

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS  
FATALES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

ALFREDO JOSÉ PARDO CABELLO

GRANADA 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Alfredo José Pardo Cabello  
D.L.: Gr. 232 - 2008  
ISBN: 978-84-338-4764-5

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis directores de tesis, Profesores Javier Gómez y Emilio Puche, porque sin su inestimable ayuda y paciencia no habría sido posible terminar este trabajo.

- A mis padres, por todo. Por su cariño, generosidad, sacrificio, entrega... incondicionales.

- A mi hermana María, por el ejemplo que nos dio en su vida, sobreponiéndose y enfrentándose a todas las adversidades con una entereza, dignidad y espíritu ejemplares. Gracias por enseñarme lo realmente valioso de la vida.

## **ABREVIATURAS**

AAS: Ácido acetilsalicílico.

A/C: Amoxicilina-Clavulánico.

ACO: Anticoagulación oral.

ACV: Accidente cerebrovascular.

ADO: Antidiabético oral.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

BB: Beta-bloqueante.

BD: Bilirrubina directa.

BI: Bilirrubina indirecta.

CPK: Creatín fosfokinasa.

CTC: Corticoide

DEM: Disociación electromecánica.

DXM: Dexametasona.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FMO: Fracaso multiorgánico.

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética.

GPT: Transaminasa glutámico pirúvica.

Hb: Hemoglobina.

HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

HIC: Hemorragia intracraneal.

HTA: Hipertensión arterial.

Hto: Hematocrito.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

ICR: Insuficiencia cardio-respiratoria.  
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.  
INR: Razón normalizada internacional.  
IR: Insuficiencia respiratoria.  
I.Renal: Insuficiencia renal.  
K: Potasio.  
LDH: Láctico deshidrogenasa.  
Leucos: Leucocitos.  
MMII: Miembros inferiores.  
MPredniso: Metilprednisolona.  
Na: Sodio.  
NAC: Neumonía adquirida en la comunidad.  
N.D.: No disponible.  
NHS: Nacional Health System.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
OR: Odds ratio.  
PC: Parada cardíaca.  
PCR: Parada cardio-respiratoria.  
Piper/Tazo: Piperacilina/Tazobactam.  
RAM: Reacción adversa medicamentosa.  
RIF/INH/PIR: Rifampicina-Isoniacida-Pirazinamida.  
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.  
TEP: Tromboembolismo pulmonar.  
TnI: Troponina I.  
TPTA: Tiempo parcial de tromboplastina activada.  
VCM: Volumen corpuscular medio.  
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>I.1. Definición de las reacciones adversas medicamentosas.....</b>	<b>10</b>
<b>I.2. Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas....</b>	<b>11</b>
<b>I.3. Criterios de imputabilidad de las reacciones adversas         medicamentosas.....</b>	<b>14</b>
<b>I.4. Prevalencia y morbimortalidad asociadas a las reacciones         adversas medicamentosas.....</b>	<b>16</b>
<b>I.5. Fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones         adversas medicamentosas.....</b>	<b>21</b>
I.5.1. Antiinflamatorios no esteroideos.....	23
I.5.2. Anticoagulantes.....	25
I.5.3. Digoxina.....	25
I.5.4. Diuréticos.....	26
<b>I.6. Factores asociados a la aparición de reacciones adversas         medicamentosas.....</b>	<b>27</b>
I.6.1. Edad, comorbilidad y polimedicación.....	27
I.6.2. Interacciones medicamentosas.....	30
I.6.3. Sexo.....	32
I.6.4. Medicación inapropiada.....	33
<b>I.7. Coste económico de las reacciones adversas         medicamentosas.....</b>	<b>35</b>
<b>I.8. Prevención de las reacciones adversas medicamentosas.....</b>	<b>37</b>
I.8.1. Prevalencia de reacciones adversas medicamentosas evitables.....	38
I.8.2. Prevención de las reacciones adversas medicamentosas.....	39

<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
<b>II.1. Justificación.....</b>	<b>43</b>
<b>II.2. Objetivos.....</b>	<b>44</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
<b>III.1. Tipo de estudio y población.....</b>	<b>46</b>
<b>III.2. Criterios de exclusión.....</b>	<b>46</b>
<b>III.3. Recogida de datos.....</b>	<b>47</b>
<b>III.4. Variables del estudio.....</b>	<b>47</b>
III.4.1. Variables clínico-demográficas.....	47
III.4.2. Variables bioquímicas.....	49
III.4.3. Variables farmacológicas.....	50
<b>III.5. Método estadístico.....</b>	<b>53</b>
<b>III.6. Métodos bibliográficos.....</b>	<b>54</b>
<b>III.7. Método de redacción y estilo.....</b>	<b>55</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
<b>IV.1. Estudio descriptivo de la población global.....</b>	<b>57</b>
IV.1.1. Edad y sexo.....	57
IV.1.2. Número de ingresos previos.....	57
IV.1.3. Número de fármacos previos al ingreso.....	58
IV.1.4. Situación funcional basal y comorbilidad al ingreso..	58
IV.1.5. Estancia media hospitalaria.....	59
IV.1.6. Servicios de ingreso.....	59
IV.1.7. Parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus...	60
IV.1.8. Fármacos administrados durante el ingreso.....	61
IV.1.8.1. Antibióticos.....	61
IV.1.8.2. Otros fármacos.....	62

IV.1.9. Causas de muerte recogidas en certificados de defunción.....	64
<b>IV.2. Estudio descriptivo de la población fallecida por reacciones adversas a medicamentos.....</b>	<b>65</b>
IV.2.1. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos fatales y evaluación de causalidad.....	65
IV.2.2. Edad y sexo.....	66
IV.2.3. Número de ingresos previos.....	66
IV.2.4. Número de fármacos previos al ingreso.....	67
IV.2.5. Situación funcional basal y comorbilidad al ingreso..	67
IV.2.6. Estancia media hospitalaria.....	68
IV.2.7. Servicios de ingreso.....	68
IV.2.8. Parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus...	69
IV.2.9. Tipos de reacciones adversas medicamentosas y fármacos implicados.....	70
IV.2.9.1. Hemorragia digestiva alta.....	71
IV.2.9.2. Hemorragia intracraneal.....	72
IV.2.9.3. Arritmia y parada cardíaca.....	75
IV.2.9.4. Mielosupresión.....	77
IV.2.9.5. Enterocolitis.....	77
IV.2.10. Causas de muertes en certificados de defunción.....	79
<b>IV.3. Estudio comparativo entre los parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus.....</b>	<b>80</b>
IV.3.1. Población global.....	80
IV.3.2. Población que presentó reacciones adversas.....	80
<b>IV.4. Estudio comparativo de la población que presentó reacciones adversas medicamentosas frente a la que no las presentó.....</b>	<b>81</b>
IV.4.1. Edad y sexo.....	81

IV.4.2. Número de ingresos previos.....	82
IV.4.3. Número de fármacos previos al ingreso.....	82
IV.4.4. Comorbilidad al ingreso.....	82
IV.4.5. Estancia media hospitalaria.....	83
IV.4.6. Parámetros analíticos al ingreso.....	83
IV.4.7. Parámetros analíticos previos al exitus.....	84
IV.4.8. Fármacos administrados durante el ingreso.....	84
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>86</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>95</b>
<b>VII. TABLAS.....</b>	<b>98</b>
<b>VIII. FIGURAS.....</b>	<b>153</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>158</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **I.1. DEFINICIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Cualquier sustancia capaz de producir un efecto terapéutico, administrada a dosis recomendadas, puede producir también efectos indeseados o adversos. El riesgo de presentar tales efectos varía entre un mínimo, caso de nistatina o hidroxicobalamina, y un alto riesgo, caso de los inmunosupresores y antineoplásicos<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) como todo efecto nocivo, no intencionado e indeseable que aparece en pacientes tras administrar fármacos a dosis profilácticas, diagnósticas o terapéuticas<sup>2</sup>. Esta definición excluye fallos terapéuticos, sobredosificación intencionada o accidental y el abuso de drogas; tampoco incluye los efectos adversos debidos a errores en la administración del fármaco o al incumplimiento terapéutico.

Algunos autores, como Bates<sup>3</sup>, prefieren el término de evento o efecto adverso medicamentoso que se definiría como cualquier daño resultante tras la administración de un fármaco. A diferencia de la definición de la OMS, la definición de eventos adversos sí incluye los

errores en la administración, la sobredosificación tanto accidental como intencionada y el abuso de sustancias.

## **I.2. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

La clasificación farmacológica clásica de Rawlins y Thompson<sup>4</sup> divide las reacciones adversas en dos subtipos:

**Reacciones de tipo A:** se relacionan con la acción farmacológica de los medicamentos por lo que son dosis-dependientes y predecibles. Son comunes, constituyendo del 80 al 85% de las RAMs y se asocian a una baja mortalidad. Aparecen más frecuentemente en pacientes hospitalizados y son potencialmente evitables en un 60% de los casos. A modo de ejemplo podemos citar los efectos de la toxicidad digitalica o los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos. Se tratan mayoritariamente reduciendo la dosis, retirando el fármaco o sustituyéndolo por otro, si lo hubiere, con menos inconvenientes.

**Reacciones de tipo B:** no guardan relación con el efecto farmacológico de los medicamentos por lo que no dependen de la dosis administrada y son

impredecibles. Son menos frecuentes que las anteriores, constituyendo aproximadamente un 10-15% de todas las RAMs. Generalmente son de pronóstico grave y se asocian con una alta mortalidad. Prácticamente todas ellas originan una visita médica, ambulatoria o de hospital. Como ejemplo tenemos las reacciones inmunológicas como la hipersensibilidad a penicilinas o las reacciones idiosincrásicas como la hipertermia maligna o la porfiria aguda. Se tratan retirando el fármaco y evitando su uso en el futuro.

Posteriormente, se añadieron cuatro subtipos más (C, D, E y F) en esta clasificación<sup>5, 6, 7</sup>:

***Reacciones de tipo C:*** relacionadas con la dosis acumulada total del fármaco en el organismo por lo que son dosis y tiempo dependientes. Son poco comunes. Como ejemplo está la supresión del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal por consumo crónico de corticoesteroides. Se tratan reduciendo la dosis del fármaco o retirándolo aunque la retirada deba ser progresiva y prolongada en ocasiones.

***Reacciones de tipo D:*** relacionadas con el tiempo. Generalmente se

asocian con la dosis del fármaco. Aparecen tiempo después de haber utilizado el fármaco, generalmente años. Como ejemplos, los efectos teratogénicos, carcinogénicos (adenocarcinoma vaginal con dietilbestrol) o la discinesia tardía causada por los neurolépticos clásicos. A menudo carecen de tratamiento.

***Reacciones de tipo E:*** aparecen poco después de la retirada de un fármaco. Son poco frecuentes. Como ejemplos tenemos el síndrome de abstinencia a opiáceos y la isquemia miocárdica tras la retirada de betabloqueantes. Se tratan reintroduciendo el fármaco y retirándolo progresivamente.

***Reacciones de tipo F:*** producidas por fallo inesperado del tratamiento. Son dosis dependientes y a menudo se deben a interacciones medicamentosas. Son comunes. A modo de ejemplo, las dosis inadecuadas de anticonceptivos orales cuando se usan asociadas con inductores enzimáticos específicos. Como tratamiento se incluyen el aumento de la dosis o retirada de la terapia concomitante.

Sin embargo, no siempre es posible encuadrar una reacción adversa en una de las seis categorías anteriores. Probablemente, a medida que se conozcan mejor los mecanismos específicos de las diferentes RAMs será

posible revisar dicha clasificación lo que permitirá una mejor categorización de las reacciones actualmente inclasificables<sup>1</sup>.

### **I.3. CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Los criterios de evaluación de causalidad de sospecha de reacciones adversas propuestos por el Centro Internacional de Monitorización de Fármacos de Uppsala dependiente de la O.M.S. (disponibles en [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)) establecen seis apartados:

***Cierta:*** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que ocurre en una relación temporal plausible con la administración del fármaco y que no puede ser explicada por una enfermedad concurrente ni por la toma de otros fármacos o sustancias. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser valorable clínicamente. El evento debe ser definitivo farmacológica y fenomenológicamente tras la reexposición positiva al fármaco.

***Probable:*** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que posee una secuencia temporal razonable tras la

administración del fármaco y que no es probable que pueda ser atribuida a una enfermedad concurrente o a otros fármacos. Se sigue de una respuesta clínica aceptable tras su retirada. No se requiere información tras la reexposición para cumplir esta definición.

***Posible:*** Acontecimiento clínico, incluyendo anormalidad de prueba de laboratorio, que posee una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que también podría ser explicado por una enfermedad concurrente u otros fármacos. No es necesaria información acerca de la respuesta a la retirada del fármaco o puede que ésta sea poco clara.

***Improbable:*** Aquel acontecimiento clínico o anormalidad en prueba de laboratorio que no tiene una relación temporal con la administración del fármaco y en el que otros fármacos o enfermedades concurrentes aportan una explicación más plausible.

***Condicional/ No clasificada:*** Acontecimiento clínico o anormalidad de prueba de laboratorio informado como reacción adversa sobre la que se necesitan más datos para una evaluación adecuada o cuyos datos adicionales están siendo analizados.

***No evaluable/ No clasificable:*** Sugiere una reacción adversa que no puede ser juzgada porque la información es contradictoria o insuficiente y no puede ser verificada de forma objetiva.

#### **I.4. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Las RAMs constituyen actualmente una materia de estudio en medicina asistencial ya que se asocian a una elevada morbimortalidad y originan importantes costes sanitarios.

A nivel internacional, existen varios estudios que aportan datos acerca de incidencia de RAMs en poblaciones hospitalarias. El estudio de Bates<sup>8</sup> que usaba los datos del Programa de Farmacovigilancia de Boston recogió las RAMs de 4.031 pacientes hospitalizados durante un periodo de seis meses. La incidencia global de RAMs en esa población fue del 6.1%, de las que el 41.7% fueron graves y el 1.2% mortales. En el estudio de Classen<sup>9</sup> se detectaron 731 (2%) RAMs entre 36.653 pacientes hospitalizados (de las que solo el 12.3% fueron informadas como tales por los médicos del hospital) durante un periodo de dieciocho meses. La

incidencia de RAMs graves fue menor que en el estudio de Bates (13.8% vs 41.7%).

Uno de los estudios más importantes es, sin duda, el de Lazarou<sup>10</sup> que en su meta-análisis de 33 estudios prospectivos publicados entre 1966 y 1996 incluyendo a 62.480 pacientes, mostraba que el 10.9% de los pacientes hospitalizados habían sufrido una RAM con una incidencia global de RAMs graves en esa población del 2.1% y una mortalidad por esta causa del 0.19%. Se informaba además que la incidencia de ingresos hospitalarios por RAMs fue del 4.7%. En este estudio se estimó que las RAMs se hallan entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en EE.UU.

En su revisión sistemática, Wiffen<sup>11</sup> analizó 112 estudios y revisiones que incluyeron a 412.909 pacientes principalmente de EE.UU. y Europa. La prevalencia de RAMs anterior a 1985 era mayor (12.5%) que la posterior a esa fecha (3.4%) con una tasa media independientemente de la fecha del 6.7%. Según las especialidades, la tasa de RAMs en Medicina General fue del 2.9% y en Geriátrica ascendía al 20%. Las RAMs también presentaron variaciones geográficas oscilando de una tasa del 3% en EE.UU. al 7.2% en Europa y Reino Unido.

En un estudio realizado con pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna de dos hospitales suizos, Fattinger<sup>12</sup> encontró datos de RAMs clínicamente relevantes en el 11% de los pacientes y que éstas constituyeron el 3.3% de las causas de ingreso. La mortalidad estimada por posibles RAMs fue del 0.14% en este estudio. Otro estudio suizo realizado por Zoppi<sup>13</sup>, a partir del análisis de 48.000 ingresos hospitalarios en tres hospitales universitarios entre 1974-1993, informa de una mortalidad del 0.054% por RAMs probables o definitivas. En otro estudio suizo más reciente, Hardmeier<sup>14</sup> estima una incidencia de RAMs del 7.2% entre 6.383 pacientes ingresados constituyendo el 2.9% de las causas de ingreso. La mortalidad por RAMs en este último ensayo fue del 0.16% entre los pacientes ingresados y representó el 3% de todas las causas de muerte.

Un estudio prospectivo<sup>15</sup> basado en el sistema francés de farmacovigilancia sobre 671 pacientes ingresados en un servicio de urgencias por un periodo de cuatro semanas, condujo a la identificación de cuarenta y cuatro reacciones adversas que se tradujeron en una incidencia de ingresos hospitalarios por esta causa del 6.1%.

En una encuesta epidemiológica alemana durante trece meses, se detectaron RAMs en el 8.5% de 915 pacientes incluidos y un 3.8% de los ingresos hospitalarios lo fueron por esta razón<sup>16</sup>. Una revisión sistemática

de estudios australianos, mostraba que entre el 2% y 4% de los ingresos hospitalarios se debían a causas relacionadas con fármacos, porcentaje que ascendió al 30% entre los pacientes mayores de 75 años siendo potencialmente evitables las tres cuartas partes de los casos<sup>17</sup>.

En Inglaterra, Pirmohamed<sup>18</sup> dirigió un estudio prospectivo en dos hospitales del Servicio Nacional de Salud inglés (NHS) que incluyó a 18.820 pacientes adultos durante seis meses. En dicho estudio se encontraron 1.225 ingresos (6.5%) relacionados con RAMs con una mortalidad global del 0.15%, lo que supondría unas 5.700 muertes/año en Inglaterra por este motivo; la mayoría de las RAMs (95%) fueron de tipo A, es decir, dosis-dependientes.

