Factores de Riesgo asociados con reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados.

Scolari M.[1], Trovato D. [2], Sanz M.A. [3], Ernst G. [4].

1. Servicio de Farmacia.
2. Servicio de Clínica Médica
3. Servicio de Calidad y Seguridad del Paciente
4. Departamento de Docencia e Investigación

Fecha de recepción: 09/04/2026 Fecha de aceptación: 09/06/2026
DOI: (Se mostrará en el documento final)

RESUMEN

Objetivos: Identificar Factores de Riesgo (FR) asociados a reacciones adversas a medicamentos (RAM) en adultos internados en un hospital argentino, comparando pacientes que presentaron RAM con controles expuestos a los mismos fármacos sin eventos adversos.

Métodos: Se realizó un estudio caso-control, retrospectivo y monocéntrico entre 2020 y 2023. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados en áreas no críticas. Se analizaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y características de las RAM. Se aplicó regresión logística multivariada para identificar FR independientes.

Resultados: Se incluyeron 143 casos y 199 controles. Las RAM fueron más frecuentes en mujeres, pacientes con insuficiencia renal, antecedentes de trasplante de órgano sólido y polimedicación. Los fármacos más implicados fueron antimicrobianos y opioides. Las RAM tipo A (dependientes de dosis) fueron las más comunes. El análisis multivariado identificó como FR: trasplante (OR=3,667), insuficiencia renal (OR=3,481), creatinina elevada (OR=2,136) y número de medicamentos (OR=1,115).

Conclusiones: El sexo femenino, la disfunción renal, el antecedente de trasplante y la polimedicación se asociaron significativamente con la ocurrencia de RAM. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un monitoreo farmacoterapéutico riguroso en pacientes hospitalizados.

Palabras clave: Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, hospitalización, adulto, Factores de riesgo.

Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized adult patients.

ABSTRACT

Objetives: This study aimed to identify risk factors associated with adverse drug reactions (ADRs) in adult patients admitted to an Argentine hospital, by comparing individuals who experienced ADRs with matched controls exposed to the same medications without adverse events.

Methods: A retrospective, single-center case-control study was conducted between 2020 and 2023. Adults over 18 years old hospitalized in non-critical care units were included. Demographic, clinical, and laboratory variables were analyzed, along with ADR characteristics. Multivariate logistic regression was used to identify independent risk factors.

Results: A total of 143 cases and 199 controls were included. ADRs were more frequent in female patients, those with renal impairment, solid organ transplants, and polypharmacy. The most commonly implicated drugs were antimicrobials and opioids. Type A ADRs (dose-dependent) were predominant. Multivariate analysis identified the following risk factors: solid organ transplant (OR=3.667), prior renal impairment (OR=3.481), elevated serum creatinine (OR=2.136), and number of concomitant medications (OR=1.115).

Conclusions: Female sex, renal dysfunction, history of organ transplantation, and polypharmacy were significantly associated with the occurrence of ADRs. These findings highlight the importance of enhanced pharmacotherapeutic monitoring in vulnerable hospitalized populations.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions, hospitalization, adult, risk factors.

Perdriel 74, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Código postal: C1280AEB.
marianjosescolari@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos para tratar, diagnosticar o prevenir una enfermedad lleva aparejado dos tipos de efectos indisociables: los terapéuticos y los adversos. Los primeros son siempre deseados y justifican el uso en terapéutica luego de los ensayos clínicos. Por otro lado, los efectos adversos, también conocidos como reacciones adversas a medicamentos (RAM), son perjudiciales para los pacientes, aunque no siempre tienen un impacto clínico importante. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM se define como una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando éste se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica[1]. En otras palabras, un medicamento puede provocar daño en el paciente aun cuando su uso es el apropiado. Según Rawlins y Thompson[2], las RAM pueden dividirse en dos grupos: las que ocurren por un mecanismo conocido y dependiente de las dosis administradas (RAM tipo A) y las idiosincráticas de las cuales se desconoce su mecanismo y suelen ser independientes de la dosis (RAM tipo B). Sin embargo, estimar cuando y de qué manera se producirá una RAM en un paciente determinado, aun siendo tipo A (RAMA), es complejo. La herramienta disponible para el conocimiento de las RAM más allá de los ensayos clínicos es la farmacovigilancia. Esta provee información relevante para el conocimiento del perfil de seguridad de los medicamentos empleados en la población general. Sin embargo, está lejos de ser una herramienta libre de sesgos o debilidades y la información provista para la detección precoz de pacientes vulnerables es escasa [2]. A pesar de la existencia de sistemas de farmacovigilancia de envergadura nacional (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica -ANMAT-) e incluso mundial (Centro de Monitoreo de Uppsala) que brindan información sobre las RAM notificadas a lo largo y ancho del planeta, no es sencillo predecir sobre qué pacientes ocurrirá una RAM a un medicamento determinado. O qué paciente es más propenso a padecer una RAM de gran severidad. Tampoco están esclarecidas las características que presentan con mayor frecuencia los pacientes que padecen RAM. Si bien existen estudios que han evaluado factores de riesgo (FR) para padecer eventos adversos[4-6], los resultados son diferentes en cada uno. Evans y colaboradores[4] sugirieron que la edad avanzada, el sexo femenino, la función renal disminuida y la cantidad de comorbilidades, podrían asociarse al padecimiento de eventos adversos. Hernández-Morales[5], señaló al sexo femenino como posible FR, también lo hizo para el antecedente de alergia a medicamentos y la estancia hospitalaria prolongada. En un estudio realizado en Nigeria, se reportó que el sexo masculino y la cantidad de medicamentos indicados podrían ser FR para RAM[6]. Hasta la fecha, es escasa la cantidad trabajos que tratan esta problemática proveniente de nuestro país o Latinoamérica, por lo que estudios de estas características, aportarían información valiosa referida a nuestro territorio.

