuda a evaluar la farmacoterapia y a promover la seguridad de la medicación en las personas mayores.

Los criterios de Beers y STOPP/START *(Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment)* son las listas MPI más importantes y mejor establecidas[5,6]. La escala ACB *(Anticholinergic Cognitive Burden)* estima el carga anticolinérgica (CA) de los medicamentos y ayuda a evaluar los efectos cognitivos en los pacientes mayores, que son más susceptibles de padecer RAM graves debido al bloqueo de la acción de la acetilcolina en el sistema nervioso central (SNC)[7].

La identificación de las RAM en pacientes mayores en estado crítico es un verdadero reto debido a las diversas opciones de tratamiento farmacoterapéutico. La evaluación de la causalidad es esencial para confirmar el episodio y descartar procesos patológicos o acontecimientos adversos relacionados con el estado fisiológico. Establecer un mayor acuerdo sobre los vínculos causales de las RAM refuerza la hipótesis sobre el uso de la medicación y las reacciones adversas, lo que ayuda a optimizar el tratamiento y a reducir el tiempo de hospitalización, las recurrencias y las complicaciones iatrogénicas[8].

La detección de las IF es crucial en la farmacoterapia de pacientes mayores críticamente enfermos. El uso de medicamentos, alimentos o diluyentes concomitantes puede alterar el efecto de los fármacos, y potencialmente amplificar o reducir su acción farmacológica[8]. El objetivo de este estudio es evaluar la farmacoterapia y el posible desarrollo de RAM en pacientes mayores ingresados en una UCI.

Material y métodos

Se trata de un estudio de cohortes realizado en la UCI de adultos del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (HCFMRP-USP), Brasil. Durante el periodo de estudio, el hospital contaba con 727 camas, 9 de las cuales pertenecen a la UCI de adultos (≥18 años). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (CAAE 44000715.6.0000.5403).

Los pacientes incluidos fueron aquellos con edad mayor de 60 años y hospitalizados en la UCI durante más de 48 h entre septiembre de 2016 y septiembre de 2017. Se excluyeron los individuos cuyo análisis sobre la causalidad de las RAM se clasificó como condicional o dudosa. La muestra se seleccionó por conveniencia, ya que los participantes se eligieron en función de la accesibilidad y disponibilidad para el estudio, facilitando así la recopilación de datos. Los participantes que experimentaron posibles RAM durante el estudio fueron asignados al grupo «expuestos», mientras que los que no lo hicieron fueron clasificados como «no expuestos». La muestra de conveniencia fue seleccionada por el farmacéutico clínico y primer autor, Fabiana Angelo Marques Carizio. Se evaluó diariamente la farmacoterapia prescrita, y se tuvo en cuenta la aparición de RAM, los errores de medicación, el uso de MPI y las IF.

Para asegurar la calidad de los datos recogidos, se utilizaron 2 herramientas de evaluación de los posibles errores de medicación: Micromedex® Solutions y Drug Interactions Checker Drugs.com®. Estas herramientas se eligieron por su facilidad de uso, su alcance y las puntuaciones de calidad pertinentes. La magnitud de los errores de medicación se clasificó como contraindicado, grave, moderado o leve. En el análisis solo se tuvieron en cuenta las interacciones contraindicadas y las de mayor importancia clínica, ya que ambas tienen mayor probabilidad de presentar relevancia clínica. Los criterios utilizados para la clasificación se basaron en las bases de datos consultadas[9,10].

Los MPI se evaluaron mediante los criterios de Beers y los STOPP/START. Los criterios de Beers de 2019[5] clasifican los medicamentos en 5 grupos, en función de su adecuación para los pacientes mayores. La categoría 1 contiene los MPI, mientras que la categoría 2 comprende los medicamentos que dependen de la enfermedad subyacente. La categoría 3 enumera los medicamentos que requieren precaución, mientras que la categoría 4 incluye medicamentos con interacciones perjudiciales. Por último, la categoría 5 incluye medicamentos que requieren ajustes de la dosis dependiente de la función renal.