El grupo encabezado por Davies<sup>19</sup> realizó un estudio en el que recogieron datos de 125 pacientes ingresados en cinco guardias consecutivas a lo largo de dos semanas, obteniéndose una incidencia de RAMs del 19.2% siendo el 11% de éstas mortales. Otro estudio francés dirigido por Moore<sup>20</sup> sobre 329 pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna durante seis meses informaba de una incidencia de RAMs del 9.4% y una mortalidad del 1.2%.

En Finlandia, Juntti-Patinen<sup>21</sup> realizó un estudio sobre 1.511 fallecimientos en un hospital universitario obteniendo una mortalidad por RAMs catalogadas como probables o ciertas del 5%. En Holanda, Van der Hooft<sup>22</sup> analizó los 668.714 ingresos hospitalarios a nivel nacional durante el año 2001 informando que un 1.83% de ellos se debieron a RAMs de las que el 6% fueron fatales. Una encuesta farmacoepidemiológica italiana<sup>23</sup> realizada entre 1988-1997 con 28.411 pacientes seleccionados de 81 hospitales, informaba de un 3.4% de ingresos por RAMs de los que el 19.4% fueron catalogadas como graves.

En nuestro país, destaca la reciente revisión sobre RAMs realizada por Puche y Luna<sup>24</sup> que incluyó 139.799 pacientes españoles provenientes de veintisiete estudios publicados entre los años 1974 y 2004. En dicho estudio, los autores hallaron una incidencia global de RAMs del 3%, siendo el 17% catalogadas como graves y el 67% de tipo A; la mortalidad por RAMs se estimó en el 0.63% (mortalidad global del 0.02%). La incidencia de ingresos hospitalarios por causa de RAM se estableció en el 6.5%.

En la tabla 1 se resumen los estudios citados anteriormente que incluyeron a un total de 1.434.087 pacientes. La incidencia global de RAMs en esos estudios fue del 7.5% aproximadamente y motivaron el 3.8% de los ingresos. El 15% de las reacciones adversas a medicamentos

fueron calificadas como graves y el 4.8% como mortales. La mortalidad global por RAMs entre los pacientes ingresados fue del 0.25%.

## **I.5. FÁRMACOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Existen varios grupos farmacológicos, principalmente citostáticos, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que suelen ser los más implicados en los diferentes estudios realizados a lo largo de los últimos quince años. Así, en el trabajo de Zoppi<sup>13</sup>, los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en RAMs mortales fueron, por orden de importancia, los antineoplásicos (con una incidencia de reacciones mortales del 0.2%); los anticoagulantes, incluyendo antagonistas orales de la vitamina K y heparina (0.032%); los antidiabéticos orales (0.032%); los AINEs (0.012%) y los glucocorticoides (0.01%).

En el estudio de Juntti-Patinen<sup>21</sup>, los fármacos más implicados, al igual que en estudio anterior de Zoppi<sup>13</sup>, fueron los antineoplásicos que se asociaron a reacciones mortales en 23 casos (1.5% del total de fallecidos en ese hospital); seguidos por los anticoagulantes con 20 casos (1.3%);

AINEs solos (0.66%) o asociados a glucocorticoides (0.13%) y glucocorticoides solos (0.26%).

En el estudio de Runciman<sup>17</sup>, los fármacos más relacionados con RAMs como causa de ingreso fueron, por orden de frecuencia, la heparina, los AINEs y la warfarina; en el Pirmohamed<sup>18</sup> este orden varía discretamente (AINEs incluyendo aspirina, diuréticos y warfarina). En el estudio de Van der Hooft<sup>22</sup> se informa que los fármacos que motivaron más ingresos fueron los anticoagulantes, los citostáticos/inmunosupresores y los diuréticos. En la encuesta de Onder<sup>23</sup>, los fármacos más relacionados con RAMs fueron los diuréticos, calcioantagonistas, digoxina y AINEs mientras que los asociados con RAMs graves fueron AINEs, antiagregantes y diuréticos.

En el estudio de Puche y Luna<sup>24</sup>, los grupos terapéuticos más implicados en la aparición de RAMs fueron los antibacterianos, AINEs, psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

En un estudio brasileño<sup>25</sup> con 186 pacientes ingresados mayores de 60 años, el fármaco que motivó más ingresos fue la digital mientras que

fueron los diuréticos los responsables de la mayoría de las RAMs entre los ingresados.

Respecto a los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las RAMs, a continuación relacionamos los principales estudios en los que se les hizo un especial seguimiento.

### **I.5.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

Los efectos adversos más comúnmente asociados a los AINEs son la hemorragia digestiva (17, 18, 21, 23, 24) y la gastritis. En un estudio escocés, realizado por Cunningham<sup>26</sup> sobre 1.011 ancianos ingresados, se identificaron 144 RAMs de las que aproximadamente el 12% fueron relacionadas con los AINEs. De las diecisiete reacciones adversas relacionadas con los AINEs, la mitad fueron evitables. De los pacientes de la cohorte que consumían AINEs, el 70% no recibieron ninguna forma de profilaxis gastroprotectora. El estudio de Chan en Hong-Kong mostraba que el 28% de los ingresos por RAMs se relacionaron con hemorragias digestivas por AINEs<sup>27</sup>.

Otro tipo de reacción asociada a AINEs es la alergia. En una encuesta realizada a 2.300 adultos en Oporto, se detectó un 8% de alergias

medicamentosas de las que una cuarta parte lo eran al ácido acetilsalicílico (AAS) y a los AINEs<sup>28</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado por Kemp<sup>29</sup> sobre 266 casos de anafilaxia recogidos en una consulta de alergología de Memphis (EE.UU.), los AINEs constituyeron el grupo farmacológico más implicado relacionándose con el 50% de los casos de anafilaxia atribuidos a fármacos.

Un estudio retrospectivo italiano<sup>30</sup> sobre 107 casos de ingreso por anafilaxia mostró que los fármacos constituyeron la causa más frecuente de alergia (49% de los casos) siendo los antibióticos y los AINEs los de mayor importancia por su incidencia. En una encuesta del Comité Danés de Farmacia<sup>31</sup> que incluyó treinta casos de anafilaxia mortal, se relacionaron los AINEs con el 6.6% de los fallecimientos.

Otros tipos de efectos descritos con los AINEs son alteraciones renales y cardíacas aunque el número de publicaciones relacionadas acerca de estos aspectos<sup>32,33,34</sup> es menor que las asociadas a trastornos gastrointestinales.

Hallas<sup>35</sup> ha estimado la tasa de RAMs por AINEs en aproximadamente 71 por millón dosis diarias; Tramer<sup>36</sup> calculó una muerte

por cada 1.200 pacientes que consumen AINEs o AAS durante más de dos meses.

### **I.5.2. Anticoagulantes**

En relación a los anticoagulantes, el efecto más frecuente y grave es la hemorragia<sup>22</sup>, principalmente a nivel cerebral<sup>13,21</sup>, digestivo, urinario y de partes blandas<sup>11,18</sup>. En el estudio de Runciman<sup>17</sup>, los anticoagulantes causaron aproximadamente el 7% del total de los ingresos por RAMs mientras que el 0.05% de los pacientes con warfarina presentaron hemorragia cerebral. En el estudio de Zoppi<sup>13</sup> la incidencia de RAMs mortales por anticoagulantes fue del 0.032%. En otro estudio australiano realizado por Wilson<sup>37</sup>, el 10.7% de las 233 RAMs detectadas se relacionaron con anticoagulantes considerándose por los autores que el 40% fueron evitables.

### **I.5.3. Digoxina**

Constituye una causa frecuente de ingresos por RAMs ya que se trata de un fármaco complicado de usar por su estrecho rango terapéutico. La tasa de RAMs por digoxina se encuentra alrededor del 22% según Grymonpre<sup>38</sup>. En un estudio sobre más de ocho millones de pacientes de

Medicare<sup>39</sup>, los digitálicos constituyeron la primera causa de reacciones adversas y la de mortalidad por dichas reacciones (18% del total de fallecidos por RAMs).

En el estudio de Zoppi<sup>13</sup> la incidencia de RAM mortal por los digitálicos fue del 0.006%. En el estudio de Runciman<sup>17</sup> la digital supuso un 3.5% de los ingresos por efectos adversos a medicamentos mientras que en el de Passarelli<sup>25</sup> este porcentaje se elevó al 22.7%. Los efectos más frecuentes de la intoxicación por digoxina incluyeron habitualmente arritmias, bradicardia, náuseas y vómitos<sup>11</sup>.

#### **I.5.4. Diuréticos**

Los diuréticos, principalmente hidroclorotiazida y furosemida, son prescritos con frecuencia para el tratamiento de la patología cardiovascular. La toxicidad por diuréticos habitualmente se manifiesta en forma de alteraciones electrolíticas (hipokaliemia en la mayoría de los casos); alteraciones en la función renal e hipotensión ortostática<sup>17,18</sup>.

En un estudio holandés<sup>40</sup> con población anciana los diuréticos constituyeron la principal causa de RAMs entre los pacientes ingresados. Los datos de Passarelli<sup>25</sup> coinciden con los del estudio anterior siendo la

hipokaliemia, secundaria a diuréticos, la reacción más prevalente entre los ingresados. Globalmente los diuréticos se encuentran entre la segunda y la quinta causa de reacciones adversas que precisan hospitalización<sup>11,18,23,41</sup>.

## **I.6. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

En los diferentes estudios se asoció la aparición de RAMs a una serie de factores, dependientes o no del paciente, que determinan una mayor probabilidad de presentar este tipo de efectos.

### **I.6.1. Edad, comorbilidad y polimedicación**

Numerosos estudios han examinado las tasas de RAMs en relación a la edad y el número de fármacos consumidos. En el estudio de Van der Hooft<sup>22</sup>, la edad se asoció a mayor probabilidad de ingreso por reacciones medicamentosas. En la revisión de Puche<sup>24</sup> los factores con una mayor asociación a los efectos adversos fueron la edad y la polimedicación.

En la encuesta dirigida por Onder<sup>23</sup>, los factores predisponentes para padecer una reacción medicamentosa grave fueron la edad, con una odds-

ratio (OR) de 1.5 para el grupo de 65 a 79 años, que se elevaba a 1.53 entre los mayores de 80; la comorbilidad, que aumentó la OR en 1.12 por cada incremento de un punto en el índice de comorbilidad de Charlson del paciente y el número de fármacos con un aumento de la OR en 1.18 por cada fármaco incluido en el tratamiento. En el estudio de Passarelli<sup>25</sup>, los factores de riesgo más importantes fueron el número de diagnósticos (OR=1.4), el número de fármacos (OR=1.07) y el uso de fármacos inapropiados para ancianos (OR=2.3).

Existen varias razones que se han propuesto para explicar la asociación entre la edad y reacciones adversas medicamentosas<sup>42</sup>: los ancianos reciben más medicamentos por su pluripatología; las enfermedades de los pacientes mayores precisan tratamientos con fármacos que poseen un índice terapéutico estrecho; las interacciones farmacológicas son más frecuentes debido a la polimedicación; las alteraciones en la farmacocinética (en relación a la eliminación hepática y renal modificadas por la edad) y en la farmacodinamia por la que los ancianos que presentan una sensibilidad aumentada a ciertos fármacos como los cardiovasculares y del sistema nervioso central<sup>43</sup>.

Se ha debatido si la edad *per se* es un factor de riesgo independiente de RAMs. Gurwitz<sup>44</sup> concluye que las características funcionales y

fisiológicas específicas del paciente son probablemente más importantes que cualquier medida cronológica en la predicción de riesgo/beneficio asociado a terapias farmacológicas. En esta línea, en el estudio de Bégau<sup>45</sup> realizado en una muestra de 92.043 reacciones adversas recogidas en Francia a lo largo de seis años, se ajustó el porcentaje de reacciones en relación al consumo medio de fármacos por franja de edad. Tras el ajuste, la relación con la edad desapareció, apoyando la idea de que el principal factor de riesgo de RAM sea el número de fármacos y no la edad en sí.

El riesgo de padecer una reacción adversa posiblemente se asocia exponencialmente (más que linealmente) con el número de fármacos consumidos<sup>43</sup>. En este sentido, el estudio de Carbonin<sup>46</sup>, realizado sobre más de 9.000 pacientes mayores de 60 años, mostró que la tasa de reacciones adversas aumentaba del 1.2% entre los pacientes que consumían un fármaco al 50% entre los que tomaban diez. En el estudio de Grymonpre<sup>38</sup> con pacientes mayores de 50 años, la tasa de reacciones adversas aumentó de un 5% entre los que tomaban uno o dos fármacos al 20% entre los que tomaban cinco fármacos. Un estudio prospectivo realizado en dos residencias de ancianos norteamericanas<sup>47</sup> mostró que el número medio de fármacos consumidos por el grupo pacientes que sufrieron alguna reacción adversa era significativamente mayor frente al grupo de los que no la presentaron (7.8 vs 3.3;  $p < 0.05$ ).

En conclusión, la edad no parece ser un factor de riesgo independiente para las RAMs sino simplemente un marcador asociado a comorbilidad, a las alteraciones farmacocinéticas/dinámicas y a la polifarmacia. Sin embargo, este hecho, importante desde el punto de vista etiológico de las reacciones adversas, es menos relevante desde el punto de vista clínico dado que la edad, como hemos comentado, está fuertemente asociada a la comorbilidad, alteraciones farmacocinéticas y polifarmacia<sup>48</sup>. Esta última se considera el factor de riesgo más importante asociado a la aparición de reacciones adversas a medicamentos.

### **I.6.2. Interacciones medicamentosas**

Incluidas en un capítulo aparte por su importancia, las interacciones medicamentosas se definen como los efectos provocados por dos o más sustancias que, dadas simultáneamente, dan como resultado la modificación de los efectos de una de ellas. La naturaleza de las interacciones puede ser *farmacocinética* (afectando a la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro medicamento) o *farmacodinámica* (afectando a la actividad y al efecto del fármaco en el organismo). La consecuencia de las interacciones son el aumento o descenso del efecto terapéutico de un fármaco específico. Otro tipo de interacciones medicamentosas incluyen las que se producen entre fármaco-

alimento (como por ejemplo, anticoagulantes orales y alimentos ricos en vitamina K); fármaco-etanol (como por ejemplo benzodiazepinas y etanol) y fármaco-producto de herbolario (por ejemplo: ginkgo biloba asociado a aspirina aumenta el riesgo de hemorragia)<sup>49,50</sup>.

Las interacciones medicamentosas pueden afectar a personas de cualquier edad aunque los ancianos son los pacientes de mayor riesgo por su polimedicación. Otros grupos de riesgo lo constituyen los pacientes transplantados de órganos, enfermos mentales y VIH (+) por su necesidad de consumir tratamientos de forma crónica y que se asocian a numerosas interacciones descritas en la literatura.

Se han publicado varios estudios de prevalencia de interacciones medicamentosas entre pacientes mayores. Un estudio realizado por el grupo de Bjorkman<sup>51</sup> sobre 1.600 pacientes ambulatorios de seis países europeos mostró que el 46% había presentado alguna interacción medicamentosa clínicamente significativa y que el 10% de éstas se podía considerar de gravedad. Por otra parte, el estudio de Hohl que valoraba la frecuencia de eventos adversos en urgencias, detectó que, aunque el 31% de la población del estudio tenía una interacción farmacológica de alto riesgo, no se había producido ningún evento adverso medicamentoso por este motivo<sup>52</sup>. Un estudio francés mostró que la mitad de los pacientes

hospitalizados tenía al menos una interacción farmacológica potencial pero que esta interacción se tradujo en una reacción adversa sólo en un cuarto de los pacientes<sup>53</sup>.

A la vista de los resultados de los estudios anteriormente citados, se podría concluir que muchas interacciones farmacológicas potenciales no produjeron un efecto clínico real por lo que las tasas de prevalencia de las interacciones podrían estar sobrestimando el verdadero significado clínico del problema<sup>49</sup>.

### **I.6.3. Sexo**

La asociación del sexo con la aparición de reacciones adversas medicamentosas ha sido sugerida en varios estudios. En el trabajo de Puche<sup>24</sup> se encontraron diferencias significativas para el sexo femenino sólo en un tercio de los estudios revisados quedando sin definir estadísticamente dicha asociación.

Por otro lado, en un estudio realizado en Wisconsin, Gray<sup>54</sup> afirmaba que las mujeres eran dos veces más propensas a informar de RAMs que los hombres. Grymonpre<sup>38</sup> detectó que las mujeres son más propensas a desarrollar reacciones adversas. En la encuesta dirigida por Onder<sup>23</sup>, el sexo

femenino fue predictor independiente de ingreso hospitalario por reacción adversa (OR 1.3). El análisis prospectivo de Pirmohamed<sup>18</sup> también mostró que el porcentaje de mujeres (59%) en el grupo que presentó reacciones medicamentosas era significativamente mayor que en el control (49%). En el estudio de Moore<sup>20</sup> se detectaron resultados concordantes con los anteriores ya que las mujeres representaron la mayoría de ingresos por RAMs.

Si bien parece ser que el sexo femenino podría ser un factor asociado a la aparición de RAM, esta cuestión no está aún totalmente aclarada.

#### **I.6.4. Medicación inapropiada**

El concepto de medicación inapropiada incluye los fármacos con un cociente riesgo/beneficio desfavorable cuando existen alternativas más seguras e igualmente efectivas<sup>55</sup>. Se ha planteado que el consumo inapropiado de fármacos aumentaría la probabilidad de RAMs entre los pacientes.