En el presente estudio, se evaluaron las características diferenciales de pacientes adultos hospitalizados en los cuales se detectó al menos una RAM, respecto de otro grupo de pacientes sin RAM considerado como control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó un estudio caso – control, monocéntrico y retrospectivo entre el 1 de enero 2020 y el 31 de diciembre 2023, durante la internación de pacientes asistidos en el Hospital Británico de Buenos Aires. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de dicho centro.

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que se encontraban internados en áreas clínico – quirúrgicas no críticas con información personal e historia clínica completa.

Pacientes caso: Se definió paciente caso como aquel en el que se detectó una RAM durante su internación a cualquier medicamento, la cual se encontraba registrada en la base de datos de farmacovigilancia del Servicio de Farmacia del Hospital Británico.

Pacientes control: Se consideró paciente control a aquel para el que no se detectó ninguna RAM en similar período y que fue expuesto al mismo medicamento sospechoso que causó una RAM en un paciente caso. Los mismos fueron identificados retrospectivamente a través de la base de datos de historias clínicas electrónicas de pacientes ingresados. Cada paciente del grupo control se seleccionó manteniendo una proporción aproximada de 2:1, en una fecha comparable (±7 días), a la del paciente caso respectivo.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes con información incompleta, mujeres embarazadas, pacientes pediátricos o en fin de vida.

Variables demográficas y antecedentes patológicos: De la historia clínica electrónica de cada

paciente incluido se extrajeron los antecedentes personales, la presencia de polimedicación (definida como la indicación cinco o más medicamentos simultáneos), edad, sexo, y medicamentos concomitantes al sospechoso de haber causado la RAM. Se estimó el número de comorbilidades presentes en cada paciente y índice de comorbilidad de Charlson [7] respectivo.

Variables de hospitalización: Empleando la historia clínica electrónica de cada paciente se establecieron los días de estancia hospitalaria hasta la ocurrencia de la RAM, la fecha de la misma y la estancia luego de su ocurrencia. Para poder valorar la latencia en ocurrir una RAM, se determinó para los pacientes del grupo control la estancia hospitalaria hasta la fecha en la que se detectó una RAM en un paciente caso. Del laboratorio de cada paciente se consideró: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, urea sérica, creatinina sérica, albúmina sérica, aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total. Todos los valores se extrajeron del registro más próximo disponible previo al momento de la RAM tanto para pacientes caso como controles.

Se estimó el filtrado glomerular empleando la ecuación *modification of diet in renal disease* (MDRD) de cuatro variables para los pacientes sin enfermedad renal crónica y la *chronic kiney disease epidimology collaboration* (CKD-EPI) para aquellos pacientes con enfermedad renal crónica como antecedente previo, de acuerdo a bibliografía[8,9] Se definió insuficiencia renal (IR) como un valor de la tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1,73m2. Si bien las dosis de medicamentos indicados a los pacientes asistidos en nuestro hospital son validadas en su totalidad por el equipo de Farmacia Clínica, la dosis de los pacientes caso fue nuevamente revisada si se detectó IR antes de la ocurrencia de la RAM, para descartar que ésta haya sido posiblemente causada por una dosis excesiva respecto de la función renal del paciente de interés.

Características de las reacciones adversas: La definición de RAM empleada en este estudio fue la publicada por la OMS[1]. A partir de los registros obtenidos de la base de datos de farmacovigilancia, las RAM detectadas fueron clasificadas según su nivel de causalidad empleando el algoritmo de Naranjo[10] y según su severidad[11]. Además, se clasificaron en base a la dependencia de la dosis y el mecanismo de acción del fármaco sospechoso según lo descrito por Rawlins y Thompson[2].

Análisis estadístico: Se realizó un análisis estadístico descriptivo en el cual las variables continuas se expresaron como mediana e intervalo intercuartílico 25-75% (ICC) o como media y desvío estándar (SD), según correspondiera, y las cualitativas como porcentaje. Para comparar los grupos con y sin RAM, se utilizó una prueba t o el test de Mann-Whitney para las variables continuas, o el test de exactitud Fischer o Chi cuadrado para las cualitativas. Las características de los pacientes caso que hayan mostrado diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) respecto de los pacientes control fueron identificadas como posibles FR y consideradas para análisis de regresión logística multivariado. Los resultados de dicho análisis se expresaron como razón de probabilidad (OR) e intervalo de confianza (IC 95%). Se utilizó el software MedCalc12.2.1

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 143 pacientes con RAM y 199 pacientes considerados como controles. La tabla 1 muestra las características basales de ambos grupos de pacientes.

Considerando las características demográficas y los antecedentes patológicos de los pacientes, los del grupo control mostraron una mediada de edad superior a la del grupo caso, siendo las mismas 66 (52-76) y 64 (45-72) años, respectivamente ($p<0,018$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes mayores de 65 años en cada grupo ($p<0,379$). El 58,0% (83) de los pacientes caso fueron de sexo femenino, en tanto que en los del grupo control esta proporción fue del 40,7% (81) ($p<0,002$).