Los criterios STOPP/START se desarrollaron para detectar las prescripciones de las personas mayores, incluidos los MPI (STOPP) y las posibles omisiones de fármacos que son importantes para un

tratamiento adecuado (START). Incluyen un total de 114 criterios: 80 para STOPP y 34 para START[6]. En este estudio solo se utilizaron los criterios STOPP, divididos en secciones A-M según los sistemas fisiológicos o las clases terapéuticas.

La escala ACB se utilizó para clasificar los medicamentos en 3 categorías, según su efecto anticolinérgico: mínimo (puntuación 1), moderado (puntuación 2) e intenso (puntuación 3). Se considera clínicamente significativa cuando la suma de las puntuaciones de todos los medicamentos prescritos es 3 o superior[11]. A efectos de este estudio, se consideró la puntuación más alta obtenida por el participante durante el periodo de seguimiento de la investigación.

Se seleccionaron un total de 28 factores desencadenantes, basados en la herramienta tipo *trigger* del IHI *(Institute for Healthcare Improvement)* para medir reacciones adversas[12], y otras herramientas tipo *triggers* para la búsqueda activa de RAM (tabla 1). Dichos *triggers* se complementaron mediante la consulta de los medicamentos estandarizados, la analítica de laboratorio y los protocolos UCI del HCFMRP-USP. Los factores desencadenantes se identificaron en las prescripciones médicas, las pruebas de laboratorio y la evolución clínica, de acuerdo con la historia clínica del paciente y se utilizaron para la búsqueda activa de disfunciones relacionadas con la medicación. También se emplearon las herramientas *triggers* de Rozich, Haraden y Resar[13].

La evaluación de la causalidad se realizó con la ayuda del algoritmo de Naranjo (NARANJO), el sistema de evaluación de la causalidad de la OMS-UMC y la herramienta LCAT *(Liverpool ADR Causality Assessment Tool)*. En caso de diferencias entre las evaluaciones, se consideró correspondencia cuando al menos 2 de ellos presentaban concordancia en el coeficiente Kappa de Cohen, según la propuesta de calidad de la clasificación de Landis y Koch (tabla complementaria 1) Además, las RAM se clasificaron según los criterios propuestos por Rawlins y Thompson, que las agrupan en tipos de reacciones según su mecanismo de acción[14]. La valoración de la gravedad de las RAM se realizó según la propuesta adaptada del NCCMERP *(National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention)* de los Estados Unidos[15].

Tabla 1
Factores desencadenantes *(triggers)* en la búsqueda activa de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos

Prescripción de fármacos	Analítica	Historia clínica
1 - Antialérgicos (desloratadina, dexclorfeniramina, prometazina, corticoides)	10 - Tiempo de protrombina superior a 100 s 11 - Valor INR superior a 3,0	23 - Hemodiálisis
2 - Vitamina K	12 - aPPT: superior a 1,5	24 - Intubación/ reintubación
3 - Flumazenil	13 - Leucocitos: menos de 3.000×10^6/µl	
4 - Antieméticos (alizaprida, bromoprida, dimenhidrinato + piridoxina, granisetrón, metoclopramida, ondansetrón, palonosetrón)	14 - Plaquetas: menos de 50.000 mm^3 15 - Descenso brusco de 4 puntos o más en el hematocrito o la hemoglobina	25 -Sedación, caídas, letargia
	16 - Glucosa sérica inferior a 50 mg/dl	26 - Erupción cutánea
	17 - Aumento al doble de los valores basales de la creatinina o la urea en suero	
5 - Naloxona	18 - Cultivo positivo de *Clostridium difficile*	27 -Delirio
6 - Antidiarreicos (loperamida)	19 - Nivel sérico de potasio inferior a 3,0 mmol/l	
7 - Poliestireno sulfonato cálcico	20 - Nivel sérico de potasio superior a 5,5 mmol/l	28 - Suspensión repentina de la medicación
8 - Gluconato cálcico o cloruro cálcico	21 - Nivel sérico mínimo de vancomicina superior a 26 µl/ml	
9 - Cloruro de potasio	22 - Transfusión de sangre, componentes sanguíneos y hemoderivados	

aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado; INR = cociente internacional normalizado.

Las asociaciones entre las variables cualitativas se verificaron mediante el test exacto de Fisher. La asociación lineal entre 2 variables cuantitativas se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). Para verificar la diferencia entre las medias, se utilizaron la prueba t de Student y la prueba de Mann–Whitney. El nivel de significación (α) se estableció en 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences® SPSS Inc., versión 17.1.0).