En un estudio, Beers propuso criterios explícitos para identificar el uso de estos fármacos en ancianos en residencias y en sus domicilios<sup>56,57</sup>.

Estos criterios se basaban en una lista de medicamentos compilada de revisiones de la literatura y sometidas a un consenso de expertos.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, Lindley<sup>58</sup> mostró en su estudio que casi el 50% de las RAMs se debían a fármacos que tenían contraindicaciones absolutas y/o eran innecesarios.

Sin embargo, Onder<sup>59</sup> en su estudio no pudo demostrar la relación entre uso de medicación inadecuada y la aparición de RAMs entre mayores hospitalizados. Otro estudio en la misma línea del anterior, realizado por Laroche<sup>55</sup> sobre una población de 2.018 pacientes ancianos hospitalizados en una unidad geriátrica, no demostró la relación de la medicación inapropiada con un incremento de riesgo de padecer una reacción adversa medicamentosa.

Por otra parte, estudios como el de Fick, sí han demostrado la relación entre el consumo de medicación no apropiada con mayores costes económicos<sup>60</sup>. Los estudios de Perri y Klarin<sup>61,62</sup> por su parte, lo relacionan con un mayor uso de servicios sanitarios (hospitalizaciones o visitas a servicios de urgencias).

## **I.7. COSTE ECONÓMICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Se han definido dos tipos de costes principales en relación a las reacciones adversas medicamentosas: los derivados del tratamiento de las enfermedades asociadas con ellas y los derivados de su prevención. Los gastos derivados del tratamiento y prevención de las RAMs se interrelacionan de manera que un mayor gasto en prevención probablemente se traduce en una disminución del coste en los tratamientos. La dificultad para cuantificar las repercusiones económicas directas e indirectas de las reacciones adversas radican en que sólo es posible medirlas en los casos en los que éstas conducen a la hospitalización o fallecimiento del paciente<sup>63</sup>.

El coste de las reacciones adversas durante la hospitalización es posible estimarlo a partir del cálculo de días de estancia que se prolonga el ingreso; de esta manera varios estudios<sup>64,65,66</sup> han calculado que cada caso de reacción adversa supuso un gasto adicional de 33.037 francos franceses (aproximadamente 4.900 €), 1.740 y 1.996 € respectivamente. Estudios posteriores, como el de Suh<sup>67</sup>, han cuantificado este gasto adicional en unos 5.400 \$ (4.153 €)/RAM. En el estudio de Moore<sup>20</sup>, se hallaron diferencias significativas (de cuatro días) en la estancia media del grupo de pacientes

hospitalizados con reacciones adversas frente al control lo que supuso un incremento de alrededor de 2.610 €/paciente. El estudio realizado por Bond<sup>39</sup> sobre una población estadounidense de más de ocho millones doscientos mil pacientes ingresados del Medicare estimó que la estancia hospitalaria se incrementaba un 8.26% entre los pacientes hospitalizados que sufrían una reacción medicamentosa. En el mismo estudio, se estimaba un incremento del gasto hospitalario medio de 2.400 \$ (1.846 €/paciente; del gasto medio en fármacos en 175 \$ (135 €/paciente y el de laboratorio en 44 \$ (34 €/paciente con RAM.

En la revisión de Wiffen<sup>11</sup> se estimó un prolongación media de dos a cuatro días (según la gravedad del caso) en la estancia de los pacientes con reacciones adversas que, estimando en unas 200£ (300€/paciente aproximadamente) el precio de un día de ingreso, supone un gasto global para en N.H.S. inglés de unos 380 millones £ al año (570 millones de € aproximadamente) causados por las RAMs.

El estudio de Pimorhamed<sup>18</sup>, comentado previamente, estimó que cada ingreso hospitalario por reacción adversa duraba una media de 8 días que a un coste de 228 £ (342 €/día<sup>68</sup> suponía un gasto anual de 466 millones de £ (706 millones de €) para el NHS (tabla 2).

## **I.8. PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

El hecho de que la mayoría de las reacciones adversas a medicamentos sean del tipo A, las convierte en predecibles mayoritariamente y así en potencialmente evitables.

La clasificación de Hallas<sup>64</sup> divide las reacciones adversas en tres grupos según la posibilidad de haberlas evitado:

*Ciertamente evitable:* cuando la RAM se debe a un tratamiento no consecuente con el conocimiento actual de la buena práctica clínica.

*Posiblemente evitable:* cuando la RAM se podría haber evitado haciendo un esfuerzo que excediera las exigencias obligatorias del conocimiento actual de la buena práctica clínica.

*Inevitable:* cuando la RAM no podría haberse evitado por ningún medio razonable.

### **I.8.1. Prevalencia de reacciones adversas medicamentosas evitables**

Existen varios trabajos que han evaluado la prevalencia de reacciones adversas evitables en diferentes poblaciones. En el trabajo de Pirmohamed<sup>18</sup>, el 95% de las RAMs fueron de tipo A y el 72% se consideraron evitables (el 9% fueron clasificadas como ciertamente evitables y el 63% como posiblemente evitables). En Inglaterra un estudio realizado por Howard<sup>70</sup> mostró que hasta el 67% de las RAMs fueron evitables y en Francia, el trabajo de Lagnaoui<sup>71</sup> elevó ese porcentaje hasta el 80%. En el meta-análisis realizado por Winterstein<sup>72</sup> sobre ingresos hospitalarios por RAMs, el porcentaje de RAMs evitables fue del 60%, cifra similar a la obtenida por McDonnell en su estudio<sup>73</sup>.

En la revisión de Puche<sup>24</sup>, se estimó que el 67% de las reacciones adversas fueron de tipo A y que se podrían haber evitado hasta el 50% de todas las RAMs. En el estudio de Green<sup>41</sup>, el 94% de las RAMs fueron de tipo A y el 66% potencialmente evitables. En el estudio de Samoa<sup>74</sup>, hasta el 72% de los ingresos en un hospital canadiense relacionados con la toma de fármacos fue evitable.

### **I.8.2. Prevención de las reacciones adversas medicamentosas**

En la prevención de la aparición de reacciones adversas a medicamentos juegan un papel importante numerosos factores.

Uno de ellos es la buena comunicación entre médico y paciente. En un estudio realizado en Boston<sup>75</sup> sobre 312 pacientes ambulatorios que acudían a revisiones periódicas de cardiología y medicina interna, se detectaron discrepancias entre las historias clínicas y los frascos de medicación en el 76% de los pacientes; en el 51% de los casos los pacientes tomaban medicamentos que no estaban recogidos en la historia; en 29% no tomaban el tratamiento recogido en la historia y en el 20% tomaban dosis diferentes a las recomendadas. En este estudio, los mayores predictores de discrepancia fueron la edad del paciente y el número de tratamientos recogidos en la historia clínica. Este ejemplo ilustra la necesidad de que los médicos comprueben cuidadosa y periódicamente los tratamientos que realizan los pacientes y la buena comunicación que debe existir entre ambos.

Otro factor importante en la prevención de reacciones adversas es la elección de fármacos con el mayor perfil de seguridad que sea posible evitando además las combinaciones que puedan mostrar efectos tóxicos

sinérgicos<sup>43</sup>. En este sentido los programas informáticos de ayuda a la prescripción han demostrado en diferentes estudios su utilidad en la disminución de reacciones adversas medicamentosas como se recoge en la revisión de Wiffen<sup>11</sup> y en el trabajo de Garg<sup>76</sup>.

En relación a los fármacos que provocaron ingresos por reacciones adversas evitables, la revisión sistemática de Howard<sup>77</sup> detectó que los grupos más frecuentemente implicados fueron los antiagregantes plaquetarios (16%), diuréticos (16%), AINEs (11%) y anticoagulantes (8%).

Una recomendación para los consumidores de antiagregantes (incluyendo aspirina a dosis bajas) sería la profilaxis secundaria con erradicación del *H. pylorii* cuando fuera necesario, e inhibidores de la bomba de protones (IBPs) ya que ha demostrado que reduce nueve veces el riesgo de úlcera gástrica sangrante<sup>78</sup>.

Para los consumidores de AINEs, la prescripción de un IBP asociado, podría reducir el riesgo de hemorragia digestiva (e ingresos hospitalarios) por AINE entre un 64% (como profilaxis secundaria) y un 78% (como profilaxis primaria)<sup>79</sup>.

En el caso de los diuréticos, la recomendación sería una estrecha monitorización para evitar la deshidratación y la insuficiencia renal<sup>77</sup>. En el caso de los anticoagulantes, una adecuada monitorización y evitar la prescripción de fármacos que aumenten el riesgo de hemorragia podrían reducir el número de pacientes ingresados por esta causa<sup>80</sup>. De igual forma ocurre con la digoxina, en la que una adecuada monitorización de niveles en sangre y una valoración clínica periódica reducen los riesgos de intoxicación digitálica y sus consecuencias en los pacientes<sup>81,82,83</sup>.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **II.1. JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la importancia y repercusión sanitaria y económica de las reacciones adversas producidas por medicamentos parecen evidentes. Según la literatura previamente comentada, las reacciones adversas representan de la cuarta a la sexta causa de muerte entre los pacientes hospitalizados y la prevalencia de reacciones potencialmente evitables supera en la mayoría de los estudios el 50%, alcanzando en algunos de ellos el 70%.

La justificación de nuestro trabajo se basa en la ausencia de estudios específicos sobre mortalidad relacionada con reacciones medicamentosas entre pacientes ingresados en hospitales españoles en la bibliografía consultada (Medline e Índice Médico Español) incluyendo la base de datos de tesis doctorales del Ministerio de Educación (TESEO). Posiblemente los estudios más importantes realizados sobre este tema en Europa sean los publicados en el año 2000 por el grupo suizo encabezado por Zoppi<sup>13</sup> y el finlandés encabezado por Juntti-Patinen<sup>21</sup> y a nivel de EE.UU. y Canadá la revisión de Lazarou<sup>10</sup>.

## **II.2. OBJETIVOS**

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la incidencia de muertes relacionadas con reacciones adversas medicamentosas entre el total de pacientes fallecidos en un hospital universitario.

Otros objetivos secundarios son:

1º) Identificar los posibles factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones medicamentosas entre los fallecidos en nuestro medio hospitalario y describir el perfil de los pacientes que las sufren.

2º) Identificar los fármacos más frecuentemente implicados en fallecimientos por reacciones adversas medicamentosas.

3º) Localizar los servicios hospitalarios donde se producen con más frecuencia fallecimientos por RAMs.

4º) Describir los fármacos más usados en los diferentes servicios, especialmente en aquellos en los que más reacciones adversas se detectan.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **III.1. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.**

Se realizó un estudio transversal con finalidades descriptiva y analítica. Se revisaron las historias clínicas de 289 (35.2%) de los 820 pacientes mayores de dieciocho años fallecidos en los diferentes servicios del Hospital Clínico San Cecilio de Granada entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2004.

### **III.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

-Se excluyeron los 24 pacientes menores de dieciocho años fallecidos en los diferentes servicios (Pediatria, UCI Pediátrica, Urgencias y Obstetricia).

-Se excluyeron los pacientes cuyas historias clínicas que no estaban disponibles en el Servicio de Documentación del Hospital por diferentes razones (haber sido trasladadas a los archivos externos; encontrarse en proceso de digitalización o encontrarse en los diferentes servicios en esos momentos).

### **III.3. RECOGIDA DE DATOS**

Los datos de cada paciente se recogieron en un protocolo diseñado en apartados *ad hoc* (ver modelo de recogida de datos en las Figuras 1 y 2) y se identificaron por su número de historia clínica asignándose un número de orden a cada una para preservar su identidad. Posteriormente se volcaron los datos recogidos en una base de datos creada sobre el programa estadístico SPSS 14.0 para su posterior tratamiento estadístico.

### **III.4. VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### **III.4.1. Variables clínico-demográficas**

Se recogieron el número de orden, número de historia y la edad incluyéndose en variables de tipo numérico en la base de datos para procesarlos posteriormente. El sexo, la localidad de residencia y servicio donde se realizó el último ingreso se incluyeron en variables tipo alfanumérico.

En el apartado de “antecedentes” se recogieron el número de ingresos previos en el Hospital Clínico (en variable numérica) y los diagnósticos previos según constaban en su historia del último ingreso en una variable de tipo alfanumérico. Se incluyeron los diagnósticos previos de insuficiencia renal crónica y de cirrosis hepática separados de los demás en variables numéricas.

La situación funcional basal se estratificó en vida cama-cama, cama-sillón e independiente en una variable numérica. Ésta clasificación es la que se utiliza por el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Cecilio y, por tanto, la única disponible para nuestro propósito.

También se recogieron en este apartado el número de fármacos incluidos en el tratamiento domiciliario previo al último ingreso y el índice de comorbilidad de Charlson<sup>84</sup> (figura 3) incluyéndolos en variables de tipo numérico.

En el siguiente apartado, “último ingreso”, se recogieron los nuevos diagnósticos descritos en el informe de epicrisis de los pacientes en variable de tipo alfanumérico. También se recogieron bajo el epígrafe “evaluación causalidad de sospecha de reacción adversa y fármaco implicado” los datos relativos al tipo de fármaco, momento y vía de

administración; el tipo de RAM y el órgano afectado se incluyeron en variables de tipo alfanumérico.

Se aplicaron los criterios de causalidad de la OMS (ya comentados en la Introducción) y el algoritmo de Naranjo<sup>85</sup> que se incluyeron en una variable numérica (figura 4).

En el apartado “exitus” se recogieron la data de la muerte y las causas inmediata y fundamental que aparecían en el certificado de defunción, generalmente a partir de lo registrado en la hoja de pase al depósito y que se incluyeron en variables de tipo alfanumérico.

### **III.4.2. Variables bioquímicas**

Se recogieron parámetros analíticos para investigar su posible asociación con las RAMs. Se obtuvieron a partir de las analíticas realizadas al ingreso del paciente y de la última que se realizó antes de producirse el fallecimiento del paciente.

Del hemograma seleccionamos hemoglobina (gr/dl); número de leucocitos/ $\mu$ l; volumen corpuscular medio (fl); recuento de plaquetas/ $\mu$ l;

dímero-D ( $\mu\text{gr/ml}$ ); tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) (segundos) y actividad de protrombina (%).

De la bioquímica: glucosa (mg/dl); urea (mg/dl); creatinina (mg/dl); sodio (mEq/l); potasio (mEq/l); transaminasa glutámico-oxalacética/GOT (U/l); transaminasa glutámico-pirúvica/GPT (U/l); bilirrubina directa (mg/dl) e indirecta (mg/dl); amilasa (U/l); creatinfosfokinasa/CPK (U/l); láctico-deshidrogenasa/LDH (U/l); mioglobina (U/l) y troponina I (U/l).

Del sedimento de orina: las cifras de hematíes; leucocitos y bacterias por  $\text{mm}^3$  entre los pacientes en los que se había realizado un análisis sistemático de orina.

Las variables relacionadas con parámetros analíticos se incluyeron en variables de tipo numérico.

### **III.4.3. Variables farmacológicas**

Se recogieron los tratamientos realizados durante el ingreso a partir de las hojas de tratamiento utilizadas en el Hospital. Se recogieron en variables numéricas dicotómicas (prescrito/no prescrito). No se incluyeron como tales los complementos dietéticos, vitamínicos ni los fluidos

utilizados como sueroterapia o las transfusiones de sangre y hemoderivados.

La medicación administrada a lo largo del ingreso se encuadró en los diferentes grupos farmacológicos disponibles en la Farmacia Hospitalaria:

***Antibioterapia:*** amoxicilina/clavulánico (A/C), ampicilina, aztreonam, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacino, mefoxitin, meropenem, metronidazol, norfloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, piperacilina/tazobactam, teicoplanina y vancomicina. Se incluyó una variable de tipo alfanumérica para recoger el tipo de antibiótico administrado.

***Diuréticos de asa:*** incluyendo furosemida y torasemida.

***IECAs:*** captopril, enalapril, ramipril.

***Espironolactona.***

***Digoxina y metildigoxina.***

***Antiarrítmicos:*** amiodarona.

***Analgesia:*** incluyendo sólo paracetamol y metamizol en este grupo.

***AINEs:*** ibuprofeno, dexketoprofeno, diclofenaco y ketorolaco.

***Opiáceos:*** tramadol, codeína, meperidina, cloruro mórfico y fentanilo.

***Inhibidores de la bomba de protones*** (IBPs) incluyendo omeprazol y pantoprazol.

***Heparinas de bajo peso molecular*** (HBPM) incluyendo enoxaparina, nadroparina y tinzaparina.

***Antiagregación:*** AAS o clopidogrel.

***Anticoagulación oral*** (ACO) con acenocumarol

***Betabloqueantes:*** atenolol, carvedilol, bisoprolol y sotalol.

***Calcioantagonistas:*** amlodipino y nifedipino.

***Vasoactivos:*** perfusiones de dopamina y/o noradrenalina.

***Broncodilatadores inhalados:*** salbutamol e ipratopio.

***Corticoesteroides*** (CTC): metilprednisolona, dexametasona y prednisona.

***Antidiabéticos orales*** (ADO): metformina y glibenclamida.

***Insulina.***

***Citostáticos***

***Benzodiazepinas:*** clorazepato dipotásico, diazepam, bromazepam.

***Neurolépticos:*** haloperidol, risperidona, clometiazol, tiapride, olanzapina y clorpromazina.

***Perfusión de sedoanalgesia*** incluyendo las perfusiones de cloruro mórfico y/o midazolam y/o escopolamina con intención de realizar sedación paliativa o terminal.