El 3,5% (5) de los pacientes del grupo caso habían realizado al menos una sesión de hemodiálisis en los últimos 6 meses, en tanto que el 0,5% (1) de los pacientes del grupo control había mostrado este antecedente ($p<0,037$). Los pacientes que se habían realizado un trasplante de órgano sólido estuvieron en mayor proporción en el grupo de pacientes caso con 7,7% (11) en comparación con el 2,5% (5) del grupo control ($p<0,025$). El resto de los antecedentes estuvieron balanceados entre ambos grupos.

La tabla 2 muestra las características de hospitalización de ambos grupos de pacientes. La cantidad de medicación prescripta de forma concomitante al fármaco sospechoso al momento de la RAM fue mayor para los pacientes del grupo caso. Los mismos mostraron 8 (6-10) medicamentos en comparación con 7 (5-10) medicamentos indicados en los pacientes control ($p<0,006$). La tasa de IR justo antes de la

Tabla 1: Características demográficas y antecedentes personales de los pacientes del grupo caso y del grupo control.

	Grupo caso (RAM)	Grupo control (no RAM)	p
Cantidad de pacientes	143	199	NA
Características basales de los pacientes			
Edad mediana (ICC)	64 (45-72)	66 (52-76)	0,018
Edad superior a 65 años (%,n)	49,0 (70)	53,8 (107)	0,379
Sexo Femenino (%,n)	58,0 (83)	40,7 (81)	0,002
Tabaquismo (%,n)	28,7 (41)	37,2 (74)	0,100
Diabetes (%,n)	18,9 (27)	13,6 (27)	0,184
Dislipemia (%,n)	27,3 (39)	23,1 (46)	0,380
Obesidad (%,n)	9,8 (14)	13,1 (26)	0,344
Antecedente de enfermedad renal (%,n)	14,0 (20)	12,6 (25)	0,701
Antecedente de hemodiálisis (%,n)	3,5 (5)	0,5 (1)	0,037
Hipertensión (%,n)	42,7 (61)	44,2 (88)	0,691
Hipotiroidismo (%,n)	16,8 (24)	16,1 (32)	0,862
EPOC (%,n)	7,0 (10)	9,8 (18)	0,495
Antecedente de ACV (%,n)	4,9 (7)	5,0 (10)	0,940
Anemia (%,n)	4,9 (7)	3,0 (6)	0,834
Insuficiencia cardíaca (%,n)	2,8 (4)	3,5 (7)	0,710
Antecedente de IAM (%,n)	2,1 (3)	3,0 (6)	0,601
Arritmias (%,n)	3,5 (5)	5,5 (11)	0,380
Cáncer (%,n)	19,6 (28)	24,6 (49)	0,271
Metástasis sólida (%,n)	14,0 (20)	10,1 (20)	0,251
Enfermedad oncohematológica (%,n)	20,3 (29)	16,1 (32)	0,317
Trasplante órgano sólido (%,n)	7,7 (11)	2,5 (5)	0,025
Trasplante de células hematopoyéticas (%,n)	6,3 (9)	2,5 (5)	0,082
Enfermedad psiquiátrica (%,n)	7,7 (11)	8,5 (17)	0,765
Antecedente de alergia medicamentosa (%,n)	11,9 (17)	8,0 (16)	0,235
Mediana de Comorbilidades (ICC)	4 (3-6)	4 (2-5)	0,07
Índice de Charlson (mediana e ICC)	3 (2-6)	4 (2-5)	0,716
Índice de Charlson >4 (%,n)	39,2 (56)	34,7 (69)	0,317

ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM: infarto agudo de miocardio, ICC: intervalo intercuartílico, NA: no aplica, RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Tabla 2: Variables de hospitalización de los pacientes del grupo caso y del grupo control

Variables de la hospitalización	Grupo caso (RAM)	Grupo control (no RAM)	p
Medicación prescripta (n)	8 (6-10)	7 (5-10)	0,006
Indicación de fármacos con bajo IT (%,n)	33,6(48)	29,1(58)	0,383
Polimedicación (%,n)	88,8(127)	82,9(165)	0,128
TFG medio (ml/min/1,73m2)	87,8±47,5	97,1±84,5	0,233
Insuficiencia renal (%,n)	33,6(48)	17,6(35)	0,001
Creatinina sérica media (mg/dl)	1,1±1,3	0,9±0,4	0,022
Urea sérica media (mg/dl)	48±33	44±24	0,133
Albúmina sérica (g/dl)	3,2(2,8-3,6)	3,3 (2,9-3,6)	0,738
Bilirrubina total (mg/dl)	0,5 (0,4-0,8)	0,5 (0,4-0,8)	0,551
Aspartato aminotransferasa (U/L)	22 (16-41)	20 (14-30)	0,043
Alanina aminotransferasa (U/L)	26 (14-61)	25 (14-38)	0,27
Fosfatasa alcalina (U/L)	93 (64-149)	88 (69-117)	0,624
Hemoglobina (g/dl)	10,4±2,0	10,7±2,0	0,632
Anemia en internación previa a RAM	82,5 (118)	80,4 (160)	0,621
Plaquetas (/microlitro)	215343±127054	211118±137988	0,774
Eosinófilos (%)	0,7 (0,0-3,3)	0,4 (0,0-2,3)	0,444
Neutrófilos (n)	5320 (3131-8259)	5062 (2945-8614)	0,797
Glóbulos blancos (n)	7700 (4650-11050)	7900 (4700-11200)	0,585
Estacia previa en UTI (%,n)	18,9 (27)	15,1 (30)	0,352
Medicamento EV (%,n)	75,5 (108)	74,9 (149)	0,891
Estancia post RAM (días)	5 (0-12)	6 (2-12)	0,067
Estancia total (días)	13 (6-34)	12 (4-25)	0,037
Estancia hasta RAM (días)	5 (2-12)	5 (1-11)	0,388
Motivo de ingreso clínico	33,6 (48)	28,1 (56)	0,282
Motivo de ingreso infeccioso	37,7 (54)	41,7 (83)	0,221
Motivo de ingreso quirúrgico	28,7 (41)	30,2 (60)	0,767
Mortalidad (%,n)	11,2 (16)	10,1 (20)	0,735

