

# Descenso de la glicemia asociado al uso de tramadol

## Decrease in glycemia associated with tramadol use

Luis Arturo Camacho Saavedra <sup>1ab</sup>, Luis Ángel Rodríguez Chávez <sup>1cd</sup>, Jhoan Anthony Casamayor Quipuscoa <sup>2</sup>

Camacho-Saavedra LA, Rodríguez-Chávez LA, Casamayor Quipuscoa JA. Descenso de la glicemia asociado al uso de tramadol. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(4): <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i4.702>

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar si el uso de tramadol está asociado a hipoglicemia. **Material y métodos:** estudio retrospectivo en el servicio de medicina interna del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud, sobre 385 historias clínicas de pacientes hospitalizados de febrero a octubre 2019 y que recibieron tramadol. **Resultados:** 68 pacientes reunieron los criterios de inclusión; 50% mujeres, edad promedio 66 años, siendo 67,65 % de 60 y más años. Se determinó los niveles de glucosa al inicio y a partir del 5° día de recibir el tramadol hasta los 30 días. El promedio de glucosa al ingreso fue  $108,04 \pm 20,90$  mg/dl. Al 5° día  $96,86 \pm 24,89$  mg/dl ( $p < 0,019$ ); al 10° día  $97,68 \pm 29,33$  mg/dl ( $p < 0,054$ ); al 20° día  $101,33 \pm 22,60$  mg/dl ( $p = NS$ ) y al día 30° fue de  $108,39 \pm 22,60$  mg/dl ( $p = NS$ ). En mayores de 60 años la glicemia al ingreso promedió  $109,59 \pm 22,84$  y al décimo día fue de  $96,15 \pm 25,89$  ( $p < 0,030$ ). La glicemia cayó respecto al valor inicial en 73,5 % de los pacientes. Se halló 10 valores de glucosa en rango de hipoglicemia (14,7 %); de estos, 8 valores en los pacientes de 60 y más años. **Conclusión:** el uso de tramadol está asociado a una reducción de la glucosa, la cual es significativa al 5° y 10° día de tratamiento; y, la hipoglicemia ocurrió en 14,7% de pacientes.

**Palabras clave:** Glicemia. Hipoglicemia. Tramadol. Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamento. (DeCS)

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Básicas Médicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú.

<sup>2</sup> Alumno del sexto año. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú.

<sup>a</sup> Hospital II-E Florencia de Mora. Red Asistencial La Libertad- Essalud, La Libertad, Perú.

<sup>b</sup> Médico internista. Magister en docencia universitaria.

<sup>c</sup> Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. Red Asistencial La Libertad- Essalud, La Libertad, Perú.

<sup>d</sup> Médico internista. Magister en ciencias en investigación clínica.

lcamacho@unitru.edu.pe Orcid: 0000-0002-9680-2010

lrodriguezch@unitru.edu.pe Orcid: 0000-0001-7704-2530

lcamachoyor@unitru.edu.pe Orcid: 0000-0002-1300-4065

## ABSTRACT

**Objective:** to determine whether the use of tramadol is associated with hypoglycemia. **Methods:** retrospective study in the internal medicine service of the Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud, on 385 medical records of patients hospitalized from February to October 2019 and who received tramadol. **Results:** 68 patients met the inclusion criteria; 50% women, mean age 66 years, with 67,65 % being 60 and older. Glucose levels were determined at baseline and from the 5th day of receiving tramadol until 30 days. The average glucose level at admission was  $108,04 \pm 20,90$  mg/dl. On the 5th day  $96,86 \pm 24,89$  mg/dl ( $p < 0,019$ ); on the 10th day  $97,68 \pm 29,33$  mg/dl ( $p < 0,054$ ); on the 20th day  $101,33 \pm 22,60$  mg/dl ( $p = NS$ ) and on the 30th day it was  $108,39 \pm 22,60$  mg/dl ( $p = NS$ ). In those over 60 years of age, glycemia on admission averaged  $109,59 \pm 22,84$  and on the 10th day it was  $96,15 \pm 25,89$  ( $p < 0,030$ ). Glycemia fell with respect to the initial value in 73,5 % of the patients. Ten glucose values were found in the hypoglycemia range (14,7%); of these, 8 values were found in patients aged 60 years and older. **Conclusion:** the use of tramadol is associated with a reduction in glucose, which is significant on the 5th and 10th day of treatment; and, hypoglycemia occurred in 14,7% of patients.