### **III.5. MÉTODO ESTADÍSTICO**

Con objeto de alcanzar los objetivos de la tesis se llevó a cabo un análisis estadístico en varias fases:

1. Estadística descriptiva basándose en las distribuciones de frecuencias para todas las variables y en medidas básicas de resumen (media, desviación típica, máximo, mínimo, etc...) en el caso de variables cuantitativas.
2. Test de comparación de medias con muestras independientes para comparar las variables numéricas entre individuos que presentaron RAMs e individuos sin ellas. Cuando las varianzas poblacionales fueron iguales se empleó el test de la t-Student para muestras independientes y cuando las varianzas fueron distintas se empleó la corrección de Welch.
3. Test de asociación entre cada uno de los factores cualitativos y la presencia o no de RAM empleando el test exacto de Fisher pues el test chi-cuadrado clásico no era apropiado en muchos casos debido al fuerte desequilibrio entre los tamaños muestrales y la escasez de datos en algunas casillas para el caso de los individuos con RAM.

4. Con objeto de llevar a cabo un análisis multivariante que nos asegurara la medida del efecto independiente de cada uno de las variables, se llevó a cabo una regresión logística donde la variable dependiente fue la ausencia-presencia de RAM. La medida que se empleó para valorar la fuerza de la asociación de cada variable con la variable dependiente fue la “odds ratio” y el intervalo de confianza para ella de Wald.
  
5. El paquete estadístico empleado para este fin fue el SPSS versión 14.2 (Chicago, IL). Se consideraron estadísticamente significativos los valores  $p \leq 0.05$ .

### **III.6. MÉTODOS BIBLIOGRÁFICOS**

Se realizó una revisión bibliográfica informatizada utilizando la base de datos Medline mediante el uso de las palabras clave “adverse drug reaction”, “adverse drug events”, “drug-related death”, “drug-related hospitalization” y “mortality” y el Índice Médico Español con las palabras clave “reacciones adversas a medicamentos”, “reacciones adversas

medicamentosas”, “hospitalización” y “mortalidad”. También se buscaron artículos que aparecían referenciados en trabajos antes mencionados.

### **III.7. MÉTODO DE REDACCIÓN Y ESTILO**

Para la terminología habitual se han seguido las normas de los Diccionarios de la Real Academia Española<sup>86</sup> y el de María Moliner<sup>87</sup> para el uso del español.

Para la terminología médica utilizamos el diccionario Mosby de la Medicina<sup>88</sup>, el Diccionario médico Roche<sup>89</sup> y el Diccionario Terminológico de la Editorial Masson<sup>90</sup>.

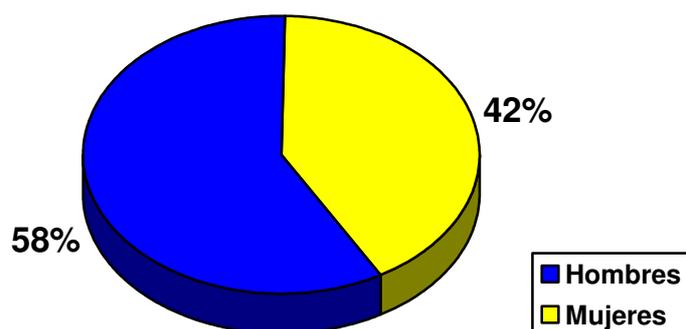
En la estructuración del trabajo de investigación y tesis doctoral seguimos las normativas recomendadas por Sierra<sup>91</sup>, Serna<sup>92</sup>, Hernández Vaquero<sup>93</sup> y García Román<sup>94</sup>, siguiendo las normas de Vancouver adoptadas por las Revistas Médicas<sup>95</sup>.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN GLOBAL

### IV.1.1 Edad y sexo

Se obtuvieron datos de un total de 289 exitus durante el tiempo que abarcó el estudio de los que 169 eran hombres (58.5%) y 120 mujeres (41.5%). La edad media de los varones fallecidos fue de  $70.1 \pm 14.1$  años frente a los  $77.7 \pm 10.4$  años de la mujeres ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 5.** Distribución de la población global del estudio según sexo.

### IV.1.2 Número de ingresos previos

La media global del número de ingresos previos fue  $1.99 \pm 2.46$ . Al realizar el estudio comparativo entre hombres ( $2.2 \pm 2.6$ ) y mujeres ( $1.7 \pm 2.2$ ) no se alcanzó significación estadística ( $p = 0.086$ ).

#### **IV.1.3. Número de fármacos previos al ingreso**

Los pacientes incluidos consumían en domicilio una media de  $4.3 \pm 2.7$  fármacos en el momento del ingreso. La comparación según sexo no mostró diferencias significativas ( $p=0.110$ ) entre hombres ( $4,09 \pm 2,77$ ) y mujeres ( $4.64 \pm 2.76$ ).

#### **IV.1.4. Situación funcional basal y comorbilidad al ingreso**

La situación basal sólo aparecía recogida en las historias clínicas de 107 pacientes (37%) de los que el 42,1% era independiente, 53,3% era cama-sillón y en el 4,7% cama-cama.

La media global del índice de Charlson fue de  $2,4 \pm 2,1$ . Al estratificar por sexos, se apreciaron diferencias significativas ( $p=0.014$ ) entre hombres ( $2,7 \pm 2,3$ ) y mujeres ( $2,1 \pm 1,8$ ).

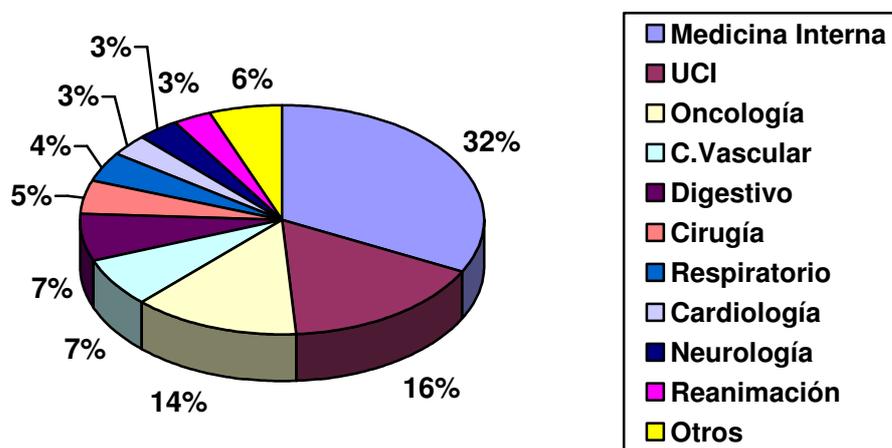
Por lo que respecta a la patología hepato-renal, el 9.3% de los pacientes ingresados presentaban a su ingreso el diagnóstico de insuficiencia renal crónica y el 4.2% cirrosis y/o insuficiencia hepática.

#### IV.1.5. Estancia media hospitalaria

La estancia media de la población global del estudio fue de  $11,2 \pm 13,2$  días sin que se apreciaran diferencias significativas entre sexos ( $11,16 \pm 13,38$  en hombres vs  $11,48 \pm 13,0$  en mujeres;  $p=0,838$ ).

#### IV.1.6. Servicios de ingreso

De los 289 pacientes incluidos en el estudio (tabla 3), 94 fallecieron en el Servicio de Medicina Interna (32.5%); 47 en la UCI (16.3%); 39 en Oncología (13.5%); 20 en Cirugía Vascul ar (6.9%) y 19 en Digestivo (6.6%).



**Figura 6.** Distribución de la población global de estudio según Servicios de ingreso.

#### **IV.1.7. Parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus**

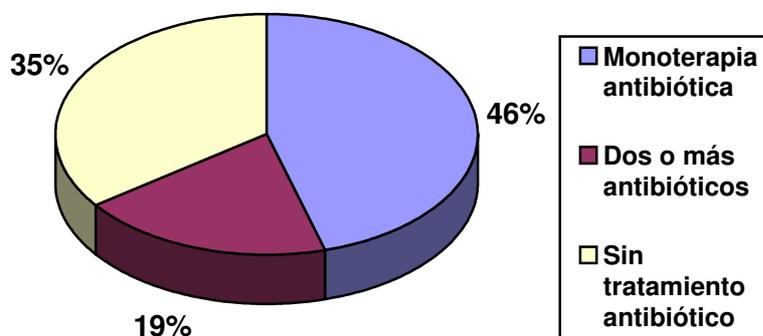
En relación a los parámetros analíticos (hemogramas, bioquímicas y sedimentos orina) de la población global, destacaremos que en los hemogramas de ingreso, la cifra media de leucocitos era elevada ( $13.265 \pm 7.413$  leucocitos/mm<sup>3</sup>) con un  $80 \pm 12\%$  de neutrófilos si atendemos a su distribución porcentual. La cifra media de dímero-D fue elevada ( $2999 \pm 2134$   $\mu$ gr/ml) aunque sólo se hallaron 29 determinaciones (10% de los pacientes). La actividad media de protrombina fue del  $73.5 \pm 24.3\%$ .

En la bioquímica al ingreso, destacamos unas cifras medias de glucemia ( $181 \pm 112$  mg/dl); urea ( $83.1 \pm 65$  mg/dl); creatinina ( $1.77 \pm 1.53$  mg/dl); GOT ( $64 \pm 96$  U/l); GPT ( $48 \pm 82$  U/l); LDH ( $1053 \pm 4949$  U/l) y mioglobina ( $332 \pm 686$  U/l) elevadas. Las cifras medias de hematíes y leucocitos en orina también estaban elevadas ( $330 \pm 530$  y  $379 \pm 741$ /mm<sup>3</sup> respectivamente) aunque sólo se hallaron los sedimentos al ingreso en 25 pacientes (8.6%). En las tablas 4, 5 y 6 se resumen las principales medidas descriptivas de las analíticas al ingreso y en las tablas 7, 8 y 9 las realizadas antes del exitus.

## IV.1.8. Fármacos administrados durante el ingreso

### IV.1.8.1. Antibióticos

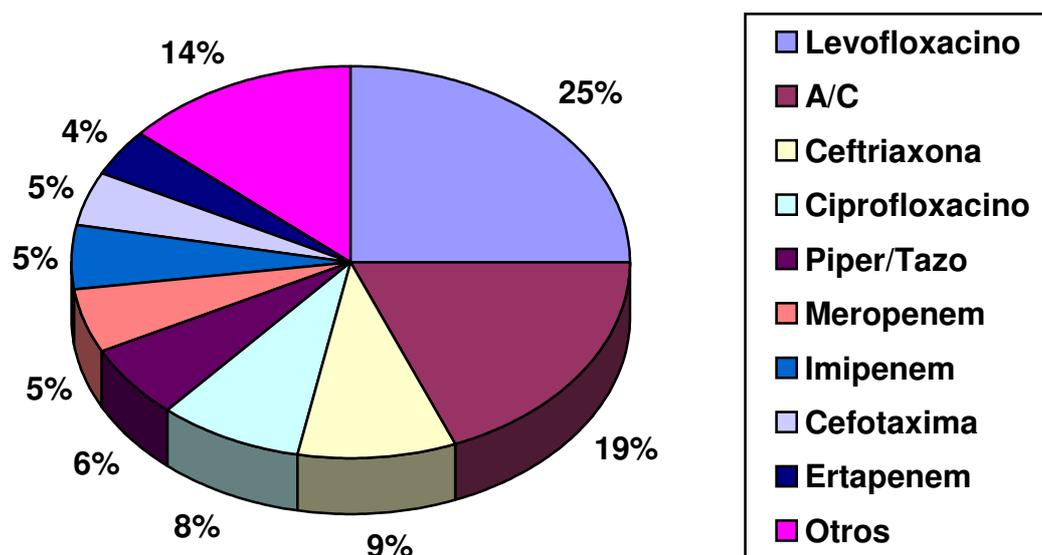
En relación al consumo de antibióticos, durante su ingreso, 188 pacientes (65% del total) recibieron algún tipo de tratamiento antibiótico. De estos 188 pacientes, 56 (29.8%) recibieron al menos dos antibióticos diferentes asociados. Los 132 pacientes restantes (70.2%) recibieron sólo uno.



**Figura 7.** Distribución pacientes población global según tratamiento antibiótico.

El antibiótico más usado en monoterapia fue el levofloxacino (25%) seguido por la amoxicilina/ácido clavulánico (19%) y la ceftriaxona (9.1%).

La lista de antibióticos más prescritos en monoterapia se incluye en la tabla 10.



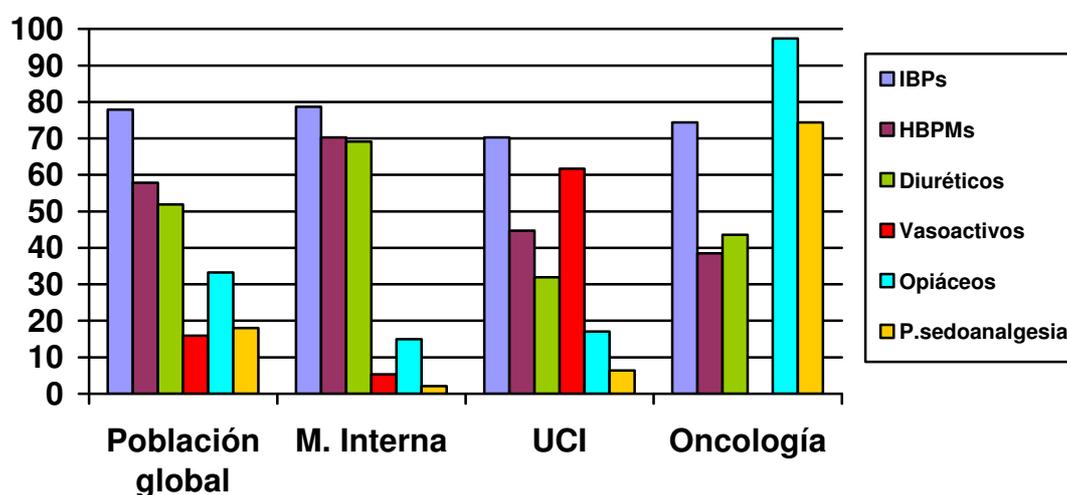
**Figura 8.** Distribución antibióticos más empleados en monoterapia. A/C: amoxicilina/ácido clavulánico. Piper/tazo:piperacilina/tazobactam

#### IV.1.8.2. Otros fármacos

En relación a los fármacos prescritos durante el ingreso en la población global del estudio, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) fueron los más usados (78% de los pacientes) seguidos por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (58%) y los diuréticos del asa (52%).

Al estudiar los tratamientos más prescritos en los tres servicios con mayor mortalidad global (Medicina Interna, UCI y Oncología) se detectó que en Medicina Interna los IBPs fueron los fármacos más empleados (78.7%) seguidos de HBPMs (70%) y diuréticos del asa (69%). En la UCI, los IBPs fueron los más empleados (70%) seguidos de los vasoactivos (61.7%) y las HBPMs (44.7%). En Oncología, la medicación más empleada fueron los opiáceos (97.4% de los pacientes) seguidas por los IBPs y perfusiones de sedoanalgesia (74.4% de los pacientes).

En la tabla 11 se muestran los datos recogidos acerca de los tratamientos pautados en la población global y en los servicios de Medicina Interna, UCI y Oncología.



**Figura 9.** Fármacos más empleados en la población global y en los tres servicios con mayor mortalidad (%). IBPs: inhibidores bomba de protones. HBPMs: heparinas de bajo peso molecular. P.sedoanalgesia: perfusión de sedoanalgesia.

#### **IV.1.9. Causas de muerte recogidas en certificados de defunción**

En relación a los causas de muerte de la población global, en 38 pacientes (13%) no estaban disponibles al no conservarse la copia de pase al depósito en las historias clínicas.

Las causas inmediatas de muerte más frecuentes en los certificados de defunción fueron la parada cardiorrespiratoria en 193 casos (66.8%), la parada cardíaca/asistolia en 12 pacientes (4.1%) y el fracaso multiorgánico en 11 pacientes (3.8%).

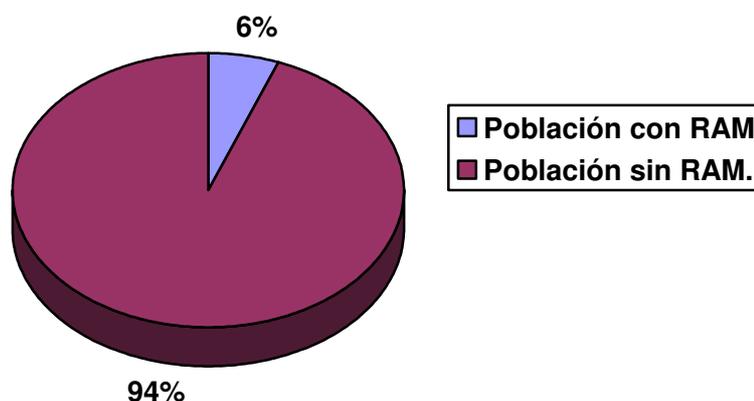
La insuficiencia cardíaca fue la causa fundamental más frecuente recogida en los certificados de defunción (8% de los pacientes) seguida del infarto agudo de miocardio (7.3%), la sepsis (5.2%) y el cáncer de pulmón (4.8%).

En la tabla 12 se muestran las causas fundamentales más frecuentes de fallecimiento de la población global del estudio.