Resultados y discusión

La muestra de este estudio fue de 41 pacientes. De ellos, 21 (51,2%) eran varones y la edad media de los pacientes mayores era de 66,8 años (±5,2). Antes del ingreso en la UCI, el 41,5% ($n = 17$) ya había estado hospitalizado durante más de 14 días, y el ingreso del 85% ($n = 35$) no era planificado (no se había programado con un mínimo de 12 h de antelación). Mediante una estrategia de herramientas tipo *triggers*, el uso de 22 factores desencadenantes ayudó a identificar 15 posibles RAM, que afectaron a 11 (26,8%) pacientes y, en consecuencia, fueron asignados al grupo «expuestos». Por otra parte, el 73,2% de la muestra (30 pacientes mayores) no manifestaron ninguna RAM y constituyeron el grupo «no expuesto».

En la evaluación de la concordancia entre los algoritmos para evaluar la causalidad de las RAM, el OMS-UMC y el LCAT obtuvieron una concordancia moderada (Kappa = 0,43). La concordancia entre NARANJO y LCAT resultó mínima, seguida de NARANJO y OMS-UMC que mostraron una concordancia moderada, con valores Kappa de 0,17 y 0,43, respectivamente.

Teniendo en cuenta la evaluación de causalidad y considerando la concordancia entre al menos 2 algoritmos, las 15 sospechas de RAM se clasificaron como definitiva en un caso ($n = 1$), como probable en 3 ($n = 3$) y como posible en los 11 restantes ($n = 11$) (tabla 2). Respecto a la prevalencia de RAM según el mecanismo de acción, se identificó un tipo A (aumentadas/relacionadas con la dosis) (80%, $n = 12$); un mecanismo tipo C (crónicas/relacionadas con la dosis y el tiempo) y 2 casos no se clasificaron. Las RAM relacionadas con el uso de linezolid no se podían clasificar por tipo, ya que no existía una relación con el mecanismo de acción y se describieron como reacciones por uso prolongado. El linezolid se utilizó dentro de las dosis recomendadas (600 mg cada 12 h), durante un periodo inferior al recomendado para el tratamiento (duración del tratamiento entre 2 y 8 días, con una duración recomendada de 10–14 días) y sin ningún efecto acumulativo, lo que impide establecer una relación causal. En la evaluación de la severidad de las RAM, el 66,7% ($n = 10$) se clasificaron en la categoría E (contribuyeron o provocaron un daño temporal al paciente y requirieron intervención), mientras que las 5 restantes pertenecían a la categoría F (contribuyeron o provocaron un daño temporal al paciente y requirieron hospitalización inicial o prolongada). No se identificaron daños permanentes ni medidas de soporte vital, ni se produjo ninguna muerte como consecuencia de las RAM.

En cuanto a la evaluación realizada con los criterios STOPP (tabla 3), los pacientes de mayor edad utilizaban una media de 3,3 (±1,6) MPI, en un intervalo que oscilaba entre 1 y 9 medicamentos. Según los criterios de Beers (tabla complementaria 2), los pacientes utilizaban una media de 3,1 (±1,4) MPI, con un intervalo que oscilaba entre 1 y 8 fármacos. Cabe destacar que, en ambos análisis realizados, solo un paciente no presentaba prescripción de un MPI.

Solo un paciente no tomaba medicamentos con propiedades anticolinérgicas. La puntuación media estimada de la escala ACB fue de 3,0 (±1,8), y el 53,6% ($n = 22$) tenía una puntuación clínicamente relevante (escala ACB mayor que 3). Entre los fármacos con propiedades anticolinérgicas (tabla complementaria 3), el fentanilo fue el más prescrito (24,8%), seguido de la furosemida (14,5%) y la hidrocortisona (14,5%).