**Key words:** Glycemia. Hypoglycemia. Tramadol. Drug-related side effects and adverse reactions (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El tramadol es un analgésico opioide sintético constituido por dos enantiómeros. Tiene un mecanismo de acción multimodal ya que, de un lado, los enantiómeros (+) y (-) actúan en la recaptación de serotonina y noradrenalina; de otro lado, el o-desmetil metabolito (M1 u ODT) actúa en el receptor opioide  $\mu$  con una afinidad 400 veces mayor que el compuesto original, pero con una afinidad mucho menor que la morfina. El enantiómero (+) inhibe la recaptación de serotonina mientras que el enantiómero (-) inhibe la recaptación de noradrenalina.<sup>1-4</sup> Es ampliamente usado por su versatilidad de presentaciones para diversas vías de administración: tabletas, suspensión, gotas, cápsulas de liberación extendida, inyectable para administración endovenosa, intramuscular y subcutánea.

Es una prodroga cuya desmetilación O y N a nivel hepático a través del sistema CYP lo convierte a sus metabolitos: la O-desmetilación a través del CYP 2D6 produce el principal metabolito activo, el M1 y la N desmetilación a través del CYP3A4, produce el metabolito inactivo M2. La variabilidad en su potencia analgésica se debe a polimorfismos genéticos del CYP, observándose a los metabolizadores pobres que alcanzan una escasa conversión al metabolito activo M1 o los ultrametabolizadores con un perfil metabólico alto y que logran un gran efecto analgésico opioide.<sup>5</sup>

Su potencia analgésica es del orden del 10% de la morfina y es útil para el tratamiento del dolor agudo o moderado.<sup>6</sup>

Las tendencias en la prescripción del tramadol han aumentado, siendo del 65% entre el 2007 y el 2011 en USA.<sup>5</sup> En el semestre mayo-noviembre 2019, en el servicio de hospitalización de medicina interna del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud Red Asistencial La Libertad, se prescribió 7 388 ampollas de tramadol clorhidrato 50mg/ml x 2 ml, 954 tabletas de 50 mg y 31 frascos de solución gotas 100 mg/ml.<sup>7</sup> Combinado con paracetamol, el tramadol ha demostrado eficacia para analgesia multimodal en el dolor moderado a severo.<sup>8,9</sup>

El riesgo de abuso de tramadol ha permanecido bajo a pesar de existir presentaciones genéricas más baratas; la tasa de adicción y dependencia física es del orden de 1 por cada

100 000 expuestos.<sup>1,10</sup>

Respecto a interacciones, se destaca el síndrome serotoninérgico resultante de la coadministración de tramadol con drogas proserotonérgicas tales como los antidepresivos tricíclicos.<sup>5</sup>

Entre las reacciones adversas al tramadol se han descrito estreñimiento, náuseas, mareos, cefalea, somnolencia, agitación, labilidad emocional, espasticidad, como los más frecuentes (>10%). Existen reportes de hipoglicemia asociada al uso de tramadol<sup>11-14</sup>, la cual no ha sido descrita en las referencias habituales ni en el rango de las menos frecuentes o de frecuencia no definida.<sup>2-4</sup> Dada la importancia clínica de este efecto se ha sugerido investigación adicional de esta complicación.<sup>13</sup>

La hipoglicemia es un problema que puede tener grandes complicaciones a nivel cerebral y cardíaco.<sup>15</sup>

Siendo el uso del tramadol muy frecuente como analgésico en pacientes con pluripatologías y habiéndose reportado casos de hipoglicemia, se propuso identificar los niveles de glucosa de los pacientes que recibieron tramadol en el servicio de medicina interna con el objetivo de determinar si hubo caída de la glicemia asociada al uso de tramadol y si ella llegó al rango de hipoglicemia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio, de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo tuvo como universo todos los pacientes adultos admitidos al servicio de hospitalización de medicina interna en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta Red Asistencial La Libertad EsSalud desde febrero del 2019 hasta octubre de 2019, periodo del que se ha podido obtener acceso a las historias clínicas de usuarios de tramadol. Se partió de los expuestos al factor “tramadol” y luego se midió el efecto “glicemia-hipoglicemia” a partir del quinto día de la exposición hasta el trigésimo día.

### Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes admitidos al servicio de medicina interna.
- Pacientes que contaban con datos de glicemia de ingreso y a partir del día 5.



### Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
- Pacientes en tratamiento con corticoides
- Pacientes con insuficiencia renal

### Definiciones operacionales:

- Tramadol. Fármaco opioide indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico, así como procedimientos diagnósticos o terapéuticos dolorosos.<sup>6</sup>
- Glicemia. Determinación bioquímica de la glucosa en sangre cuyo valor normal oscila entre 70 y 110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l).<sup>16</sup>
- Hipoglicemia. Glicemia menor a 70 mg/dl.<sup>16</sup>

### Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Los datos se recolectaron en un archivo de excel, descargándolos del Sistema de Gestión de Servicios de Salud de EsSalud (ESSI), con datos generales del paciente, diagnóstico, uso de tramadol, dosis, glicemia al inicio y a partir del 5º día de recibir tramadol. Dependiendo del tiempo de hospitalización del paciente, se recopiló la glicemia en los intervalos de tiempo del 5º al 9º día, 10º al 19º y 20º al 30º día. Se registró los valores de glicemia que alcanzaron el nivel de hipoglicemia para determinar su proporción.

### Consideraciones éticas

Los datos fueron tomados del sistema informático ESSI, en el que están registradas las historias clínicas. Para mantener la confidencialidad de la información se tomó una copia de la base de datos sin nombres y sin número de historia clínica; solo número de orden asignado.<sup>17,18</sup>

### Análisis estadístico

La información recopilada se procesó empleando el programa Excel de Microsoft. Los datos obtenidos se presentaron en tabla y gráficas y el análisis se realizó en base a medias para los valores de glicemia con sus desviaciones estándar y de proporción para la cantidad de pacientes con glicemia en nivel de hipoglicemia. Se comparó el promedio de glicemia de inicio con los promedios del 5º al 9º día, 10º al 19º y 20º al 29º día. La diferencia de medias se determinó por medio de la prueba t-Student.

## RESULTADOS

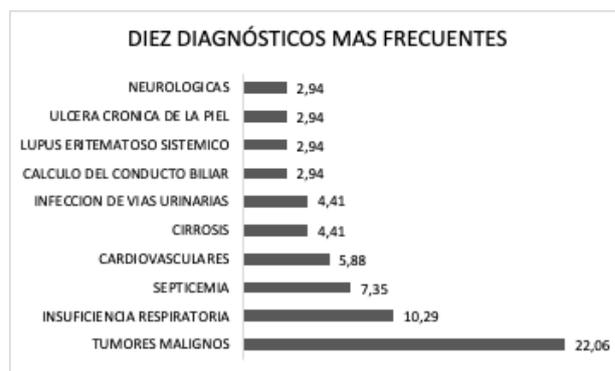
Se identificó los datos de 385 pacientes hospitalizados de febrero a octubre 2019 que habían recibido tramadol. Recibieron 2 173 días-tratamiento con un total de 6 443 ampollas, equivalente a 644 300 mg del medicamento. Del total, se recopiló los datos de 68 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 50% para varones y mujeres, promedio de edad 66 años, con rango de 26 a 92 años, siendo el 67,65 % de 60 y más años de edad. El promedio de edad de los varones fue de 67,5 años y de las mujeres fue de 64,2 años.

La glicemia basal o de inicio tuvo un promedio de 107,14 mg/dl para los varones y de 108,90 mg/dl para las mujeres.

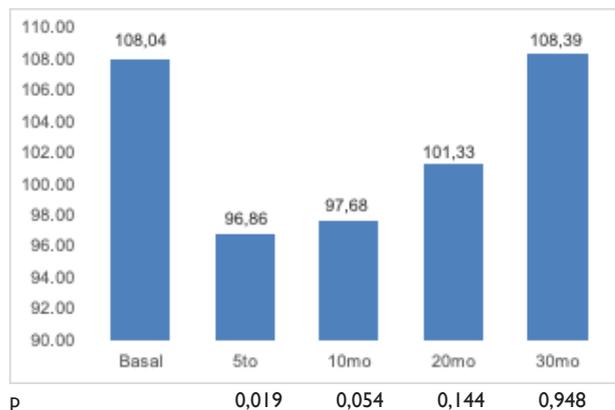
Entre los tres primeros diagnósticos, se halló 15 casos de tumores malignos, 7 casos de insuficiencia respiratoria y 5 casos de septicemia (Gráfico N 1).