EV: endovenoso, IT: índice terapéutico, RAM: reacciones adversas a medicamentos, TFG: tasa de filtrado glomerular, UTI: unidad de terapia intensiva.

ocurrencia de la RAM fue significativamente superior en los pacientes caso (33,6%) respecto de los controles (17,6%) con p<0,001. Si bien el valor de la TFG de los pacientes caso fue menor que el de los pacientes controles, no mostró diferencias significativas. Sin embargo, los pacientes del grupo caso mostraron un valor medio de creatinina sérica mayor que el de los pacientes del grupo control (p<0,022). La estancia hospitalaria total fue superior para los pacientes del grupo caso siendo 13 (6-34) días (p<0,037).

En cuanto a las características de las RAM, el 84,6% (121) fueron de casualidad probable, en tanto que el 11,9% (17) y el 3,5% (5) fueron de causalidad posible y definida según el algoritmo de Naranjo (10), respectivamente. Considerando su severidad, el 55,2% (79) se clasificaron como moderadas, en tanto que el 38,5% (55) fueron leves. El 6,3% (9) restante fue clasificado como graves o severas. El 59,4% (85) de las RAM fueron evaluadas como dependientes de la dosis (tipo A). Los sistemas de órganos afectados con mayor frecuencia por las RAM fueron el digestivo y del metabolismo con 35,7% (51), el nervioso con 21,0% (30) y la piel con 16,1% (23).

En la tabla 3 se muestran las características generales de todas las RAM incluidas.

Los fármacos mayormente considerados como posibles causales de las 143 RAM fueron antimicrobianos (ATM) con 41,9% (60) y los analgésicos opioides con 31,5% (45). Entre los ATM los fármacos mayormente detectados fueron vancomicina con 15% (9), colistina con 12% (7), anfotericina B liposomal con 10% (6) y metronidazol con 7% (4). En cuanto a los opioides, morfina y tramadol fueron los analgésicos principalmente involucrados en las RAM con una proporción de 51% (23) y 14% (31), respectivamente. Respecto del resto de los fármacos, el que mayor cantidad de RAM provocó fue la dexametasona con el 6,7% (4), seguida del tacrolimus y diclofenac con el 5% (3) cada uno. En la tabla 4 se muestran las características de los pacientes que padecieron RAM por ATM, opioides u otros fármacos.

Cuando se compararon las variables demográficas, de hospitalización y características de las RAM entre los pacientes que en los que se había detectado una RAMA y una RAMB, se observó que el antecedente de hemodiálisis fue más frecuente en el grupo RAMB (p<0.013). El valor de la TFG fue significativamente menor en el grupo RAMB (p<0.011), en tanto que el valor medio de creatinina sérica fue significativamente mayor en este grupo de pacientes (p<0.011). El valor mediano de eosinófilos también fue significativamente mayor en el grupo RAMB (p<0.0001). El sistema de órganos mayormente afectado en los pacientes del grupo RAMA fue el digestivo y metabólico, en tanto que en los pacientes del grupo RAMB se observó que el más afectado fue la piel. Los ATM fueron los fármacos sospechosos más frecuentes en el grupo RAMB, en tanto que los analgésicos opioides lo fueron para el grupo RAMA.

Tabla 3: Características de las reacciones adversas a medicamentos detectadas en los pacientes del grupo caso, expresado como porcentaje y n.

Causalidad	
Definida	3,5 (5)
Probable	84,6 (121)
Posible	11,9 (17)
Severidad	
Grave	6,3 (9)
Moderada	55,2 (79)
Leve	8,5 (55)
Sistema u órgano afectado	
Digestivo y metabolismo	35,7 (51)
Piel	16,1 (23)
Nervioso	21,0 (30)
Renal	5,6 (8)
Hematopoyético	3,5 (5)
Cardiovascular	2,1 (3)
Respiratorio	1,4 (2)
Múltiple	14,7 (21)
Dependecia de la dosis	
Dosis dependiente	59,4 (85)
Dosis independiente	40,6 (58)
Fármacos sospechosos	
Antimicrobianos	41,9 (60)
Analgésicos opioides	31,5 (45)
Otros	26,6 (38)

Análisis multivariado

Las variables consideradas para el análisis multivariado fueron las siguientes: antecedente de hemodiálisis y de trasplante de órgano sólido, IR previa a la RAM, valor medio de creatinina sérica, valor mediano de GOT y número de medicamentos concomitantes al sospechoso de causar la RAM. Las mismas fueron ajustadas por sexo femenino y mediana

Tabla 4: Características comparadas de los pacientes del grupo caso segregados según el grupo farmacológico del fármaco sospechoso.