## IV.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN FALLECIDA POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### IV.2.1. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos mortales y evaluación de causalidad

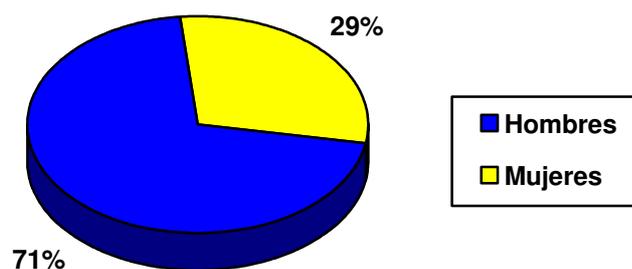
De las doscientas ochenta y nueve historias revisadas, diecisiete casos de fallecimiento (5.9% del total) se consideraron probablemente asociadas a fármacos. Al aplicar el algoritmo de Naranjo, en quince casos se obtuvo una puntuación de seis puntos y en dos de ellos (intoxicación digitalica y en la hemorragia intracraneal por ACO) siete, compatibles con RAM probable según estos criterios.



**Figura 10.** Distribución de la población global de estudio según presencia de RAMs. RAM: reacción adversa medicamentosa.

### IV.2.2. Edad y sexo

La edad media de los pacientes que sufrieron una reacción adversa letal fue de  $72.7 \pm 15.1$  años. De los diecisiete pacientes, doce eran hombres (70.6%) y cinco mujeres (29.4%). La edad media de los varones fallecidos fue de  $69 \pm 16.6$  años frente a los  $81.4 \pm 4.5$  años de la mujeres ( $p=0.033$ ).



**Figura 11.** Distribución de los pacientes que sufrieron RAM según sexo.

### IV.2.3. Número de ingresos previos

La media del número de ingresos previos entre los pacientes que fallecieron por reacciones adversas fue de  $2.6 \pm 3.7$ . Al realizar el estudio comparativo entre hombres ( $3 \pm 4.1$ ) y mujeres ( $1,6 \pm 2,6$ ) no se alcanzó significación estadística ( $p=0.47$ ).

#### **IV.2.4. Número de fármacos previos al ingreso**

La media de fármacos que consumía cada paciente al ingreso fue de  $5.53 \pm 3.08$ . No se apreciaron diferencias significativas entre sexos en la comparación del número de fármacos consumidos ( $5.08 \pm 3.28$  en hombres vs  $6.6 \pm 2.51$  en mujeres;  $p=0.373$ ).

#### **IV.2.5. Situación funcional basal y comorbilidad al ingreso**

El índice de Charlson fue de  $2.59 \pm 1.77$  sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre sexos ( $2.92 \pm 1.92$  en hombres vs  $1.80 \pm 1.09$  en mujeres;  $p=0.248$ ).

La situación funcional basal al ingreso aparecía recogida en cinco (29.4%) de los diecisiete casos de RAMs siendo catalogada de independiente en dos casos y de cama-sillón en tres.

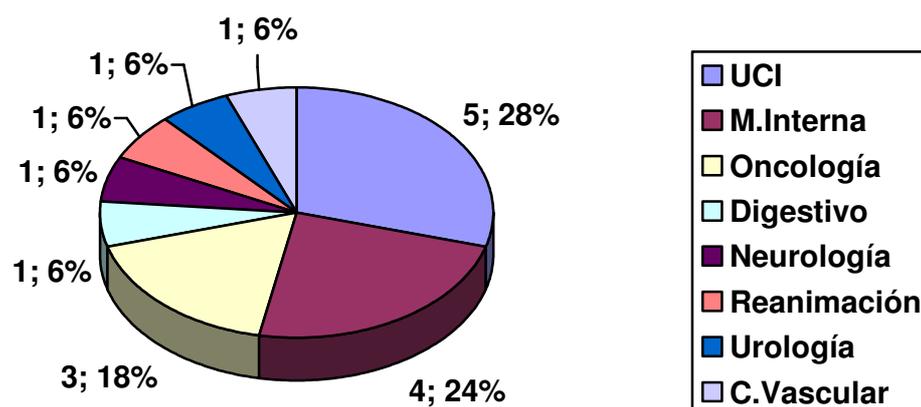
En relación a la presencia de patología hepato-renal previa al ingreso, dos (11.9%) de los diecisiete pacientes con RAMs mortales presentaban insuficiencia renal crónica antes de ingresar y uno (5.9%) cirrosis y/o insuficiencia hepática.

#### IV.2.6. Estancia media hospitalaria

La estancia media fue de  $7.94 \pm 9.8$  días sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos ( $8.33 \pm 10.56$  en hombres vs  $7.0 \pm 8.68$  en mujeres;  $p=0.808$ ).

#### IV.2.7. Servicios de ingreso

Los servicios donde se distribuyeron dichas reacciones fueron por orden de frecuencia: UCI con cinco fallecimientos (29.4% de los 17) seguido de Medicina Interna con cuatro (23.5%), Oncología con tres (17.6%) y Digestivo, Neurología, Reanimación, Urología y Cirugía Vasculare con un fallecimiento (5.9%) en cada uno de ellos (tabla 3).



**Figura 12.** Distribución pacientes fallecidos por RAM según Servicio de ingreso (expresados en valores absolutos y porcentajes).

Dentro de los tres servicios con mayor número de fallecimientos (Medicina Interna, UCI y Oncología), la prevalencia ajustada de muertes por reacciones adversas a medicamentos sobre el total de fallecidos en cada servicio fue del 4.2% en el Medicina Interna, del 10.6% en el de UCI y del 7.6% en el de Servicio de Oncología.

#### **IV.2.8. Parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus**

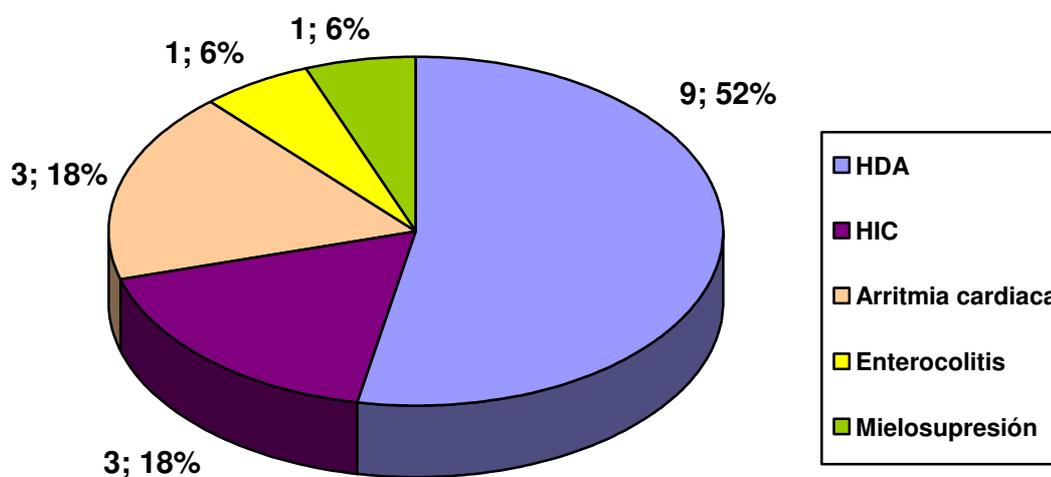
En relación a los parámetros recogidos de los hemogramas al ingreso de los pacientes que sufrieron una RAM, destacaremos que la cifra de hemoglobina media fue de  $11.7 \pm 3.2$  gr/dl, el recuento leucocitario medio fue de  $12.200 \pm 7.772/\text{mm}^3$  y que sólo se solicitó determinación de niveles de dímero-D en un paciente ( $2.354 \mu\text{gr/ml}$ ).

En las bioquímicas de ingreso, destacan una glucemia media de  $128.1 \pm 42.6$  mg/dl; la urea media  $101.8 \pm 100.4$  mg/dl; creatinina  $2.1 \pm 1.7$  mg/dl; GOT media de  $32 \pm 13$  U/l; GPT media de  $24.9 \pm 17.8$  U/l y LDH media de  $974.9 \pm 1467$  U/l. No se hallaron datos del sedimento en orina entre las pruebas solicitadas al ingreso o previo al exitus en estos pacientes.

Los datos analíticos al ingreso y previos al exitus de los pacientes que sufrieron RAM quedan reflejados en las tablas 13 a 18.

#### IV.2.9. Tipos de reacciones adversas medicamentosas y fármacos implicados

La patología digestiva en forma de hemorragia digestiva alta constituyó la causa de muerte por reacción adversa medicamentosa más frecuente, afectando a 9 pacientes (52.9% de los casos), seguida de 3 casos de hemorragias intracraneales (17.6%) y 3 casos de arritmias cardiacas (17.6%). Se detectó 1 caso de enterocolitis por antibiótico y otro caso de mielosupresión por citostático (ifosfamida).



**Figura 13.** Distribución de los diferentes tipos de RAM fatales (expresados en valores absolutos y porcentajes). HDA: hemorragia digestiva alta. HIC: hemorragia intracraneal.

#### **IV.2.9.1. Hemorragia digestiva alta**

Se detectaron un total de nueve casos de hemorragia digestiva alta:

- a) El primero de ellos (número 1 de tabla 19 y 20) se corresponde con un paciente con antecedentes de hepatopatía crónica viral que ingresa por heces melénicas con anemización y encefalopatía hepática secundarias tras once días de tratamiento con ibuprofeno a raíz de un traumatismo.
  
- b) El segundo caso (número 2 de tablas 19 y 20) se produjo al administrar a un paciente antiagregado previamente con triflusal por fibrilación auricular crónica, dos dosis de enoxaparina (60 y 80 mg subcutáneas con 15 horas de diferencia) al inicio de su ingreso por EPOC reagudizada. El paciente presentó, según se recoge en la historia clínica, una HDA masiva a las nueve horas de recibir la segunda dosis de heparina.
  
- c) El tercer caso (número 3 de tablas 19 y 20) apareció en un paciente que había estado recibiendo ketorolaco intravenoso cada 8 horas más

- 50 mg. diarios de metilprednisolona por vía intravenosa en contexto de una reagudización de EPOC y fractura-hundimiento vertebral.
- d) El cuarto caso (número 5 de tablas 19 y 20) apareció en un paciente que estando en tratamiento con 100 mg. diarios de AAS y 80 mg. diarios de metilprednisolona intravenosa por una neumonía basal, inicia tratamiento con enoxaparina profiláctica comenzando al día siguiente con clínica de hematemesis en posos de café.
- e) El quinto caso (número 8 de tablas 19 y 20) apareció en un paciente con adenocarcinoma de próstata que inició tratamiento hospitalario con ketorolaco intravenoso cada 8h asociado a 4 mg de dexametasona intravenosa y 0.8 ml. diarios de nadroparina subcutánea.
- f) El sexto caso (número 9 de tablas 19 y 20) corresponde a un paciente que ingresa para radioterapia por compresión medular en contexto de carcinoma de pulmón metastático que recibió durante tres días 20 mg. dexametasona cada 8 horas reduciéndose posteriormente a 8 mg. cada 8 horas asociados a 1 comprimido de ketorolaco oral cada 8 horas y 1 vial intravenoso de omeprazol diario. A los seis días de

ingreso presentó clínica de pirosis y a las siete horas vómito hemático falleciendo a los pocos minutos.

g) El séptimo caso (número 10 en tablas 19 y 20) apareció en un paciente con isquemia crónica de miembros inferiores que recibió tratamiento con 0.6 ml. nadroparina cada 12 horas durante veintidós días y que seis horas antes de fallecer recibió una ampolla de ketorolaco intravenosa. Durante la amputación supracondílea presenta hematemesis falleciendo durante su estancia en Reanimación.

h) El octavo caso (número 16 en tablas 19 y 20) corresponde a un paciente con una pielonefritis xantogranulomatosa que precisó nefrectomía y recibió tratamiento con 30 mg. intravenosos de metiprednisolona asociados a nadroparina 0.3 ml. diarios, dexketoprofeno intravenoso cada 8 horas y ketorolaco subcutáneo cada 8 horas a demanda (como rescate). Una semana antes de exitus comenzó a presentar heces melénicas que tres días antes del fallecimiento se acompañan de hematemesis y anemia intensa y que se catalogaron como melenas incoercibles.

- i) El noveno caso (número 17 en tablas 19 y 20) aparece en un paciente con isquemia arterial crónica de miembros inferiores que recibió tratamiento con ketorolaco intravenoso cada 8 horas asociado a 0.8 ml. de nadroparina cada 12 horas y omeprazol cada 12 horas que presentó un cuadro de hematemesis masiva que ocasionó su fallecimiento.

#### **IV.2.9.2. Hemorragia intracraneal**

Se detectaron tres casos de hemorragia intracerebral fatal:

- a) El primer caso (número 6 de las tablas 19 y 20) corresponde a un paciente en tratamiento domiciliario con 75 mg. de clopidogrel y 0.6 ml. nadroparina diarios por accidentes isquémicos transitorios de repetición y diabetes tipo 2 que ingresa por hematoma parietal derecho con componente subdural no traumático falleciendo a los seis días del ingreso.
- b) El segundo caso (número 12 en tablas 19 y 20) sucedió en un paciente que ingresó por ictus isquémico hemisférico derecho que recibió tratamiento con acetilsalicilato de lisina intravenoso y 40 mg.

de enoxaparina subcutáneo al ingreso. A las 12h se realiza nuevo TAC craneal en el que se detecta hematoma intraparenquimatoso parietal derecho con efecto masa que finalmente ocasionó muerte encefálica.

- c) El tercer caso (número 14 en tablas 19 y 20) corresponde a un paciente en tratamiento con acenocumarol por fibrilación auricular crónica (sin antecedentes de HTA ni otros factores de riesgo cardiovascular) que falleció por hemorragia cerebral masiva presentando al ingreso un INR de 5.5.

#### **IV.2.9.3. Arritmia y parada cardiaca**

Se detectaron dos casos de bradiarritmia seguidas de parada cardiaca irreversible y un caso de intoxicación digitálica letal:

- a) El primer caso (número 11 en tablas 19 y 20) sucedió en un paciente ingresado por IAMSEST con fallo cardiaco asociado que se encontraba en tratamiento con 6.25 mg. de carvedilol cada 12h y que recibió tratamiento con 300 mg. intravenosos de amiodarona al comenzar con una fibrilación auricular rápida. A los

30 minutos de recibir la amiodarona comenzó con bradicardia progresiva que produjo el exitus 15 minutos después.

b) El segundo caso (número 13 en tablas 19 y 20) corresponde a un paciente ingresado por IAM lateral con fallo cardiaco que recibía tratamiento con 12.5 mg. atenolol oral cada 12 horas. Se le administraron 300 mg. intravenosos de amiodarona en bolo y posteriormente comenzó con perfusión de amiodarona al detectarse una fibrilación auricular rápida. A las dos horas y cuarenta y cinco minutos de asociarse la amiodarona al tratamiento con betabloqueantes comenzó con bradicardia progresiva que motivó una parada cardiaca irreversible a las tres horas.

c) El tercer caso (número 15 en las tablas 19 y 20) sucedió en un paciente con antecedentes de insuficiencia renal crónica que estaba en tratamiento domiciliario desde una semana antes con digoxina por fibrilación auricular que ingresó con ritmo nodal refractario a marcapasos en contexto de intoxicación digitálica (digoxinemia de 7.6 ng/ml) falleciendo por parada cardiaca.

#### **IV.2.9.4. Mielosupresión**

Se detectó un caso de fallecimiento en relación a pancitopenia secundaria a la administración de quimioterapia. Se trataba de un paciente que había recibido tratamiento con ifosfamida a altas dosis como tratamiento de un sarcoma de partes blandas agresivo. A los doce días de recibir el tratamiento quimioterápico ingresó nuevamente por neutropenia febril evolucionando a shock séptico mortal a las pocas horas.

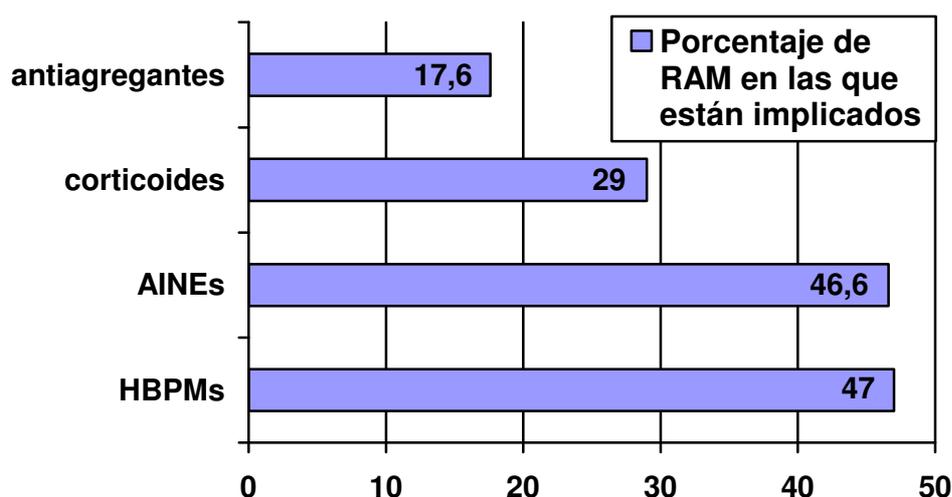
#### **IV.2.9.5. Enterocolitis**

Se detectó un caso de enterocolitis aguda a las 48 horas de iniciarse tratamiento con 200 mg. ciprofloxacino intravenoso cada 12 horas que cursó con una media de seis deposiciones diarias y que asoció una insuficiencia renal aguda secundaria refractaria a tratamiento ocasionando el exitus a los 4 días del inicio de la diarrea.

En resumen, los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones adversas letales en nuestro estudio fueron las HBPMs en ocho casos (47%) seguidos de los AINEs (46.6%), los corticoides (29%) y los antiagregantes (17.6%).