La glicemia cayó respecto al valor inicial en 50 de los 68 pacientes (73,5%). El promedio al ingreso fue de 108,04 ± 20.90 mg/dl. Al 5º día fue de 96,86 ± 24.89 mg/dl; al 10º día fue de 97,68 ± 29,33 mg/dl; al 20º día fue de 101,33 ± 22,60 mg/dl y al día 30º fue de 108,39 ± 22.60 mg/dl (Gráfico 2).

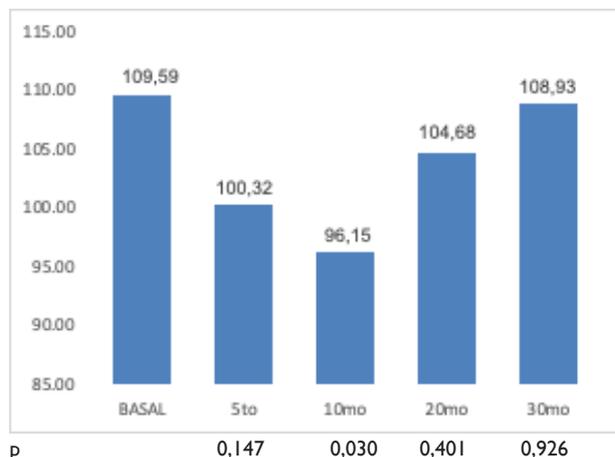
**Gráfico N 1.** Distribución porcentual de los 10 diagnósticos más frecuentes.



**Gráfico 2.** Promedios de glucosa de ayuno según día.



**Gráfico 3.** Promedios de glucosa de ayuno según día en 46 pacientes de 60 años y más.



En el subgrupo de 60 años y más el promedio de glicemia al ingreso fue de  $109,59 \pm 22,84$  y al décimo día fue de  $96,15 \pm 25,89$  ( $p < 0,030$ ) (Gráfico 3).

Se halló 10 valores de glucosa en rango de hipoglicemia (14,7%); tres en el 5° día, 6 en el 10° día y uno en el día 20°; 2 valores correspondieron a un paciente, hallados en los días 5° y 20°; 8 valores de esta hipoglicemia se presentaron en pacientes de 60 y más años.

## DISCUSIÓN

Se observó una caída de la glucosa respecto al valor inicial en 73,53% de los pacientes. Se halló una reducción del promedio de la glucosa de ayuno hacia los días 5°, 10° y 20° de tratamiento con tramadol, sin embargo, esta reducción solo es significativa hacia el 5° y 10° días. El día trigésimo de tratamiento se observa un promedio de glicemia similar al de inicio. Golightly y colaboradores encontraron en un estudio de casos y controles que en pacientes a quienes se les midió la glucosa dentro de los 5 días posteriores al inicio de tramadol ocurrió hipoglicemia en 4,7% de ellos y al analizar la asociación de causalidad se halló como probable en 3,5%.<sup>19</sup> Makunts y colaboradores, en un estudio de más de 12 millones de notificaciones de reacciones adversas, encontraron que los pacientes expuestos a tramadol están más propensos a presentar hipoglicemia en comparación con otros opioides, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina y fármacos que afectan la actividad de receptores de N-metil-daspartato; y, que la metadona sigue en frecuencia de hipoglicemia al tramadol.<sup>20</sup> Respecto al momento de la presentación de la hipoglicemia, hay un reporte de caso que señala su ocurrencia a las 10 a 12 horas de administrado el fármaco, aunque se trataba de una paciente con diabetes tipo 1.<sup>21</sup> De otro lado, Senthilkumaran y colaboradores reportaron que la hipoglicemia fue observada dentro de los primeros 3 a 6 días de tratamiento con tramadol.<sup>22</sup>

Al analizar los valores de glucosa según la edad, se observa que en los pacientes de 60 años y más se reduce entre el 5° y 20° día, siendo esta reducción significativa solo al décimo día.