	RAM antimicrobianos	RAM Opioides	RAM Otos fármacos
Cantidad de pacientes	**60**	**45**	**38**
Características basales de los pacientes			
Edad mediana (ICC)	51 (34-69)	69 (62-75)	62 (30-70)
Edad superior a 65 años (%,n)	35,0 (21)	68,9 (31)	44,7 (18)
Sexo Femenino (%,n)	60,0 (36)	57,8 (26)	55,3 (21)
Tabaquismo (%,n)	23,3 (14)	42,2 (19)	21,1 (8)
Diabetes (%,n)	16,7 (10)	15,6 (7)	26,3 (10)
Dislipemia (%,n)	16,7 (10)	44,4 (20)	23,7 (9)
Obesidad (%,n)	11,7 (7)	6,7 (3)	10,5 (4)
Antecedente de enfermedad renal (%,n)	16,7 (10)	4,4 (2)	21,1 (8)
Antecedente de hemodiálisis (%,n)	6,7 (4)	0 (0)	2,6 (1)
Hipertensión (%,n)	41,7 (25)	48,9 (22)	36,8 (14)
Hipotiroidismo (%,n)	16,7 (10)	20,0 (9)	13,2 (5)
EPOC (%,n)	6,7 (4)	13,3 (6)	0,0 (0)
Antecedente de ACV (%,n)	3,3 (2)	6,7 (3)	5,3 (2)
Anemia (%,n)	8,3 (5)	4,4 (2)	0,0 (0)
Insuficiencia cardíaca (%,n)	3,3 (2)	2,2 (1)	2,6 (1)
Antecedente de IAM (%,n)	1,7 (1)	2,2 (1)	2,6 (1)
Arritmias (%,n)	5,0 (3)	4,4 (3)	2,6 (1)
Cáncer (%,n)	13,3 (8)	37,8 (17)	7,9 (3)
Metástasis sólida (%,n)	6,7 (4)	33,3 (15)	2,6 (1)
Enfermedad oncohematológica (%,n)	35,0 (21)	2,2 (1)	18,4 (7)
Trasplante (%,n)	16,7 (10)	2,2 (1)	23,7 (9)
Efermedad psiquiátrica (%,n)	3,3 (2)	15,5 (7)	10,5 (4)
Antecedente de alergia medicamentosa (%,n)	10,0 (6)	13,3 (6)	13,2 (5)
Mediana de Comorbilidades (ICC)	4 (2-6)	5 (3-6)	4 (3-5)
Índice de Charlson (ICC)	3 (2-5)	5 (2-9)	3 (2-5)
Índice de Charlson >4 (%,n)	30,0 (18)	53,3 (24)	34,2 (13)

ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC: intervalo intercuartílico, IAM: infarto agudo de miocardio, NA: no aplica, RAM: reacciones adversas a medicamentos.

Tabla 5: Características diferenciales observadas entre los pacientes en los que se detectó una reacción adversa tipo A respecto de los que mostraron una reacción adversa tipo B.

	Tipo A	Tipo B	p
Pacientes	**85 (59,4%)**	**58 (40,6%)**	**-**
Variables demográficas			
Edad mediana (ICC)	65 (48-73)	62 (32-75)	0,090
Edad mayor a 60 años (%,n)	60 (51)	52 (30)	0,333
Sexo femenino (%,n)	56,5 (48)	60,3 (35)	0,645
Anemia (%,n)	5,9 (5)	3,4 (2)	0,511
Antecedente de ACV (%,n)	3,5 (3)	6,9 (4)	0,364
Antecedente de alergia medicamentosa (%,n)	10,6 (9)	13,8 (8)	0,561
Antecedente de hemodiálisis (%,n)	0 (0)	8,5 (5)	0,013
Antecedente de IAM (%,n)	1,2 (1)	3,4 (2)	0,359
Antedente de enfermedad renal (%,n)	15,3 (13)	12,1 (7)	0,587
Arritmias (%,n)	2,4 (2)	5,2 (3)	0,818
Cáncer (%,n)	24,7 (21)	12,1 (7)	0,061
Metástasis sólida (%,n)	16,5 (14)	10,3 (6)	0,301
Diabetes (%,n)	22,4 (19)	13,8 (8)	0,206
Dislipemia (%,n)	29,4 (25)	24,1 (14)	0,497
Efermedad psiquiátrica (%,n)	9,4 (8)	8,6 (5)	0,877
Enfermedad neurológica (%,n)	2,4 (2)	3,4 (2)	0,153
Enfermedad oncohematológica (%,n)	17,6 (15)	24,1 (14)	0,347
EPOC (%,n)	7,1 (6)	6,9 (4)	0,979
Hipertensión (%,n)	43,5 (37)	41,4 (24)	0,808
Hipotiroidismo (%,n)	16,5 (14)	17,2 (10)	0,907
Insuficiencia cardíaca (%,n)	3,5 (3)	1,7 (1)	0,521
Obesidad (%,n)	9,4 (8)	10,3 (6)	0,852
Tabaquismo (%,n)	31,8 (27)	24,1 (14)	0,324
Trasplante (%,n)	8,2 (7)	15,5 (9)	0,175
Mediana de Comorbilidades (ICC)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,391
Índice de Charlson	4 (2-5)	3 (2-5)	0,052
Índice de Charlson >4 (%,n)	43,5 (37)	31,0 (18)	0,133
Variables de hospitalización			
Mediana de medicación prescripta (ICC)	9 (7-11)	8 (6-18)	0,080
Indicación de fármacos con bajo IT (%,n)	31,8 (27)	36,2 (21)	0,581
Polimedicación (%,n)	90,6 (77)	86,2 (50)	0,411
TFG medio previo a RAM (ml/min/1,73m2)	87±53	86±52	0,011
Creatinina sérica media (mg/dl)	0,98±0,59	1,33±1,83	0,011
Insuficiencia renal previa a RAM (%,n)	32,9 (28)	32,8 (19)	0,985
Urea sérica media (mg/dl)	52 (36)	43 (28)	0,050
Albúmina sérica (g/dl)	3,2 (2,7-3,4)	3,4 (3,0-3,7)	0,159
Bilirrubina total (mg/dl)	0,6 (0,3-0,8)	0,5 (0,4-0,7)	0,248
Aspartato aminotransferasa (U/L)	24 (16-44)	19 (15-33)	0,161
Alanina aminotransferasa (U/L)	27 (15-62)	24 (14-48)	0,347