Se identificaron un total de 672 IF clasificadas como severas, que afectaron al 97,5% ($n = 40$) de los pacientes mayores, con una media de IF por paciente de 16,8 (± 9,5) durante su hospitalización en la

Tabla 2
Características de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes ancianos en cuidados intensivos

Triggers indicativos de RAM	Descripción de la RAM	Fármaco sospechoso	Análisis de causalidad de las RAM	Tipo de RAM	Gravedad
Uso de antieméticos	Náuseas y vómitos	Clorhidrato de Tramadol	Posible	A	E
Uso de antieméticos + retirada brusca de la medicación	Náuseas y vómitos	Clorhidrato de Tramadol	Posible	A	E
Sedación, caídas, letargo	Sedación y letargo	Risperidona	Probable	A	E
Sedación, caídas, letargo	Sedación y letargo	Risperidona	Posible	A	E
Descenso brusco de 4 puntos o más en el hematocrito o la hemoglobina + Retirada brusca de la medicación	Hemorragia gastrointestinal	Heparina	Posible	A	F
Plaquetas <50.000 mm^3 + rRetirada brusca de la medicación	Trombocitopenia	Linezolid	Posible	SC	F
Leucocitos, inferior a 3.000 × 10^6/µl + retirada brusca de la medicación	Leucopenia	Linezolid	Probable	SC	F
Cultivo positivo de *Clostridium difficile*	Diarrea	Meropenem, amikacina y vancomicina (uso prolongado)	Posible	C	E
Sedación, caídas, letargo	Sedación y letargo	Lorazepam	Posible	A	E
Sedación, caídas, letargo	Sedación y letargo	Hemifumarato de quetiapina	Posible	A	E
Uso de antieméticos + retirada brusca de la medicación	Náuseas y vómitos	Metadona	Posible	A	E
Leucocitos inferior a 3.000 x10^6/µl + pPlaquetas <50.000 mm^3 + retirada brusca de la medicación	Leucopenia y trombocitopenia	Lamotrigina	Probable	A	F
Uso de antieméticos	Náuseas y vómitos	Micafungina	Posible	A	E
Retirada brusca de la medicación	Trombocitopenia	Micafungina	Definido	A	F
Nivel sérico de potasio <3,0 mmol/l	Hipopotasemia	Furosemida	Posible	A	E

A: Aumentadas/relacionadas con la dosis; C: Aumentadas/relacionadas con la dosis y el tiempo; E: Contribuyeron o provocaron un daño temporal al paciente y requirieron intervención; F: Contribuyeron o provocaron un daño temporal al paciente y requirieron hospitalización inicial o prolongada; RAM: reacciones adversas a medicamentos; SC: no fue posible clasificar el tipo de Reacción Adversa a Medicamento.

UCI. El estudio reveló varias IF que incluían combinaciones terapéuticas habituales en la UCI y que conducen a la exacerbación de la depresión del SNC como el uso de opioides y benzodiacepinas, y la interacción entre fentanilo y midazolam resultó la más prevalente[9,10] (tabla complementaria 4). El fentanilo fue el fármaco con mayor número de IF identificadas, y estaba presente en el 27% de las interacciones notificadas ($n = 181$). Además, las IF en las que uno de los fármacos pertenece a los opioides ocupan los 3 primeros puestos en las interacciones más detectadas, posiblemente debido a su uso generalizado en el tratamiento del dolor. Se observó que el número de medicamentos utilizados durante la hospitalización en la UCI y el número de IF se asociaba con la aparición de RAM (tabla 4).

Se obtuvieron indicios de que los pacientes que desarrollaron RAM presentaban tiempos de hospitalización más prolongados (diferencia media = 5,21 días; IC, 95% = 2,32-8,10, $p < 0,001$). No se encontraron indicios de que los pacientes que fallecieron estuvieran expuestos a más episodios de RAM respecto a aquellos que fueron enviados a planta o a cuidados paliativos. Aunque el presente estudio no encontró una asociación entre el uso de MPI y la aparición de RAM (tabla 4), entre los medicamentos clasificados como MPI según los criterios de Beers, 3 fueron responsables de RAM (lorazepam, quetiapina y risperidona). En la evaluación con los criterios STOPP, 3 situaciones condujeron a la aparición de RAM: duplicidad por clase de medicamento (tramadol y metadona); uso de furosemida; y uso de 2 o más medicamentos con propiedades anticolinérgicas (quetiapina y risperidona).