Sin embargo, las HBPM constituyen uno de los grupos más prescritos (58% de los pacientes de nuestro estudio) así como los corticoides (34%). A diferencia de los anteriores, el grupo de AINEs que incluye al ketorolaco, ibuprofeno y diclofenaco sólo se administró al 14% de los pacientes.

Al ajustar la prevalencia de RAM en relación al número de pacientes tratados, obtenemos una prevalencia de RAM atribuible a HBPM del 4.7% entre el total de pacientes tratados con HBPMs; una prevalencia de RAM por corticoides del 5% entre los pacientes tratados con corticoides; una prevalencia RAM por antiagregantes del 8.8% mientras que en los pacientes tratados con AINEs se elevó al 14%.



**Figura 14.** Fármacos más implicados en RAMs fatales detectadas. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. HBPMs: heparinas de bajo peso molecular.

#### **IV.2.10. Causas de muerte recogidas en certificados de defunción**

De los diecisiete casos de RAMs letales detectados, se disponía de las causas fundamentales e inmediatas de muerte en catorce de ellos (82%). De estos catorce certificados, en ocho de ellos (57%) no se hacía ninguna mención a las reacciones adversas a medicamentos.

La causa inmediata de muerte más frecuente en el grupo que presentó reacciones adversas medicamentosas fue la parada cardiorrespiratoria (50%) seguida de la parada cardiaca (14.2%). La causas fundamentales más frecuentes fueron hemorragia cerebral masiva/accidente cerebrovascular hemorrágico y hemorragia digestiva alta (21.4% cada uno de ellos).

En las tablas 19 y 20 se muestran la edad, sexo, servicio hospitalario de ingreso, días de estancia hospitalaria, tipo de RAM, y de fármacos implicados así como las causas de muerte de los pacientes fallecidos por reacciones adversas a medicamentos.

### **IV.3. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS AL INGRESO Y PREVIOS AL EXITUS.**

#### **IV.3.1. Población global**

En la comparación de las medias entre los datos del hemograma al ingreso y el previo al exitus en la población global del estudio, se obtuvieron diferencias significativas en la cifra de hemoglobina (12.3 gr/dl al ingreso frente a 11.3 gr/dl previa al exitus;  $p < 0.0001$ ) y en el recuento de plaquetas ( $271.256/\text{mm}^3$  al ingreso frente a  $239.960/\text{mm}^3$  previas al exitus;  $p = 0.001$ ). La comparación del resto de los parámetros de los hemogramas no mostró diferencias significativas.

En la comparación de datos de la bioquímica sanguínea y orina sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras medias de urea del ingreso frente a la pre-exitus ( $83.1 \pm 65$  vs.  $99 \pm 79$  mg/dl;  $p = 0.017$ ).

#### **IV.3.2. Población que presentó reacciones adversas**

Al comparar parámetros analíticos de hemogramas y bioquímicas al ingreso y previos al exitus en la población que sufrió reacciones adversas,

se obtuvieron diferencias significativas en el porcentaje de neutrófilos (78.2% al ingreso frente a 84.7% previos al exitus;  $p=0.016$ ); el recuento de plaquetas ( $260.882/\text{mm}^3$  al ingreso frente a  $211.285/\text{mm}^3$  previas al exitus;  $p=0.048$ ) y la glucemia (128.7 mg/dl al ingreso frente a 161.8 previa al exitus;  $p=0.036$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de los parámetros analíticos al ingreso y previos al exitus en este grupo de pacientes.

#### **IV.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN QUE PRESENTÓ REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS FRENTE A LA QUE NO LAS PRESENTÓ**

##### **IV.4.1. Edad y sexo**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la edad del grupo que no presentó RAM y el grupo que padeció una RAM ( $73.3 \pm 13.1$  vs  $72.7 \pm 15.1$  respectivamente;  $p=0.843$ ) ni el sexo ( $p=0.325$ ) (tablas 21, 22 y 23).

#### **IV.4.2. Número de ingresos previos**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación de las medias del número de ingresos previos entre los pacientes del grupo No RAM frente al que sufrió RAM ( $1.9 \pm 2.3$  vs  $2.6 \pm 3.7$  respectivamente;  $p=0.260$ ) (tablas 21 y 22).

#### **IV.4.3. Número de fármacos previos al ingreso**

Al comparar el número de fármacos consumidos antes de ingresar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin RAM y el grupo que padeció una RAM ( $4.25 \pm 2.74$  vs  $5.53 \pm 3.08$  respectivamente;  $p=0.066$ ) aunque sí hallamos indicios de significación estadística (tablas 21 y 22).

#### **IV.4.4. Comorbilidad al ingreso**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el índice de Charlson entre el grupo sin RAM y el que padeció una RAM ( $2.46 \pm 2.18$  vs  $2.59 \pm 1.77$  respectivamente;  $p=0.812$ ). En relación a las variables insuficiencia renal al ingreso ( $p=0.665$ ) y cirrosis hepática/insuficiencia hepática al ingreso ( $p=0.524$ ) no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que presentaron RAMs y los que no (tablas 21, 22, 24 y 25).

#### **IV.4.5. Estancia media hospitalaria**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los días ingreso del grupo que no sufrió reacciones adversas frente al grupo que sí las presentó ( $11.5 \pm 13.3$  vs  $7.94 \pm 9.80$  respectivamente;  $p=0.281$ ) (tablas 21 y 22).

#### **IV.4.6. Parámetros analíticos al ingreso**

Al comparar las determinaciones analíticas al ingreso entre los grupos de reacciones adversas y los que no las sufrieron, las únicas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron:

Glucosa al ingreso ( $128.1 \pm 42.6$  mg/dl del grupo RAM frente a  $184.6 \pm 114$  del grupo No RAM;  $p<0.0001$ ).

GOT ( $37.3 \pm 32$  U/l del grupo RAM vs.  $66.4 \pm 98.5$  del grupo No RAM;  $p=0.011$ ).

GPT ( $24.9 \pm 17.8$  U/l del grupo RAM vs.  $48.7 \pm 84.4$  del grupo No RAM;  $p=0.003$ ).

Bilirrubina directa ( $0.45 \pm 0.16$  mg/dl del grupo RAM vs.  $0.99 \pm 1.8$  del grupo No RAM).

En las tablas 26 y 27 se exponen las medias, desviaciones típicas y los test de comparación de medias de los parámetros analíticos al ingreso.

#### **IV.4.7. Parámetros analíticos previos al exitus**

En la comparación de las medias de los parámetros analíticos previos al exitus entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En las tablas 28 y 29 se muestran la comparación de dichas medias.

#### **IV.4.8. Fármacos administrados durante el ingreso**

Con respecto a los diferentes tratamientos empleados, se encontró una asociación significativa entre la presencia de RAM y el uso de IECAs ( $p=0.041$ ); entre RAM y AINEs ( $p=0.024$ ) y entre RAM y antiagregantes ( $p=0.008$ ). El resto de los fármacos incluidos en el estudio no se asociaron a RAMs. Los resultados de los test de asociación y las tablas de contingencias se muestran en las tablas 30 a 52.

En la regresión logística (ver tabla 53), el modelo realizado incluyendo solamente fármacos mostró que los pacientes fallecidos tratados con IECAs presentaron una odds ratio de 2.5 de presentar una RAM ( $p=0.108$ ; IC al 95% entre 0.81 y 8.14); para los tratados con AINEs la odds ratio de presentar una RAM fue de 6.21 ( $p=0.005$ ; IC al 95% entre 1.75 y 22.02); para los tratados con antiagregación la odds ratio fue de 8.24 ( $p=0.002$ ; IC al 95% entre 2.1 y 32.25) y para los que recibieron corticoides fue de 3.23 ( $p=0.043$ ; IC al 95% entre 1.03 y 10.07).

Cuando se incluyeron en el análisis multivariante las variables de número de tratamientos previos, glucosa al ingreso y los fármacos antes estudiados (tabla 54), se obtuvo que los fármacos que siguieron manteniendo un efecto independiente sobre la probabilidad de presentar RAM fueron AINEs con una odds ratio de presentar RAM de 4.87 ( $p=0.024$ ; IC al 95% entre 1.22 y 19.35) y antiagregantes con una odds ratio de presentar RAM de 12.49 ( $p=0.001$ ; IC al 95% entre 2.98 y 52.25).

No fue posible introducir otras variables (como GOT y GPT) en el análisis multivariante porque no existía un número suficiente de determinaciones que lo permitieran.

## **V. DISCUSIÓN**

La importancia de las RAMs radica en la morbimortalidad a la que se asocian. Se ha estimado que podrían ocupar entre el cuarto y sexto lugar de las causas más frecuentes de muerte<sup>10</sup>. En nuestro trabajo, las RAMs se relacionaron con diecisiete fallecimientos (5.9%) de las doscientas ochenta y nueve historias analizadas, lo que representaría la tercera causa de muerte más frecuente en los certificados de defunción tras la ICC (23 casos; 8% de los casos) y el IAM (21 casos; 7.3% de los casos) y por delante de la sepsis (5.2%) y del cáncer de pulmón (4.8%). Nuestra cifra (5.9%) se aproxima a la observadas por Juntti-Patinen<sup>21</sup> (5%) y a la de Lazarou<sup>10</sup> (4.6%).

Sin embargo, existen pocos estudios publicados acerca de la mortalidad hospitalaria por reacciones adversas siendo probablemente los más importantes los ya citados de Zoppi<sup>13</sup>, Juntti-Patinen<sup>21</sup> y Lazarou<sup>10</sup>. Los estudios de Zoppi<sup>13</sup> y Lazarou<sup>10</sup> se realizaron en una población de pacientes ingresados mientras que el de Juntti-Patinen<sup>21</sup> se elaboró a partir de una muestra de pacientes fallecidos, siendo éste el más parecido metodológicamente al nuestro. A nivel nacional, no hemos encontrado estudios específicamente diseñados sobre mortalidad hospitalaria relacionada con RAM ni en Medline ni en la base de datos Teseo, dependiente del Ministerio de Educación, que incluye las tesis doctorales leídas en nuestro país.

Una limitación de nuestro estudio radica en el hecho de que los criterios de certeza de la clasificación de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas exigen una respuesta positiva a la retirada del fármaco, así como la reaparición de la clínica al reexponer al paciente al medicamento. Al incluir en nuestro trabajo sólo pacientes fallecidos, el grado máximo de causalidad que hemos obtenido, según los criterios de la OMS y de Naranjo<sup>85</sup>, es el de probable reacción adversa medicamentosa ya que, obviamente, no dispusimos de datos de la respuesta a la retirada del fármaco ni a la reexposición.

En nuestro trabajo se han recogido diferentes datos clínicos y farmacológicos de la historia para analizar la posible relación entre estos parámetros y la probabilidad de sufrir una reacción adversa. Se han incluido variables que en otros estudios se asociaron con reacciones adversas como la edad<sup>23</sup>, sexo<sup>12</sup>, comorbilidad<sup>23,25</sup> y polifarmacia<sup>23,25</sup>.

En relación a la edad, la media de los pacientes con RAM de nuestro estudio fue 73 años, mayor que la de los pacientes de los trabajos de Juntti-Patinen<sup>21</sup> (65 años) y de Zoppi<sup>13</sup> (68 años) aunque similar a la de Puche<sup>96</sup> (73 años), probablemente debido a la mayor expectativa de vida de nuestra población. En la muestra estudiada, no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes que sufrieron

una RAM y los que no, observación también descrita por otros autores<sup>45,46,97</sup>, lo que sugiere que la edad pudiera comportarse como un factor de confusión.

En relación al sexo, el 30% de los pacientes de nuestro estudio que presentaron una RAM fueron mujeres, cifra que difiere de las descritas por Juntti-Patinen<sup>21</sup> y Zoppi<sup>13</sup> en sus trabajos (45% y 46% respectivamente). En la población total de fallecidos en el Hospital Clínico de Granada, el 49% eran mujeres mientras que en nuestra muestra fue del 41%, probablemente en relación al sesgo ocasionado por la limitación del número de pacientes estudiados. Este sesgo podría ser el responsable de la diferencia comentada.

En relación a la comorbilidad, no hemos hallado asociación de ésta con la aparición de RAM, a diferencia de lo publicado en algunos estudios<sup>23,25</sup>. Sin embargo, nuestros resultados se asemejan a lo descrito por otros autores<sup>24,96</sup> que no hallaron diferencias significativas entre la comorbilidad en pacientes que sufrieron RAM y los que no la presentaron.

En relación a la polimedicación, se encontraron indicios de significación estadística al comparar el número de fármacos del tratamiento domiciliario del grupo que sufrió RAM frente al que no ( $p=0.066$ ), de manera similar a lo descrito por Puche ( $p=0.061$ )<sup>96</sup> en su estudio realizado

sobre una población anciana institucionalizada en cinco residencias de Granada y provincia.

Nuestro estudio además tiene, a nuestro juicio, la originalidad de la recogida de parámetros analíticos (hemograma y bioquímica) no incluidos en estudios previos. Los únicos parámetros analíticos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de nuestro estudio fueron la glucemia al ingreso (mayor en el grupo que no presentó RAM), los niveles de transaminasas y la bilirrubina directa (que paradójicamente fueron mayores en el grupo que no presentó RAM). Desconocemos actualmente la causa de dicha observación, aunque sospechamos que podría estar en relación con el criterio médico a la hora de prescribir fármacos con mayor potencial lesivo en los pacientes con parámetros funcionales hepáticos menos afectados.

En nuestro trabajo, los fármacos más frecuentemente implicados con reacciones adversas fueron las HBPM, los AINEs y los antiagregantes como se describe en otros estudios<sup>13,18,21,39,77,97</sup>. Tal es la influencia de estos fármacos en la aparición de RAM, que los únicos factores de riesgo independientes para presentar una reacción adversa a medicamentos que hemos detectado fueron el consumo de AINEs y de antiagregantes.

Debemos reseñar la conveniencia de incluir en estudios posteriores a pacientes con tratamientos similares, tanto fallecidos como no fallecidos, para estimar con certeza el riesgo de muerte asociado a la toma de determinados fármacos y confirmar así los hallazgos de nuestro trabajo.

De las diecisiete defunciones asociadas a RAM en nuestro estudio, en once casos (64%) se detectaron potenciales interacciones fármaco-fármaco. Se ha estimado que entre el 4.4 y el 25% de las RAMs se deben a interacciones medicamentosas<sup>98</sup>.

En España, los datos disponibles son de similar magnitud y variabilidad, oscilando entre el 3.9 y 58.7%<sup>99-102</sup>. En un estudio francés<sup>98</sup>, a partir de la revisión de cinco millones de prescripciones en atención primaria, en el 0.26% de las prescripciones se detectaron contraindicaciones absolutas (en el 26% de los casos) o relativas (74%), siendo las más frecuentes la asociación de los antiparkinsonianos+antipsicóticos, ergotamínicos+triptanes y cisaprida+macrólidos. De los casos de interacciones potenciales por prescripción de fármacos con contraindicación absoluta, el 33% de los casos se asoció a aumento de riesgo de prolongación del segmento QT y de torsade de pointes.

En otro estudio alemán<sup>103</sup> sobre pacientes hospitalizados, se detectó que el 44.4% de ellos presentaba una interacción farmacológica potencial antes de ingresar y el 39.6% al alta, siendo los fármacos más implicados los diuréticos, IECAs, anticoagulantes, antiagregantes y digoxina. Un estudio español<sup>102</sup> estimó una prevalencia de RAMs del 11.1% entre pacientes hospitalizados de las que el 20% se relacionaron con interacciones potenciales.

En nuestro caso, predominó el cuadro hemorrágico en pacientes que recibieron AINE+HBPM; AINE+corticoide o AINE+HBPM+corticoide+antiagregante, lo que sugiere la morbimortalidad de las interacciones causadas por fármacos.

La frecuente asociación de AINE+corticoide como causa de RAM letal por HDA en pacientes de nuestro estudio, coincide con lo descrito por el trabajo de Piper<sup>104</sup> en el que se estimó que esta asociación aumenta quince veces el riesgo de enfermedad péptica hemorrágica frente a los que no toman ningún fármaco.

En relación a los anticoagulantes, el consumo de éstos de manera aislada supone un riesgo relativo de ingreso triple por hemorragia digestiva mientras que el consumo aislado de AINEs elevaba ese riesgo al doble

según el estudio de Shorr<sup>105</sup>. Sin embargo, según este trabajo, la asociación de anticoagulantes con AINEs elevaba casi trece veces el riesgo relativo de hospitalización por hemorragia digestiva en relación a los que no consumían ninguno de ellos.

Otra interacción hallada en nuestro trabajo fue la de amiodarona y betabloqueantes. Se ha descrito hipotensión, bradicardia, fibrilación ventricular y asistolia en pacientes que tomaron amiodarona con propranolol, metoprolol o sotalol<sup>106</sup>. Estas notificaciones de RAMs han provocado que el laboratorio fabricante de la amiodarona recomiende que no se use ésta con betabloqueantes, por la posibilidad de que se potencien las propiedades cronotrópicas negativas y se enlentezca la conducción<sup>107</sup>; algunos autores aconsejan que si es necesaria su asociación, se realice en un hospital con estrecha monitorización cardíaca<sup>108</sup>.