Tabla 5: Características diferenciales observadas entre los pacientes en los que se detectó una reacción adversa tipo A respecto de los que mostraron una reacción adversa tipo B. (Continuación)

Fosfatasa alcalina (U/L)	87 (60-149)	98 (75-148)	0,162
Hematocrito (%)	31±6	32±6	0,211
Hemoglobina (g/dl)	10,3±1,9	10,6±1,9	0,195
Media de Plaquetas (/microlitro)	211471±137457	221017±110977	0,398
Eosinófilos (%)	0,4 (0,0-2,1)	1,3 (0,0-4,4)	0,0001
Neutrófilos (%)	72 (56-83)	69 (57-77)	0,289
Neutrófilos (n)	5428 (1089-7100)	4597 (3229-7156)	0,285
Glóbulos blancos (n)	8100 (4450-11050)	7500 (4900-11200)	0,191
Medicamento EV (%,n)	71,8 (61)	81 (47)	0,200
Estancia hasta RAM (días)	4 (2-20)	5 (1-11)	0,260
Estancia total (días)	13 (7-41)	14 (6-28)	0,450
Estancia post RAM (días)	8 (3-22)	7 (5-20)	0,388
Estacia previa en UTI (%,n)	21,2 (18)	15,5 (9)	0,391
Ingreso motivo clínico	36,5 (31)	29,3 (17)	0,371
Ingreso motivo infeccioso	29,4 (25)	50,0 (29)	0,034
Ingreso motivo quirúrgico	34,1 (29)	20,7 (12)	0,081
Muerte en la internación de la RAM	7,1 (6)	5,2 (3)	0,650
Características de las RAM			
Causalidad			
Definida	1,2 (1)	6,9 (4)	0,073
Probable	87,1 (74)	81,0 (47)	0,332
Posible	11,8 (10)	12,1 (7)	0,950
Severidad			
Grave	7,1 (6)	5,2 (3)	0,651
Moderada	60,0 (51)	48,3 (28)	0,172
Leve	32,9 (28)	46,6 (27)	0,106
Sistema u órgano afectado			
Digestivo y metabolismo	52,9 (45)	8,6 (5)	0,00001
Piel	1,2 (1)	39,7 (23)	0,00001
Nervioso	23,5 (20)	17,2 (10)	0,366
Renal	9,4 (8)	0,0 (0)	0,056
Hematopoyético	1,2 (1)	6,9 (4)	0,067
Cardiovascular	2,4 (2)	1,7 (1)	0,801
Respiratorio	2,4 (2)	0,0 (0)	0,788
Múltiple	7,1 (6)	25,9 (15)	0,002
Fármacos sospechosos			
Antimicrobianos	31,8 (27)	56,9 (33)	0,003
Analgésicos opioides	41,2 (35)	17,2 (10)	0,002
Otros	27,1 (23)	25,9 (15)	0,878

ACV: accidente cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EV: endovenoso, IAM: infarto agudo de miocardio, ICC: intervalo intercuartílico, IT: índice terapéutico NA: no aplica, RAM: reacciones adversas a medicamentos, TFG: tasa de filtrado glomerular, UTI: unidad de terapia intensiva.

Tabla 6: Análisis multivariado de las variables que podría comportarse como factores de riesgo para reacciones adversas a medicamentos.

Variable	Odds Ratio	IC95
Antecedente de hemodiálisis	7.832	0,885-69,309
Trasplante de órgano sólido	3.667	1,197-11,232
Creatinina sérica	2.136	1,277-3,575
Aspartato aminotransferasa (GOT)	1.006	0,998-1,013
Falla renal previa a la ocurrencia de la RAM	3.481	1,999-6,088
Número de medicamentos concomitantes al sospechoso	1.115	1,035-1,201