Tabla 3
Medicamentos potencialmente inadecuados, según los criterios STOPP y sus respectivas secciones/categorías, prescritos a pacientes mayores en la unidad de cuidados intensivos

Sección	Criterios de uso potencialmente inadecuado	*n* (%)
A: Criterios de indicación del medicamento	Clase de fármaco duplicado	31 (22,6)
B: Criterios del sistema cardiovascular	Amiodarona	16 (11,7)
	Clonidina	02 (1,5)
	Espironolactona	02 (1,5)
	Furosemida	04 (2,9)
	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	03 (2,2)
C: Criterios para sistema de coagulación	Ácido acetilsalicílico >160 mg	02 (1,5)
D: Criterios para sistema nervioso central	Anticolinérgicos en demencia (clorpromazina y quetiapina)	02 (1,5)
	Clorpromazina	01 (0,7)
	Prometazina	01 (0,7)
G: Criterios para el sistema respiratorio	Benzodiacepinas con insuficiencia respiratoria aguda o crónica	12 (8,8)
L: Fármacos analgésicos	Opiáceos sin laxantes	26 (19,0)
M: Carga de fármacos antimuscarínicos/ anticolinérgicos	2 o más fármacos con propiedades anticolinérgicas	35 (25,6)

La prevalencia estimada de las RAM en otras publicaciones científicas y según las herramientas *triggers* se sitúa entre el 10,7 y el 16,5%, y la mayoría de las reacciones se clasificaron como causadas probable o posiblemente por un medicamento[16–18]. Estos datos corroboran nuestros hallazgos, y es importante destacar que la investigación se realizó en el contexto específico de los cuidados intensivos, en el que se recomienda utilizar más de una herramienta para determinar la causalidad[19]; además, la población presentaba unas características (personas mayores hospitalizadas) que limitaban el tamaño de la muestra. Por lo tanto, estos aspectos justifican la baja prevalencia de factores desencadenantes que detectaron posibles RAM.

Varallo et al.[16], observaron algunos factores de confusión que pueden interferir a la hora de identificar sospecha de RAM mediante las herramientas *triggers*. Estos factores de confusión están relacionados con las condiciones clínicas de los pacientes (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática y deterioro del estado general de la salud) e implican directamente una atribución causal, lo que permite sobreestimar o subestimar las RAM. Por lo tanto, para confirmar la sospecha de una reacción adversa debida a un medicamento, deben utilizarse, de forma simultánea, herramientas *triggers* y de causalidad de las RAM[16]. Esto concuerda con nuestros hallazgos, en los que la mayoría de los factores desencadenantes identificados se asociaron con la aparición de enfermedades en los pacientes, y la evaluación de la causalidad del evento, proporcionó orientación para su gestión.

En varios estudios de investigación realizados en hospitales, el uso de antihistamínicos y antieméticos también se encontraba entre los factores detonantes más notificados[17,18,20]. También destacaron la interrupción brusca del uso de un medicamento, la sedación excesiva (letargo y caídas) y la elevación de la creatinina sérica[16,18,20]. Según Pandya et al.[17] los efectos adversos detectados con mayor prevalencia eran los trastornos gastrointestinales (21%) y los trastornos cardíacos (19,3%), seguidos de las reacciones cutáneas (17,7%). En el presente estudio, las posibles RAM se manifestaron como problemas

Tabla 4
Variables farmacoterapéuticas y desempeño de los instrumentos utilizados en la evaluación del tratamiento para pacientes ancianos en cuidados intensivos

Variables e instrumentos	Grupo expuesto		Grupo no expuesto		IC 95%	*p*
	n = 11		*n* = 30			
	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.		
Medicamentos utilizados durante la hospitalización en la UCI	29,1 (7,1)	19–40	23,3 (7,0)	11–40	− 10,77-0,75	0,03
Media de medicamentos utilizados por día	12,1 (3,0)	8,2–17,1	10,3 (2,7)	6,0–15,5	− 3,73-0,20	0,07
Interacciones farmacológicas	22,5 (2,7)	05–46	14,1 (1,6)	00–27	2,23-14,48	0,007
Medicamentos potencialmente inadecuados para personas mayores-criterios de Beers	3,7 (0,6)	02–08	2,8 (0,3)	00–05	− 2,22-0,36	0,16
Medicamentos potencialmente inadecuados para personas mayores-criterios STOPP	3,7 (0,6)	02–09	3,2 (0,3)	00–06	− 0,78-1,84	0,43
Escala ACB	3,4 (2,2)	01–09	2,9 (1,7)	00–08	− 0,80-1,79	0,44

Mín.: mínimo; Máx: máximo; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; UCI: unidad de cuidados intensivos; ACB: escala para carga anticolinérgica (deterioro cognitivo).

gastrointestinales y trastornos de los sistemas nervioso circulatorio o linfático.