Por otra parte, es llamativa la escasa correlación entre el diagnóstico de reacciones adversas y su aparición como causa de muerte en los certificados emitidos (ver tabla 19). Así, de los diecisiete casos de RAMs letales detectados, se disponía de las causas fundamentales e inmediatas de muerte en catorce de ellos (82%). De estos catorce certificados, en ocho (57%) no se hacía ninguna mención a las reacciones adversas implicadas, lo que nos sugiere una importante infravaloración en el diagnóstico de este

tipo de patología. Observamos que la tasa de infradiagnóstico encontrada en nuestro estudio es menor que la descrita en otros trabajos<sup>17,109,110</sup>, que la sitúan alrededor del 85-90%. A la vista de lo anterior, sería recomendable que los estudios de reacciones adversas letales se realicen a partir de la revisión de las historias clínicas y no de los certificados de defunción para evitar este importante sesgo.

Finalmente, pensamos que sería necesario continuar este estudio con el fin de poder realizar una ponderación mayor de los resultados ya que los obtenidos son una primera aproximación al tema de la mortalidad hospitalaria por fármacos.

## **VI. CONCLUSIONES**

1<sup>a</sup>) En nuestro medio, las reacciones adversas medicamentosas suponen una importante causa de mortalidad relacionándose con el 6% de los fallecimientos en pacientes hospitalizados.

2<sup>a</sup>) Las reacciones adversas medicamentosas mortales detectadas con mayor frecuencia en nuestro estudio fueron las hemorragias digestivas seguidas de las hemorragias intracraneales.

3<sup>a</sup>) En nuestro trabajo no hemos encontrado asociación de reacciones adversas con ningún factor de riesgo, como edad, sexo, comorbilidad y polimedicación, por lo que no es posible establecer un perfil de paciente que potencialmente pueda sufrir una reacción adversa medicamentosa fatal.

4<sup>a</sup>) Los factores de riesgo independientes para la aparición de reacciones adversas medicamentosas fueron el consumo de AINEs y el de antiagregantes plaquetarios.

5<sup>a</sup>) Sería recomendable evitar la asociación de fármacos gastrolesivos como AINEs, antiagregantes y corticoides dado que son los que más se relacionaron con hemorragias digestivas en nuestro estudio.

6<sup>a</sup>) La asociación de amiodarona con betabloqueantes, relacionada con la aparición de dos casos de reacciones adversas letales detectados en nuestro trabajo, debería evitarse por su potencial arritmogénico.

7<sup>a</sup>) Dado que en nuestro estudio la aparición de reacciones adversas medicamentosas letales no se relacionó con factores dependientes del paciente sino que derivaron de los fármacos empleados, la prevención de RAM debe basarse en la prescripción cuidadosa de fármacos evitando ciertas combinaciones.

8<sup>a</sup>) Creemos que las RAM están infravaloradas y pasan desapercibidas para el personal médico de manera frecuente.

9<sup>a</sup>) Consideramos de gran interés continuar este estudio, aumentando la muestra y permitiendo su estratificación, para obtener una mejor aproximación a la situación actual del problema.

## **VII. TABLAS**

Autores	Año de publicación	Número de pacientes	Período de seguimiento	Incidencia global	Ingresos por RAM	RAMs graves	RAMs mortales	Mortalidad RAMs entre total fallecidos	Mortalidad RAMs entre total ingresados
Bates <sup>8</sup>	1995	4.031	6 meses	6.1%		41.7%	1.2%		0.074%
Classen <sup>9</sup>	1991	36.653	18 meses	1.8%		13.8%			
Lazarou <sup>10*</sup>	1998	62.480	30 años	15.1%	4.7%	6.7%	2.1%	4.6%	0.32%
Wiffen <sup>11*</sup>	2002	412.909	33 años	6.7%					
Fattinger <sup>12</sup>	2000	3.624	3 años	11%	3.3%				0.184%
Zoppi <sup>13*</sup>	2000	48.005	20 años						0.054%
Hardmeier <sup>14</sup>	2004	6.383	5 años	7.2%	2.9%			3%	0.156%
Olivier <sup>15</sup>	2002	671	4 semanas	6.5%					
Dormann <sup>16</sup>	2003	915	13 meses	8.5%		3.8%			
Runciman <sup>17*</sup>	2003	14.179	1 año		2.5%				
Pirmohamed <sup>18</sup>	2004	18.820	6 meses	6.5%			2.3%		0.15%
Davies <sup>19</sup>	2006	125	2 semanas	19.2%			7.4%	25%	1.6%
Moore <sup>20</sup>	1998	329	6 meses	9.4%	3%		13%	40%	1.2%
Juntti-Patinen <sup>21</sup>	2002	1.511	1 año					5%	0.05%
Van der Hooff <sup>22</sup>	2006	668.714	1 año		1.83%		6%		
Onder <sup>23</sup>	2002	28.411	9 años	3.4%		19.4%			
Puche <sup>24*</sup>	2006	139.799	30 años	3%	6.5%	17%	0.6%		0.02%

Tabla 1: Resumen de los principales estudios de prevalencia y morbilidad por RAMs. Los estudios marcados con \* son revisiones.

Autor	Año publicación	Coste/caso RAM	Coste global/año
Lapeyere-M. (64)	1997	4.930 €	
Bates (65)	1997	1.740 €	
Classen (66)	1997	1.996 €	
Moore (20)	1998	2.610 €	
Suh (67)	2000	4.153 €	
Wiffen (11)	2002	1.371 €	570 mill. €
Pirmohamed (18)	2004	2.744 €	706 mill. €
Bond (39)	2006	2.015 €	285 mill. €

Tabla 2. Resumen de los principales estudios de costes económicos de las RAMs.

	Población global fallecidos			Fallecidos por RAMs			No fallecidos por RAMs		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
Número de muertes	289	169	120	17	12	5	272	157	115
Edad	73.3(21-93)	70.1(21-93)	77.7(34-93)	72.7(39-91)	69.1(39-91)	81.4(75-87)	73.3(21-93)	70.2(21-93)	77(34-93)
Estancia media	11.2(0-100)	11.1(0-100)	11.4(0-82)	7.9(1-39)	8.3(1-39)	7(1-22)	11.5(0-100)	11.3(0-100)	11.6(0-82)
Servicios									
Cardiología	9 (3.1%)	3	6	0	0	0	9	3	6
Cirugía	14 (4.8%)	8	6	0	0	0	14	8	6
Digestivo	19 (6.6%)	11	8	1 (5.9%)	1	0	18	10	8
Ginecología	1 (0.3%)	0	1	0	0	0	1	0	1
M.Interna	94 (32.5%)	50	44	4 (23.5%)	4	0	90	46	44
Nefrología	5 (1.7%)	3	2	0	0	0	5	3	2
Neurología	9 (3.1%)	3	6	1 (5.9%)	0	1	8	3	5
Oncología	39 (13.5%)	30	9	3 (17.6%)	3	0	36	27	9
ORL	1 (0.3%)	1	0	0	0	0	1	1	0
Reanimac.	9 (3.1%)	4	5	1 (5.9%)	0	1	8	4	4
Respiratorio	12 (4.2%)	9	3	0	0	0	12	9	3
Trauma.	4 (1.4%)	1	3	0	0	0	4	1	3
UCI	47 (16.3%)	29	18	5 (29.4%)	2	3	42	27	15
Urología	6 (2.1%)	6	0	1 (5.9%)	1	0	5	5	0
Vascular	20 (6.9%)	11	9	1 (5.9%)	1	0	19	10	9
TOTAL	289	169	120	17	12	5	272	157	115

Tabla 3. Resumen de las características de la población global y la estratificada en fallecidos y no fallecidos por RAMs.

HEMOGRAMA AL INGRESO	Hemoglobina (gr/dl)	Recuento leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	Neutrofilos (%)	VCM (fl)	Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Dimero-D (µgr/ml)	TPTA (sg)	Actividad protrombina (%)
N Válidos	277	279	278	233	267	29	108	186
Perdidos	12	10	11	56	22	260	181	103
Media	12.396	13265,13	80,90	90,21	271256,18	2999,69	35,45	73,56
Desviación típica	2.6669	7413,558	11,976	8,316	161144,92	2134,686	11,991	24,353
Mínimo	5.6	30	11	59	3000	171	20	7
Máximo	19.1	52600	97	122	963000	8157	80	100

Tabla 4. Resumen parámetros analíticos de los hemogramas realizados a la población global al ingreso. VCM: volumen corpuscular medio; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

BIOQUÍMICA AL INGRESO		Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	BD (mg/dl)	BI (mg/dl)
N	Válidos	272	271	269	267	263	230	221	167	157
	Perdidos	17	18	20	22	26	59	68	122	132
	Media	181,32	83,14	1.776	136,73	4.475	64,68	47,33	.968	1.103
	Desviación típica	112,636	65,005	1.5364	7,452	.8642	96,036	82,247	1.8372	1.6665
	Mínimo	42	8	.3	111	2.4	8	2	.1	.2
	Máximo	944	450	12.5	182	8.7	964	603	14.4	12.0

Tabla 5: Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas realizadas a la población global al ingreso. Na: sodio; K: potasio; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; BI: bilirrubina indirecta; BD: bilirrubina directa.

BIOQUÍMICA Y SEDIMENTO AL INGRESO		Amilasa (U/l)	CPK (U/l)	LDH (U/l)	Mioglobina (U/l)	Troponina I (U/l)	Hematíes en orina (/mm <sup>3</sup> )	Leucocitos en orina (/mm <sup>3</sup> )	Gérmenes en orina (/mm <sup>3</sup> )
N	Válidos	156	164	184	124	122	25	25	22
	Perdidos	133	125	105	165	167	264	264	267
	Media	209,23	336,50	1053,67	332,67	.5076	330,80	379,20	15310,32
	Desviación típica	347,902	1225,1	4949,03	686,422	1.808	530,912	741,639	15753,051
	Mínimo	10	9	160	3	.01	4	3	988
	Máximo	2050	11736	67374	4000	15.30	2015	3045	50125

Tabla 6: Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas y sedimentos de orinas realizadas a la población global al ingreso. CPK: creatínfosfokinasa; LDH: láctico deshidrogenasa.

HEMOGRAMA PREVIO AL EXITUS		Hemoglobina (gr/dl)	Recuento leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos (%)	VCM (fl)	Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Dimero-D (μgr/ml)	TPTA (sg)	Actividad protrombina (%)
N	Válidos	207	208	208	166	202	9	45	116
	Perdidos	82	81	81	123	87	280	244	173
	Media	11.323	14166,68	83,73	90,14	239960,40	1913,44	39,84	71,03
	Desviación típica	2.2689	8811,143	11,322	7,688	155807,34	1666,413	17,425	25,635
	Mínimo	5.6	50	18	63	7000	278	22	6
	Máximo	18.0	68900	97	121	1050000	5190	120	100

Tabla 7. Resumen parámetros analíticos de los hemogramas realizados a la población global al ingreso. VCM: volumen corpuscular medio; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

BIOQUÍMICA PREVIA AL EXITUS		Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	BD (mg/dl)	BI (mg/dl)
N	Válidos	214	216	216	214	210	170	170	129	119
	Perdidos	75	73	73	75	79	119	119	160	170
	Media	171,16	99,06	1.866	135,66	4.457	76,54	56,85	1.400	1.148
	Desviación típica	95,267	79,022	1.5388	8,236	1.0981	153,050	106,217	2.4758	1.6288
	Mínimo	28	14	.3	108	2.0	8	2	.1	.0
	Máximo	672	437	8.8	165	10.0	1271	829	16.9	9.8

Tabla 8. Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas realizadas a la población global previa al exitus. Na: sodio; K: potasio; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; BI: bilirrubina indirecta; BD: bilirrubina directa.

BIOQUÍMICA Y SEDIMENTO PREVIOS A EXITUS		Amilasa (U/l)	CPK (U/l)	LDH (U/l)	Mioglobina (U/l)	Troponina I (U/l)	Hematíes en orina (/mm <sup>3</sup> )	Leucocitos en orina (/mm <sup>3</sup> )	Gérmenes en orina (/mm <sup>3</sup> )
N	Válidos	118	96	109	35	31	4	4	3
	Perdidos	171	193	180	254	258	285	285	286
	Media	208,71	939,52	844,39	540,84	4.1497	60,75	20,50	2625,67
	Desviación típica	301,330	4403,87	1466,81	943,540	10.92969	57,239	24,664	2532,818
	Mínimo	1	6	13	0	.00	11	5	988
	Máximo	2020	38524	14463	4000	53.42	143	57	5543

Tabla 9: Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas y sedimentos de orinas realizadas a la población previa al exitus. CPK: creatínfosfokinasa; LDH: lácticodeshidrogenasa.

TIPO DE ANTIBIOTICO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	25	18,9	18,9
	AMPICILINA	1	,8	19,7
	CEFEPIME	2	1,5	21,2
	CEFOTAXIMA	6	4,5	25,8
	CEFTAZIDIMA	1	,8	26,5
	CEFTRIAXONA	12	9,1	35,6
	CIPROFLOXACINO	11	8,3	43,9
	ERTAPENEM	5	3,8	47,7
	IMIPENEM	7	5,3	53,0
	LEVOFLOXACINO	33	25,0	78,0
	LINEZOLID	1	,8	78,8
	MEFOXITIN	3	2,3	81,1
	MEROPENEM	7	5,3	86,4
	METRONIDAZOL	1	,8	87,1
	NORFLOXACINO	1	,8	87,9
	RIF/INH/PIR	1	,8	88,6
	COTRIMOXAZOL	2	1,5	90,2
	PIPERACILINA/TAZOBACTAM	8	6,1	96,2
	TEICOPLANINA	4	3,0	99,2
	VANCOMICINA	1	,8	100,0
	Total	132	100,0	

Tabla 10. Resumen de los antibióticos prescritos en monoterapia a la población global de estudio. RIF/INH/PIR: rifampicina isoniacida pirazinamida.

FÁRMACOS\SERVICIO	Global	M. Interna	UCI	Oncología
Diuréticos asa	51.9%	69.1%	31.9%	43.6%
IECAs	24.9%	31.9%	23.4%	5.1%
Espironolactona	11.4%	12.8%	4.3%	7.7%
Digoxina	13.5%	22.3%	4.3%	5.1%
Antiarrítmicos	6.6%	6.4%	8.5%	2.6%
Analgesia	13.5%	16.0%	12.8%	10.3%
AINEs	14.5%	3.2%	2.1%	51.3%
Opiáceos	33.2%	14.9%	17.0%	97.4%
IBP	77.9%	78.7%	70.2%	74.4%
HBPM	57.8%	70.2%	44.7%	38.5%
Antiagregación	11.8%	14.9%	21.3%	0%
ACO	2.1%	3.2%	4.3%	0%
Beta-bloqueantes	9.0%	4.3%	17.0%	0%
Calcio-antagonistas	3.5%	5.3%	4.3%	0%
Vasoactivos	15.9%	5.3%	61.7%	0%
Broncodilatadores	26.0%	38.3%	14.9%	17.9%
Corticoides	34.3%	40.4%	12.8%	71.8%
ADOs	0.7%	1.1%	0%	0%
Insulina	6.9%	4.3%	6.4%	5.1%
Citostáticos	0.7%	0%	2.1%	2.6%
Benzodiacepinas	29.8%	20.2%	25.5%	66.7%
Neurolépticos	11.8%	20.2%	2.1%	10.3%
Perfusión sedoanalgesia	18%	2.1%	6.4%	74.4%

Tabla 11. Resumen de los tratamientos utilizados en población global y en los tres servicios con mayor mortalidad global y por RAMs. IECAs: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. IBPs: inhibidores de bomba de protones. HBPM: heparinas de bajo peso molecular. ACO: anticoagulación oral. ADO: antidiabéticos orales.

CAUSAS FUNDAMENTALES DE MUERTE		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos	ANEURISMA AORTA ROTO	4	1,4	1,4
	ACV HEMORRÁGICO	5	1,7	3,1
	ACV ISQUÉMICO	13	4,5	7,6
	CANCER GASTRICO	4	1,4	9,0
	CANCER MAMA	4	1,4	10,4
	CARCINOMATOSIS PERITONEAL	5	1,7	12,1
	CANCER PULMON	14	4,8	17,0
	CANCER VESICAL	4	1,4	18,3
	CIRROSIS HEPÁTICA	8	2,8	21,1
	EPOC	4	1,4	22,5
	FMO	4	1,4	23,9
	IAM	21	7,3	31,1
	ICC	23	8,0	39,1
	ICR	5	1,7	40,8
	IR	11	3,8	44,6
	ISQUEMIA ARTERIAL MMII	9	3,1	47,8
	ISQUEMIA MESENTÉRICA	4	1,4	49,1
	NAC	7	2,4	51,6
	NEUMONIA ASPIRATIVA	4	1,4	52,9
	NO DISPONIBLE	38	13,1	66,1
	OTROS	78	27,0	93,1
	SEPSIS	15	5,2	98,3
	TEP	5	1,7	100,0
	Total	289	100,0	

Tabla 12: Resumen de las causas fundamentales de muerte más frecuentes de la población global del estudio. Bajo el epígrafe “OTROS” se agrupan las causas que aparecen en menos del 1.4% de los certificados revisados. ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FMO: fracaso multiorgánico; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ICR: insuficiencia cardiorrespiratoria; IR: insuficiencia respiratoria; MMII: miembros inferiores; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; TEP: tromboembolismo pulmonar.