de edad. Las variables que mostraron ser posibles FR fueron: antecedente de trasplante de órgano sólido con OR= 3,667 (1,197-11,232), IR previa a la RAM con OR=3,481(1,999-6,088), valor medio de creatinina sérica con OR=2,136 (1,277-3,575) y cantidad de medicamentos concomitantes con OR=1,115(1,035-1,201). La tabla 6 muestra el análisis multivariado completo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 143 RAM que ocurrieron durante la hospitalización de pacientes adultos, los cuales fueron comparados con 199 pacientes que se consideraron controles. La edad y el sexo femenino fueron las características demográficas que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Notablemente, los pacientes del grupo control tuvieron una mediana de edad mayor que los pacientes del grupo caso. Aunque existen estudios previos que señalan a la edad avanzada como un factor de riesgo para RAM[4], este hallazgo no es constante en la literatura. Otros estudios no han mostrado diferencias respecto a la edad de pacientes con y sin RAM[5,6]. Más aun, Laville y colaboradores[12] también han observado que los pacientes con mayor edad tenían menos riesgo de padecer RAM que el de los más jóvenes. Estos autores postularon que los ancianos como población vulnerable, reciben tratamientos que son contralados de manera más estricta que los pacientes de menor edad lo que podría redundar en menos daños asociados. En acuerdo con nuestros resultados, el sexo femenino ha sido reportado por otros autores como posible factor de riesgo para la ocurrencia de reacciones adversas[4,5]. Por lo expuesto, ambas variables, mediana de edad y sexo femenino, fueron consideradas como de ajuste en el análisis multivariado.

El antecedente de HMD y de trasplante órgano sólido estuvieron presente en mayor proporción en los pacientes del grupo caso. En línea con nuestros resultados, Laville[12] señaló que los pacientes con TFG menor a 30ml/min/1,73m^2 poseían mayor riesgo de RAM en comparación con los pacientes que poseían TFG de mayor valor. Sin embargo, el análisis multivariado mostró que haber realizado al menos una sesión de HMD en los últimos 6 meses no sería un factor de riesgo para padecer RAM. Los pacientes con trasplante de órgano sólido a menudo poseen otras comorbilidades asociadas y son expuestos a múltiples medicamentos, algunos de estrecho margen terapéutico, particularmente inmunosupresores[13,14]. Katlan y colaboradores[13] señalaron que los pacientes con trasplante renal son susceptibles a eventos adversos medicamentosos, asociados a interacciones y polifarmacia y que los inmunosupresores, ATM y medicamentos cardiovasculares estaban entre los mas frecuentemente indicados. Mulder y colaboradores [14] evaluaron problemas relacionados con medicamentos en pacientes con trasplante hepático. Reportaron la necesidad de seguimiento estricto de las dosis de medicamentos en estos pacientes y de verificación de la necesidad de cada fármaco prescripto en este grupo de pacientes. En acuerdo con estos autores, nuestro análisis multivariado mostró que los pacientes con trasplante de órgano sólido, poseen un riesgo incrementado para cursar RAM a cualquier medicamento (OR=3,667 [1,197-11,232]), destacando la importancia del seguimiento farmacoterapéutico estricto en estos pacientes y la indicación de medicamentos que sean absolutamente necesarios.

En acuerdo con otros autores[5,6,14], dentro de las variables de hospitalización, el número de medicamentos indicados de manera concomitante al sospechoso de la RAM, mostró ser un posible factor de riesgo. La mediana de medicamentos de los pacientes del grupo caso superó a los pacientes control. Sin embargo, la proporción de polimedicación fue similar en ambos grupos. En este sentido, si bien se han chequeado interacciones farmacológicas en todos los pacientes, es posible que en los pacientes con indicación simultanea de 8 o más fármacos, la RAM observada esté causada por la contribución solapada de más de un fármaco o su metabolito. Por esta

razón, resulta clave minimizar el número de medicamentos indicados, empleando únicamente a los que son indispensables para el paciente.

Por otro lado, es notable el impacto de presencia de IR antes de que ocurra la RAM. Si bien existen estudios que han señalado este parámetro como un FR para RAM[12,15], no puede descartarse completamente en ellos la acumulación del fármaco sospechoso. En nuestro estudio, se realizó una revisión exhaustiva de las dosis administradas a los pacientes, particularmente a aquellos con valor de TFG menores a 60ml/min/1,73m^2, para descartar la indicación de una dosis inapropiada que pudiera haber causado la RAM. No fueron detectadas dosis incorrectas en ningún caso, por lo que la acumulación del fármaco sospechoso sería nula o mínima. Sin embargo, debido a los posibles sesgos del método empleado para estimar la función renal de cada paciente, no fue posible descartar categóricamente algún tipo de acumulación del fármaco sospechoso o bien de metabolitos potencialmente perjudiciales. Existe evidencia que el calculo de la TFG a partir del valor de creatinina sérica, es útil pero también puede no reflejar con total exactitud la funcionalidad del riñón en un momento determinado, en especial en pacientes añosos[16]. Por lo tanto, en línea con lo sugerido por Corsonelo y colaboradores[15], el monitoreo de la función renal es fundamental para detectar de manera precoz cualquier deterioro de la misma y tomar decisiones anticipadas a una posible RAM al tratamiento farmacológico. Esta recomendación está reforzada por lo descrito por Ortiz Sánchez y colaboradores quienes alertan sobre posibles sesgos en la estimación de la función renal que no pudieron ser controlados en este estudio[17]. Aún con todo lo expuesto, los fármacos considerados como nefrotóxicos, según lo publicado por Pierson y colaboradores[18], reportados como posibles causales de RAM en este estudio (vancomicina, tacrolimus, everolimus y diclofenac), causaron un total de 17 RAM, pero solo 5 de las mismas afectaron el riñón del paciente involucrado. Es interesante mencionar que la proporción de pacientes con IR previa a una RAMA (dosis dependiente) y RAMB (dosis independiente) es comparable, siendo 35,3% (30) y 32,7% (19), respectivamente. Es de particular interés determinar en el futuro la influencia del riñón en la detección de RAMB. En nuestro estudio, el 79,0% (15) de las RAMB ocurridas en pacientes con IR previa mostró tener una relación causal probable entre el fármaco sospechoso y la RAM. Esto plantea la necesidad de ir más allá de la simple estimación de la TFG o el valor de creatinina para poder explicar lo observado en estos pacientes.