La evaluación de la CA con la escala ACB en la farmacoterapia de personas mayores es una práctica conocida para identificar posibles RAM que puedan comprometer la evolución cognitiva y física de estos pacientes y, además, este tipo de monitorización puede contribuir a conocer con antelación el riesgo de aparición de la RAM[8]. En el estudio realizado por Wolters et al.[21], en el que también se evaluaron pacientes de UCI, el fentanilo fue uno de los fármacos con mayor CA administrada a pacientes en cuanto a número de días, también destacaron la morfina y el midazolam. Estos datos son similares a nuestros resultados, además de coincidir en el perfil de los pacientes del estudio, caracterizados por la necesidad de analgesia y sedación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no existe consenso respecto a la CA como un factor de riesgo de las RAM en el contexto de la UCI, ya que la vulnerabilidad fisiológica de los pacientes críticos aumenta su exposición a factores nocivos[22]. Por lo tanto, en teoría, los individuos que presentan situaciones fisiológicas de vulnerabilidad, como aquellas que alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar RAM ante una CA elevada y necesitan mayor vigilancia respecto al tratamiento con agentes anticolinérgicos.

Según los criterios de Beers y STOPP, las benzodiacepinas y los diuréticos son las clases de MPI más habituales en las unidades hospitalarias, incluidas aquellas que prestan cuidados intensivos[23]. Otros entornos apuntan también a la aspirina, a los antiinflamatorios no esteroideos, los agentes antiplaquetarios/anticoagulantes y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como medicamentos potencialmente inadecuados más habituales [24,25]. En nuestra investigación, el omeprazol también fue uno de los MPI más detectado por los instrumentos. Sin embargo, en nuestra muestra, y de forma similar a los demás estudios, destacaron la insulina (de acción rápida) y la amiodarona. No obstante, aunque sean medicamentos inadecuados para su uso en la población anciana, se debe tener en cuenta que a veces no se dispone de una terapia alternativa, como en el caso de la insulina y de los inhibidores de la bomba de protones. En algunos casos, otras clases de medicamentos pueden no estar disponibles debido a su elevado coste.

Por lo tanto, se necesitan medidas para el manejo del uso de MPI, tales como administrar la medicación en la dosis terapéutica más baja posible, ajustada de acuerdo con la funciones renal y hepática, y realizar un manejo cauteloso con un uso restringido al control de la situación aguda que lo requiera[26]. Las estrategias de prevención mediante la revisión de la prescripción y la comunicación multidisciplinar son otras herramientas necesarias, y eso incluye la posibilidad de poner en práctica la desprescripción. Como estrategia preventiva, se debe considerar el riesgo-beneficio del uso de los MPI y, tan pronto como desparezca la necesidad de su uso, se debe realizar la desprescripción: por ejemplo, en casos en los que la extubación ha sido exitosa o no existen riesgos de úlceras por estrés.

En cuanto a las RAM, los pacientes críticos se caracterizan por el uso de fármacos que causan asociaciones que implican a los anticoagulantes/antiagregantes plaquetarios, antimicrobianos y anticonvulsivos[27,28]. También es evidente que los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso están relacionados con más del 50% de las RAM en este segmento de población[28]. Esto también está en consonancia con las particularidades de nuestra muestra y la farmacoterapia recomendada para las afecciones de esta población: es habitual que los pacientes en la UCI presenten ansiedad, agitación y dolor y, por lo tanto, que se utilicen mucho los analgésicos y sedantes.