Del total de pacientes que recibieron tramadol se presentó hipoglicemia en el 2,6%; sin embargo, si se considera solo la muestra seleccionada este porcentaje es de 14,7% de las mediciones. La hipoglicemia se observó en el décimo día de tratamiento con tramadol en más de a mitad de los casos. Al analizar estos valores según edad se observa que el 80% ocurrió en pacientes de 60 años y más, lo que podría sugerir que la edad es un factor de riesgo y concuerda con las observaciones de Senthilkumaran<sup>22</sup>; sin embargo, Golightly y colaboradores encontraron que los pacientes que hicieron hipoglicemia eran más jóvenes respecto a los que no la presentaron (52 años frente a 57 años), no obstante, se debe señalar que el promedio de edad en su estudio fue de 57 años, menor al promedio del presente estudio.<sup>19</sup> En un estudio de notificaciones de hipoglicemia asociada al tramadol en el sistema de reacciones adversas de la administración de medicamentos y comida (FDA), Juba

y colaboradores no hallaron predisposición en pacientes con mayor edad, insuficiencia renal o diabetes.<sup>23</sup>

El mecanismo propuesto de la hipoglicemia inducida por tramadol estaría relacionado con el hecho de que incrementa indirectamente los niveles de serotonina, lo que podría interferir centralmente con la respuesta contrarreguladora a la hipoglicemia<sup>21</sup>; lo que llama la atención es que esto no ocurre con morfina, oxicodona e hidrocodona.<sup>24</sup> En modelos animales se ha observado que el tramadol provoca una reducción de la gluconeogénesis hepática y aumenta la utilización periférica de glucosa.<sup>25</sup> Otro mecanismo propuesto es la activación de la célula beta pancreática con la consiguiente producción de insulina, aunque esta hipótesis parte de la observación de un solo caso, donde se encontró simultáneamente niveles elevados de insulina y péptido C.<sup>26</sup> Por último, se ha sugerido que la susceptibilidad para presentar hipoglicemia debida al tramadol estaría relacionada a la variabilidad en la expresión de la isoforma del citocromo P450 CYP2D6, del cual depende la formación del metabolito o-desmetiltramadol (M1), el cual también se une a los receptores mu.<sup>22, 24</sup>

Finalmente, los datos de una revisión sistemática sugieren que con el uso de tramadol se ha reportado hipoglicemia, la cual podría ser severa en algunos casos; y, aunque también reportaron algún grado de hiperglicemia, destacan el hallazgo de que en todos los pacientes diabéticos se halló hipoglicemia y recomiendan el monitoreo de la glucosa durante el uso del tramadol.<sup>27</sup>

Por lo expuesto, recomendamos considerar la reacción adversa hipoglicemia cuando se prescriba tramadol; y, ampliar el estudio del momento de ocurrencia de la caída de glucosa en modelos experimentales.

En conclusión, el uso de tramadol está asociado a una reducción de los valores de glucosa, la cual es significativa al 5° y 10° día de tratamiento y la hipoglicemia ocurrió en 14,7% de los pacientes que la usaron o recibieron.

## Referencias Bibliográficas:

1. WHO. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting. Update Review Report, Agenda Item 6.1. Tramadol. Geneva, 16-20 June 2014 internet: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/6\\_1\\_Update.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf)
2. Goodman L ; Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª ed. Madrid: Edit. Mc Graw Hill; 2012.
3. Velásquez L. Farmacología Básica y Clínica. 19ª edic. Bogotá: Edit. Panamericana; 2017.
4. Flores J. Farmacología Humana. 6ta ed. Barcelona: Edit. Elsevier Masson; 2013.
5. Miotto K, Cho A, Khalil M, Blanco K, Sasaki J, Rawson R. Trends in tramadol: Pharmacology, metabolism and misuse. *Anesth Analg*. 2017;124(1): 44-51. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001683>
6. Centro de Atención Farmacéutica Digemid: Tramadol. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Tramadol.pdf>
7. Sistema de Gestión de los Servicios de Salud (SGSS). Acceso al aplicativo explota
8. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30:711-38 <https://doi.org/10.2165/11205830-000000000000000000000>
9. Camacho L, Uribe L, abad M, Espinoza J. Eficacia de la combinación