Los pacientes del grupo caso tuvieron una estancia hospitalaria total estadísticamente superior en comparación con los controles. Si bien el diseño de este estudio no permite atribuir únicamente a las RAM como causal del exceso de estancia, el hecho de que el número de comorbilidades, el índice de Charlson y proporción de polimedicación, entre otras variables, estén balanceados entre ambos grupos, pone de relieve el impacto de las mismas en los pacientes incluidos en este trabajo.

Si bien consideramos que el presente estudio aporta información relevante acerca de pacientes hospitalizados en nuestro país, debe tenerse cautela a la hora de generalizar nuestros resultados debido a las limitaciones presentes. Primeramente, se trata de un trabajo retrospectivo realizado en un único centro. El número de pacientes incluidos es relativamente bajo, por lo tanto, es posible que hayan ocurrido RAM no detectadas en nuestro hospital y por ende no registradas en nuestra base de datos. Más allá de las limitaciones mencionadas, nuestro estudio posee fortalezas destacables. En primer lugar, las RAM analizadas no consideran errores de medicación. Esto significa que las diferencias encontradas entre los grupos de pacientes podrían estar relacionadas con características intrínsecas de los mismos. Es posible que los FR aquí reportados, tengan la potencia de causar un evento adverso en el paciente con independencia de los tratamientos instaurados. En segundo lugar, las dosis que los pacientes recibieron durante el estudio fueron verificadas por un equipo de farmacéuticos independiente. Por ello, es probable que las RAM observadas no se deban a la acumulación de los fármacos incluso cuando se trataba de nefrotóxicos. Sin embargo, como se mencionó anteriormente es posible que el método de estimación de la TFG posea sesgos que impidan la detección de acumulación de escasa cantidades de medicamentos, considerando el amplio rango etario de los pacientes. Finalmente, las variables que mostraron significancia estadística en el análisis multivariado estuvieron ajustadas por FR reportados con frecuencia en la literatura como ser la edad y el sexo femenino. Es decir, que la IR previa a la RAM, el número de medicamentos simultáneos al sospechoso de la misma y el antecedente de trasplante de órgano solido podrían ser considerados potenciales FR, incluso en pacientes de sexo masculino y edad inferior a 65 años.

CONCLUSIONES

Considerado lo reportado en este estudio, puede inferirse que los pacientes que padecieron RAM poseen características diferenciales de aquellos en los que no ocurrieron. Los posibles FR para considerar en pacientes hospitalizados son el sexo femenino, número de medicamentos indicados superior a 8, la presencia previa de IR (sea aguda o crónica) y el antecedente de trasplante de órgano sólido.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO-adverse reaction terminology (WHO-ART). En: Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Viena: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-3-211-89836-9_1467.
2. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press; 1977. p. 10.
3. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra: OMS; 2004.
4. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. Ann Pharmacother. 2005;39(7-8):1161-8.
5. Hernández-Morales M, Sánchez J, Mancilla-Hernández E, Dávalos N, Sánchez S, Barbosa M. Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y FR. Rev Alerg Mex. 2023;70(2):72-9.
6. Adedapo ADA, Adedeji WA, Adedapo IA, Adedapo KS. Cohort study on adverse drug reactions in adults admitted to the medical wards of a tertiary hospital in Nigeria: Prevalence, incidence, risk factors and fatality. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(4):1878-89.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
8. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(11):1909-13.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.
10. 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.
11. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. Am J Hosp Pharm. 1991;48(11):2611-6.
12. Laville SM, Gras-Champel V, Moragny J, Metzger M, Jacquelinet C, Combe C, et al. Adverse Drug Reactions in Patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(8):1090-102.
13. Katlan D, Hasan H, Aseeri M, Al-Otaibi T, Al-Sayyari A, Al-Theaby A, et al. The prevalence of medication-related problems in kidney transplant recipients at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. Ren Replace Ther. 2024;10:43.
14. Mulder MB, Borgsteede SD, Darwish Murad S, Landman CS, Metselaar HJ, Hunfeld NG. Medication-Related Problems in Liver Transplant Recipients in the Outpatient Setting: A Dutch Cohort Study. Front Pharmacol. 2021;12:637090.
15. Corsonello A, Onder G, Bustacchini S, Guffanti EE, Incalzi RA, Lattanzio F. Estimating renal function to reduce the risk of adverse drug reactions. Drug Saf. 2012;35 Suppl 1:47-54.
16. Peruzzo S, Ottaviani S, Tagliafico L, Muzyka M, Ponzano M, Marelli C, et al. Renal function assessment in older people: comparative analysis of estimation equation with serum creatinine. Front Med (Lausanne). 2024;11:1477500.
17. Ortiz Sánchez Y, García Tasé MM, Rosales Arias KK, Figueredo Arias L. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. Rev Cubana Farm [Internet]. 2007 [citado 13 Ago 2025];41(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000200010
18. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case-noncase study of a pharmacovigilance database. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(6):1341-9.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.