Un estudio multicéntrico mostró que el valor medio de las posibles RAM en la UCI era de 70,1/1.000 administraciones de fármaco, y se reducía a 31,0/1.000 administraciones cuando solo se consideraban las posibles RAM con relevancia clínica[29]. Algunas estrategias para reducir las RAM pueden ser: evitar las combinaciones de fármacos de alto riesgo, aumentar la monitorización del paciente cuando no sea posible evitarlo y aumentar las alertas en caso de relevancia clínica[30]. Además, los sistemas de apoyo para la toma de decisiones clínicas deberían limitarse a las alertas de posibles RAM con relevancia clínica y así evitar la fatiga por alertas del equipo sanitario[29,30].

Nuestros hallazgos demuestran una asociación entre la aparición de RAM en la UCI y la polifarmacia. La polifarmacia, inherente a los cuidados intensivos, constituye una situación de riesgo, también en sí misma, para la aparición de acontecimientos adversos, como los errores de medicación y las RAM. Además, la aparición de posibles RAM es elevada en el ámbito de la UCI y, además de la vulnerabilidad individual de cada paciente, pueden contribuir a las mismas la polifarmacia y situaciones en las que el resultado clínico de la RAM es deseable (por ejemplo, aumentar la sedación). Por lo tanto, es necesario dirigir los esfuerzos del equipo multidisciplinar hacia acciones que garanticen la seguridad del paciente, con la ejecución de estrategias que aseguren el uso racional de los medicamentos.

Limitaciones

La principal limitación del estudio fue el número de pacientes, ya que impidió la realización de análisis más firmes. Durante la recolección de datos, algunos factores limitaron la obtención de un mayor tamaño muestral y condujeron a otras debilidades del estudio, como las siguientes: número de camas de la UCI (9); criterio de inclusión, pacientes con edad mayor de 60 años; tiempo de hospitalización y, consecuentemente, admisión reducida de nuevos participantes en el estudio; cantidad de datos evaluados diariamente por paciente y número de factores desencadenantes en la búsqueda activa de RAM.

A pesar de las limitaciones presentadas, este estudio contribuye a la descripción de pacientes mayores en cuidados intensivos y a comprender la necesidad de realizar más estudios dentro del complejo y particular entorno hospitalario.

Contribución a la literatura científica

El uso de herramientas específicas para identificar la posibilidad de aparición de RAM en la población anciana, y concretamente en pacientes ancianos críticamente enfermos, ayuda a la detección y prevención de importantes problemas farmacoterapéuticos.

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en 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 los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo a Farmacia Hospitalaria y, por extensión, a la SEFH. Para ello, se firmará una carta de cesión de derechos en el momento de enviar el trabajo a través del sistema de gestión de manuscritos online.http://www.icmje.org/

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. **Alan Maicon de Oliveira:** Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Maria Madalena Corrêa Melo:** Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Maria Olívia Barbosa Zanetti:** Writing – original draft, Writing – review & editing. **Fabiana Rossi Varallo:** Resources, Writing – review & editing. **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.2024.10.009.