- tramadol/paracetamol para el tratamiento del dolor por osteoartritis. *Revista Médica de Trujillo*. 2008;7(1):70-75.
10. Cicero TJ, Inciardi JA, Adam EH, Geller A, Senay E C, Woody G E and Muñoz A. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994–2004. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2005;14: 851-859. doi:10.1002/pds.1113
  11. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med*. 2015;175:186-193. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6512
  12. Bourne C, Gouraud A, Daveluy A, Grandvillain A, Auriche P, Descotes J, Vial T & the French Association of Regional Pharmacovigilance Centre. Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(4):1063-1067. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04451.x
  13. Alcántara A, Sanchez C, Ibor P, Alonso A. Tramadol asociado a mayor riesgo de hipoglucemia. *Semergen*. 2016;42(8):165-166 <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.12.003>
  14. Mugunthan N, Davoren P. Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocrine Practice*. November 2012;18(6):151-152. DOI: 10.4158/EPI12070.CR
  15. Zinman B, Marso S, Christiansen E, Calanna S, Rasmussen S, Buse J, and the LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: The LEADER Experience. *Diabetes Care*. 2018;41:1783-1791. DOI:10.2337/dci17-2677
  16. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):61–70 <https://doi.org/10.2337/dci19-S006>
  17. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2013 [citado 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
  18. Código de Ética 2008.doc - código\_ética\_cmp\_OCT-2007.pdf [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2019/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
  19. Golightly LK, Simendinger BA, Barber GR, Stolpman NM, Kick SD, McDermott MT. Hypoglycemic effects of tramadol analgesia in hospitalized patients: a case-control study. *J Diabetes Metab Disord*. 2017 Jul 24;16:30. DOI: 10.1186/s40200-017-0311-9
  20. Makunts, T., U, A., Atayee, R.S., Abagyan R. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):12490. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48955-y>
  21. Odonkor CA, Chhatre A. What's tramadol got to do with it? A case report of rebound hypoglycemia, a reappraisal and review of potential mechanisms. *Pain Physician*. 2016;19(8): E1215–E1220 PMID: 27906953
  22. Senthilkumaran S, Ananth C, Menezes RG, Thirumalaikolundusubramanian P. Tramadol-induced hypoglycemia: An unusual adverse effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33:554-5. DOI:10.4103/0970-9185.222512
  23. Juba KM, van Manen RP, Fellows SE. A Review of the Food and Drug Administration Adverse event reporting system for tramadol-related hypoglycemia. *Ann Pharmacother*. 2020 Mar;54(3):247-253. DOI: 10.1177/1060028019885643
  24. Nelson LS, Juurlink DN. Tramadol and hypoglycemia: one more thing to worry about. *JAMA Intern Med*. 2015 Feb;175(2):194-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5260
  25. Cronin T, Smith LF. Tramadol-induced hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2018 Feb;94(1108):121. DOI:10.1136/postgradmedj-2017-135217
  26. Schiemsy T, Vundelinckx G, Croes K, Penders J, Desmet K, Pauwels S, et al. An unconscious man with profound drug-induced hypoglycaemia. *Biochem Medica*. 2020;30(1):1–6. DOI: 10.11613/BM.2020.010802
  27. Nakhaee S, Brent J, Hoyte C, Farrokhfall K, Shirazi FM, Askari M, et al. The effect of tramadol on blood glucose concentrations: a systematic review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(5):531-543. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1756773>
- CORRESPONDENCIA**  
Luis Arturo Camacho Saavedra  
[lcamacho@unitru.edu.pe](mailto:lcamacho@unitru.edu.pe)
- AGRADECIMIENTOS:** al Servicio de Estadística del Hospital del Alta Complejidad Virgen de la Puerta por facilitar el acceso a los datos de historias clínicas.
- Fecha de recepción: 31-10-2022.  
Fecha de aceptación: 21-11-2022.
- Conflicto de intereses: ninguno. El autor LACS laboró en el hospital del estudio en el periodo julio 2016 a marzo 2020. El artículo está registrado en el repositorio de la Universidad Nacional de Trujillo. Link: [http://www.dic.unitru.edu.pe/index.php?option=com\\_content&view=article&id=231 código 49722002110, año 2020](http://www.dic.unitru.edu.pe/index.php?option=com_content&view=article&id=231 código 49722002110, año 2020).
- Financiamiento: autofinanciado
- Contribución de autoría: LACS, LARCh y JACQ conceptualizaron, diseñaron la metodología y condujeron la investigación, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final. LACS y LARCh gestionaron el financiamiento y suministro de los recursos para la investigación. LACS gestionó las actividades de la investigación. LACS, LARCh y JACQ asumen la responsabilidad por el artículo.