Bibliografía

1. Jackson M, Cairns T. Care of the critically ill patient. Surgery (Oxford). 2021;39:29–36.
2. Garpestad E, Devlin JW. Polypharmacy and delirium in critically ill older adults. Clin Geriatr Med. 2017;33:189–203.
3. Aguiar LMM, Martins GS, Valduga R, Gerez AP, Carmo EC, Cunha KC, et al. Profile of adult intensive care units in Brazil: systematic review of observational studies. Rev Bras Ter Intens. 2022;33(4):624–34.
4. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem. 2010;17 (6):571–84.
5. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674–94.
6. Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J. and O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment) consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46(2):72–83.
7. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. J Clin Psychiatr. 2001;62(Suppl 21):11–4.
8. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, de Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: causality assessment in hospitals. Oiso N, editor. PLoS ONE [Internet]. 2017;12(2), e0171470.
9. Truven Health Analytics Micromedex® Solutions Drug Interactions. [Internet]. 2022. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com.
10. Drug Interactions Checker - Drugs.com®. [Internet]. 2022. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
11. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. J. Aging Health [Internet]. 2008;20 (2):126–41.
12. Griffin F.A. and Resar R.K., IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events, *IHI Innovation Series white paper*, 2nd ed., 2009, Institute for Healthcare Improvement; Cambridge, Massachusett. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en: https://app.ihi.org/webex/gtt/ihiglobaltriggertoolwhitepaper2009.pdf
13. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication-related harm. Qual Saf Health Care [Internet]. 2003;12(3):194–200.
14. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 18–45.
15. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), Index for Categorizing Medication Errors, [Internet], 2001. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html
16. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, Queiroz RH, Luz E, Marusic S. Confounding variables and the performance of triggers in detecting unreported adverse drug reactions. Clin Ther [Internet]. 2017;39(4):686–96.
17. Pandya AD, Patel K, Rana D, Patel B. Global trigger tool: proficient adverse drug reaction autodetection method in critical care patient units. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2020;24(3):172–8.
18. Menat U, Desai CK, Panchal JR, Iyer G. An evaluation of trigger tool method for adverse drug reaction monitoring at a tertiary care teaching hospital. Perspect Clin Res [Internet]. 2021;12(1):33–9.
19. Kane-Gill SL, Forsberg EA, Verrico MM, Handler SM. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting. Drug Saf [Internet]. 2012;35(8):645–53.
20. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. Rev Saude Publica. 2013;47(6):1102–11. doi: 10.1590/s0034-8910.2013047004735.
21. Wolters AE, Zaal IJ, Veldhuijzen DS, Cremer OL, Devlin JW, van Dijk D, et al. Anticholinergic medication use and transition to delirium in critically Ill patients: a prospective cohort study. Crit Care Med. 2015;43(9):1846–52. doi: 10.1097/CCM.0000000000001094.
22. Varallo F.R., de Oliveira A.M., Zanetti A.C.B., Capucho H.C., Pereira L.R.L., Pereira L.B., et al., 8. Drug-Induced Delirium among Older People [Internet]. In: Teresa Herdeiro M, Roque F, Figueiras A, Magalhães Silva T, editors. New Insights into the Future of Pharmacoepidemiology and Drug Safety, IntechOpen; 2021, 200 p. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.95470
23. Bai Y, Wang J, Li G, Zhou Z, Zhang C. Evaluation of potentially inappropriate medications in older patients admitted to the cardiac Intensive Care Unit according to the 2019 Beers criteria, STOPP criteria version 2 and Chinese criteria. J Clin Pharm Ther. 2022;47(12):1994–2007. doi: 10.1111/jcpt.13736.
24. Sari YE, Unluoglu I, Cavusoglu Y, Bilge U. Inappropriate drug use rates of geriatric patients attending to a university hospital cardiology policlinic. Niger J Clin Pract. 2021;24(11):1719–27. doi: 10.4103/njcp.njcp_517_18.
25. Wang F, Xu G, Rong C, Wu X. Association between potentially inappropriate medication and adverse drug reactions in hospitalized elderly patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46(4):1139–47. doi: 10.1111/jcpt.13413.
26. Instituto para práticas Seguros para Medicamentos (ISMP), Medicamentos Potencialmente Inadequados Para Idosos. Volume 7, Número 3, Agosto 2017. [consultado 18 Jul 2024]. Disponible en https://www.ismpbrasil.org/site/wp-content/uploads/2017/09/is_0006_17a_boletim_agosto_ismp_210x276mm_v2.pdf
27. Wang H, Shi H, Wang N, Wang Y, Zhang L, Zhao Y, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in the cardiothoracic intensive care unit patients in a Chinese tertiary care teaching hospital. BMC Pharmacol Toxicol. 2022;23(1):39. doi: 10.1186/s40360-022-00582-6.
28. Ghimire R, Prasad P, Parajuli S, Basnet R, Lamichhane P, Poudel N, et al. Potential drug-drug Interaction among the patients admitted in intensive care units of a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study. JNMA J Nepal Med Assoc. 2022;60(247):263–7.
29. Bakker T, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Vermeijden WJ, Bosman RJ, De Lange DW, et al. Clinically relevant potential drug-drug interactions in intensive care patients: a large retrospective observational multicenter study. J Crit Care [Internet]. 2021;62: 124–30.
30. Klopotowska JE, Leopold J, Bakker T, Yasrebi-de Kom I, Engelaer FM, De Jonge E, et al. Adverse drug events caused by three high-risk drug–drug interactions in patients admitted to intensive care units: A multicentre retrospective observational study. Brit J Clinical Pharma. 2024;90:164–75. https://doi.org/10.1111/bcp.15882.