HEMOGRAMA AL INGRESO		Hemoglobina (gr/dl)	Recuento leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	Neutrofilos (%)	VCM (fl)	Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Dimero-D (μgr/ml)	TPTA (sg)	Actividad protrombina (%)
N	Válidos	17	17	17	14	17	1	7	12
	Perdidos	0	0	0	3	0	16	10	5
	Media	11.753	12200,00	78,24	91,50	260882,35	2354,00	37,29	73,83
	Desviación típica	3.2642	7772,209	10,992	6,757	164834,34		8,240	32,666
	Mínimo	5.6	30	62	83	15000	2354	29	16
	Máximo	17.2	28400	96	105	707000	2354	54	100

Tabla 13. Resumen parámetros analíticos de los hemogramas realizados al ingreso a la población fallecida por RAMs. VCM: volumen corpuscular medio; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

BIOQUÍMICA AL INGRESO		Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	BD (mg/dl)	BI (mg/dl)
N	Válidos	16	16	15	16	16	14	13	8	8
	Perdidos	1	1	2	1	1	3	4	9	9
	Media	128,19	101,88	2.187	133,31	4.844	37,36	24,92	.450	.463
	Desviación típica	42,601	100,849	1.6970	9,922	1.5053	32,018	17,88	.1604	.2560
	Mínimo	55	24	.6	111	2.7	13	6	.3	.2
	Máximo	242	364	6.0	144	8.7	139	62	.8	1.0

Tabla 14: Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas realizadas al ingreso a la población fallecida por RAM. Na: sodio; K: potasio; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; BI: bilirrubina indirecta; BD: bilirrubina directa.

BIOQUÍMICA Y SEDIMENTO AL INGRESO	Amilasa (U/l)	CPK (U/l)	LDH (U/l)	Mioglobina (U/l)	Troponina I (U/l)	Hematíes en orina (/mm <sup>3</sup> )	Leucocitos en orina (/mm <sup>3</sup> )	Gérmenes en orina (/mm <sup>3</sup> )
N Válidos	7	8	10	7	7	0	0	0
Perdidos	10	9	7	10	10	17	17	17
Media	307,00	95,38	974,90	154,14	.2614			
Desviación típica	530,545	80,803	1467,14	118,870	.36435			
Mínimo	44	13	220	43	.01			
Máximo	1506	253	5125	406	.81			

Tabla 15. Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas y sedimentos de orinas realizadas al ingreso a la población fallecida por RAMs. CPK: creatínfosfokinasa; LDH: lácticodeshidrogenasa

HEMOGRAMA PREVIO A EXITUS	Hemoglobina (gr/dl)	Recuento leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	Neutrofilos (%)	VCM (fl)	Recuento plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	Dimero-D (µgr/ml)	TPTA (sg)	Actividad protrombina (%)
N								
Válidos	14	14	14	11	14	0	4	6
Perdidos	3	3	3	6	3	17	13	11
Media	10.986	13216,43	84,71	90,18	211285,71		36,25	81,67
Desviación típica	2.5480	6362,040	8,957	4,468	155130,927		7,890	24,993
Mínimo	5.6	50	60	81	13000		29	36
Máximo	16.4	24800	96	96	563000		47	100

Tabla 16. Resumen de los parámetros analíticos de los hemogramas realizados antes del exitus a la población fallecida por RAMs. VCM: volumen corpuscular medio; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

BIOQUÍMICA PREVIA AL EXITUS	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	BD (mg/dl)	BI (mg/dl)
N									
Válidos	14	13	13	13	13	7	7	4	4
Perdidos	3	4	4	4	4	10	10	13	13
Media	161,86	107,54	2.462	134,62	4.970	54,71	29,57	.725	.750
Desviación típica	82,815	87,527	1.7581	7,889	1.4635	66,297	18,247	.6551	.3000
Mínimo	83	21	.4	121	2.8	17	11	.3	.4
Máximo	348	339	6.0	148	7.8	203	65	1.7	1.0

Tabla 17: Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas realizadas antes del exitus a la población fallecida por RAM. Na: sodio; K: potasio; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; BI: bilirrubina indirecta; BD: bilirrubina directa.

BIOQUÍMICA Y SEDIMENTO PREVIOS A EXITUS		Amilasa (U/l)	CPK (U/l)	LDH (U/l)	Mioglobina (U/l)	Troponina I (U/l)	Hematíes en orina (/mm <sup>3</sup> )	Leucocitos en orina (/mm <sup>3</sup> )	Gérmenes en orina (/mm <sup>3</sup> )
N	Válidos	6	5	5	1	2	0	0	0
	Perdidos	11	12	12	16	15	17	17	17
	Media	502,33	350,60	1603,20	69,00	26.8050			
	Desviación típica	688,200	481,605	1587,04		37.63929			
	Mínimo	67	27	347	69	.19			
	Máximo	1829	1149	4121	69	53.42			

Tabla 18. Resumen parámetros analíticos de las bioquímicas y sedimentos de orinas realizadas antes del exitus a la población fallecida por RAMs. CPK: creatínfosfokinasa; LDH: lácticodeshidrogenasa

Nº	Servicio	Sexo	Edad	FARMACO RAMs	Patología RAM	Causa inmediata	Causa fundamental
1	DIGESTIVO	H	59	IBUPROFENO	HDA	N.D.	N.D.
2	MEDICINA INTERNA	H	79	ENOXAPARINA	HDA	PCR	HDA MASIVA
3	MEDICINA INTERNA	H	68	KETOROLACO+MPREDNIS	HDA	ICR	EPOC; COR PULMONALE
4	MEDICINA INTERNA	H	88	CIPROFLOXACINO	COLITIS	FMO	ICC
5	MEDICINA INTERNA	H	75	AAS+ ENOXAPARINA+MPREDNIS	HDA	PCR	NAC BASAL; HDA.
6	NEUROLOGÍA	M	80	CLOPIDOGREL+NADROPARINA.	HIC	PCR	ACV HEMORRAGICO
7	ONCOLOGÍA	H	39	IFOSFAMIDA	MEDULAR/SEPSIS	PCR	SARCOMA PARTE BLANDAS
8	ONCOLOGÍA	H	52	KETOROLACO+NADROPARINA+DXM	HDA	N.D.	N.D.
9	ONCOLOGÍA	H	47	KETOROLACO+DXM	HDA	N.D.	N.D.
10	REANIMACIÓN	M	87	KETOROLACO+NADROPARINA	HDA	PC	ISQUEMIA MMII
11	UCI	M	81	AMIODARONA+CARVEDILOL	BRADICARDIA Y PC	PCR	IAMSEST ANTERIOR
12	UCI	H	69	AAS+ENOXAPARINA	HIC	MUERTE ENCEFAL.	HEMORRAGIA CEREBRAL MASIVA
13	UCI	H	82	AMIODARONA+ATENOLOL	BRADICARDIA Y PC	SHOCK CARDIOGÉNICO	IAM COMPLICADO
14	UCI	M	75	ACENOCUMAROL	HIC	PC	HEMORRAGIA CEREBRAL MASIVA
15	UCI	M	84	DIGOXINA	INTOXICAC. DIGITALICA	DEM; I. RENAL AGUDA.	INSUFICIENCIA RENAL CRONIC AGUDIZADA
16	UROLOGIA	H	80	KETOROLACO+NADROPARINA+MPREDNIS.	HDA	PCR	PLURIPATOLOGIA
17	VASCULAR	H	91	KETOROLACO+NADROPARINA	HDA	PCR	HDA MASIVA; ISQUEMIA MMII

Tabla 19. Resumen de los casos de fallecimiento por RAMs detectados. HDA: Hemorragia digestiva alta. MPrednis.: MetilPrednisolona. AAS: Ácido AcetilSalicílico. HIC: Hemorragia intracraneal. DXM: Dexametasona. PC: Parada cardiaca. ACV: accidente cerebrovascular. IAM: infarto agudo de miocardio. IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. I.Renal: insuficiencia renal. N.D.: No Disponible. ICR: Insuficiencia Cardiorrespiratoria. FMO: Fracaso Multiorgánico. ICC: Insuficiencia Cardiaca. NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad. PCR: Parada cardiorrespiratoria. DEM: Disociación Electromecánica.

Nº	Servicio	Sexo	Edad	Fármaco/s	RAM	Estancia
1.	Digestivo	H	59	Ibuprofeno	HDA	1
2.	M. Interna	H	79	Enoxaparina	HDA	1
3.	M.Interna	H	68	Ketorolaco+MPrednis.	HDA	39
4.	M.Interna	H	88	Ciprofloxacino	Colitis	10
5.	M.Interna	H	75	AAS+Enoxap+MPrednis.	HDA	11
6.	Neurología	M	80	Clopidogrel+Nadroparina	HIC	6
7.	Oncología	H	39	Ifosfamida	M.O./Sepsis	1
8.	Oncología	H	52	Ketorolaco+Nadrop+DXM	HDA	6
9.	Oncología	H	47	Ketorolaco+DXM	HDA	6
10.	Reanimac.	M	87	Ketorolaco+Nadroparina	HDA	22
11.	UCI	M	81	Amiodarona+Carvedilol	PC	5
12.	UCI	H	69	AAS+enoxaparina	HIC	6
13.	UCI	H	82	Amiodarona+Atenolol	PC	2
14.	UCI	M	75	Acenocumarol	HIC	1
15.	UCI	M	84	Digoxina	PC	1
16.	Urología	H	80	Ketorolac+Nadrop+MPred	HDA	14
17.	Vascular	H	91	Ketorolaco+Nadroparina	HDA	3

Tabla 20. Resumen de los casos detectados de pacientes fallecidos por RAMs. HDA: Hemorragia digestiva alta. MPrednis.: MetilPrednisolona. AAS: Ácido AcetilSalicílico. HIC: Hemorragia intracraneal. DXM: Dexametasona. PC: Parada cardiaca. M.O.: médula ósea.

VARIABLES	Presencia de RAM	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad	NO	272	73,36	13,166	,798
	SI	17	72,71	15,128	3,669
Número de ingresos previos	NO	264	1,95	2,369	,146
	SI	17	2,65	3,707	,899
Índice de Charlson	NO	272	2,46	2,181	,132
	SI	17	2,59	1,770	,429
Número de fármacos previos al ingreso	NO	259	4,25	2,749	,171
	SI	17	5,53	3,085	,748
Días de ingreso	NO	272	11,50	13,375	,811
	SI	17	7,94	9,801	2,377

Tabla 21. Resumen de las variables edad, número de ingresos previos, índice de Charlson, número de fármacos previos al ingreso y días de ingreso de los grupos que presentaron RAMs y los que no las presentaron.

Variables	Supuestos	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,938	,334	,198	287	,843
Numero de ingresos previos	Se han asumido varianzas iguales	1,695	,194	-1,129	279	,260
Índice de Charlson	Se han asumido varianzas iguales	1,451	,229	-,238	287	,812
Número de fármacos previos al ingreso	Se han asumido varianzas iguales	,001	,976	-1,849	274	,066
Días de ingreso	Se han asumido varianzas iguales	1,373	,242	1,079	287	,281

Tabla 22. Resumen de la comparativa de las variables edad, número de ingresos previos, índice de Charlson, número de fármacos previos al ingreso y días de ingreso entre los grupos que presentaron RAMs y los que no las presentaron.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Sexo	Hombre	Recuento	157	12	169
		%	92,9%	7,1%	100,0%
	Mujer	Recuento	115	5	120
		%	95,8%	4,2%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,091	1	,296		
Corrección por continuidad	,625	1	,429		
Razón de verosimilitudes	1,133	1	,287		
Estadístico exacto de Fisher				,325	,216
N de casos válidos	289				

Tabla 23. Tabla de contingencia y test de asociación entre sexo y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Insuficiencia renal crónica	NO	Recuento	247	15	262
		%	94,3%	5,7%	100,0%
	SI	Recuento	25	2	27
		%	92,6%	7,4%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,125	1	,724		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,117	1	,732		
Estadístico exacto de Fisher				,665	,486
Asociación lineal por lineal	,125	1	,724		
N de casos válidos	289				

Tabla 24. Tabla de contingencia y test de asociación entre presencia de insuficiencia renal crónica al ingreso y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Cirrosis hepática o insuficiencia hepática	NO	Recuento	261	16	277
		%	94,2%	5,8%	100,0%
	SI	Recuento	11	1	12
		%	91,7%	8,3%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,136	1	,712		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,122	1	,727		
Estadístico exacto de Fisher				,524	,524
Asociación lineal por lineal	,135	1	,713		
N de casos válidos	289				

Tabla 25. Tabla de contingencia y test de asociación entre presencia de insuficiencia hepática/cirrosis hepática al ingreso y presencia o no de RAM.

Variable	Presencia de RAM	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Hemoglobina	NO	260	12,438	2,6253	,1628
	SI	17	11,753	3,2642	,7917
Leucocitos	NO	262	13334,24	7399,922	457,169
	SI	17	12200,00	7772,209	1885,037
Neutrofilos	NO	261	81,08	12,036	,745
	SI	17	78,24	10,992	2,666
VCM	NO	219	90,13	8,412	,568
	SI	14	91,50	6,757	1,806
Plaquetas	NO	250	271961,60	161204,369	10195,459
	SI	17	260882,35	164834,342	39978,200
Dimero-D	NO	28	3022,75	2170,177	410,125
	SI	1	2354,00	.	.
TPTA	NO	101	35,33	12,228	1,217
	SI	7	37,29	8,240	3,115
Protrombina	NO	174	73,54	23,798	1,804
	SI	12	73,83	32,666	9,430
Glucosa	NO	256	184,64	114,838	7,177
	SI	16	128,19	42,601	10,650
Urea	NO	255	81,96	62,191	3,895
	SI	16	101,88	100,849	25,212
Creatinina	NO	254	1,752	1,5266	,0958
	SI	15	2,187	1,6970	,4382
Na	NO	251	136,95	7,238	,457
	SI	16	133,31	9,922	2,480
K	NO	247	4,451	,8049	,0512
	SI	16	4,844	1,5053	,3763
GOT	NO	216	66,45	98,538	6,705
	SI	14	37,36	32,018	8,557
GPT	NO	208	48,74	84,483	5,858
	SI	13	24,92	17,886	4,961
BD	NO	159	,994	1,8790	,1490
	SI	8	,450	,1604	,0567
BI	NO	149	1,138	1,7031	,1395
	SI	8	,463	,2560	,0905
Amilasa	NO	149	204,64	338,933	27,766
	SI	7	307,00	530,545	200,527
CK	NO	156	348,87	1255,031	100,483
	SI	8	95,38	80,803	28,568
LDH	NO	174	1058,20	5079,014	385,039
	SI	10	974,90	1467,146	463,952
Mioglobina	NO	117	343,35	704,868	65,165
	SI	7	154,14	118,870	44,929
Troponina I	NO	115	,5226	1,86028	,17347
	SI	7	,2614	,36435	,13771
Hematíes en orina	NO	25	330,80	530,912	106,182
	SI	0(a)	.	.	.
Leucocitos en orina	NO	25	379,20	741,639	148,328
	SI	0(a)	.	.	.
Gérmenes en orina	NO	22	15310,32	15753,051	3358,562
	SI	0(a)	.	.	.

Tabla 26. Resumen de las variables analíticas de ingreso de los pacientes RAM y No RAM. (a): No puede calcularse T porque al menos uno de los dos grupos está vacío.

Variables	Supuestos	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Hemoglobina	No se han asumido varianzas iguales	2,576	,110	,848	17,380	,408
Leucocitos	Se han asumido varianzas iguales	,389	,533	,611	277	,542
Neutrófilos	Se han asumido varianzas iguales	,003	,957	,948	276	,344
VCM	Se han asumido varianzas iguales	,169	,682	-,596	231	,552
Plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	,008	,930	,274	265	,784
Dimero-D	Se han asumido varianzas iguales	.	.	,303	27	,764
TPTA	Se han asumido varianzas iguales	,807	,371	-,416	106	,678
Protrombina	No se han asumido varianzas iguales	4,286	,040	-,031	11,819	,976
Glucosa	No se han asumido varianzas iguales	4,912	,028	4,396	31,339	,000
Urea	No se han asumido varianzas iguales	8,258	,004	-,780	15,724	,447
Creatinina	No se han asumido varianzas iguales	2,218	,138	-,969	15,368	,347
Na	No se han asumido varianzas iguales	2,668	,104	1,446	16,034	,168
K	No se han asumido varianzas iguales	6,832	,009	-1,035	15,560	,317
GOT	No se han asumido varianzas iguales	2,335	,128	2,676	33,106	,011
GPT	No se han asumido varianzas iguales	2,280	,132	3,102	61,829	,003
BD	No se han asumido varianzas iguales	2,141	,145	3,411	140,573	,001
BI	Se han asumido varianzas iguales	1,660	,200	1,117	155	,266
Amilasa	Se han asumido varianzas iguales	2,077	,152	-,760	154	,449
CK	Se han asumido varianzas iguales	,885	,348	,570	162	,570
LDH	Se han asumido varianzas iguales	,001	,969	,052	182	,959
Mioglobina	Se han asumido varianzas iguales	1,779	,185	,707	122	,481
Troponina I	Se han asumido varianzas iguales	,483	,488	,370	120	,712

Tabla 27. Resumen de la comparativa de las variables de analíticas al ingreso entre los grupos que presentaron RAMs y los que no las presentaron.

Variable	Presencia de RAM	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Hemoglobina	NO	193	11,347	2,2527	.1622
	SI	14	10,986	2,5480	.6810
Leucocitos	NO	194	14235,26	8970,581	644,050
	SI	14	13216,43	6362,040	1700,327
Neutrofilos	NO	194	83,65	11,490	,825
	SI	14	84,71	8,957	2,394
VCM	NO	155	90,14	7,876	,633
	SI	11	90,18	4,468	1,347
Plaquetas	NO	188	242095,74	156058,406	11381,729
	SI	14	211285,71	155130,927	41460,484
Dimero-D	NO	9	1913,44	1666,413	555,471
	SI	0(a)	.	.	.
TPTA	NO	41	40,20	18,108	2,828
	SI	4	36,25	7,890	3,945
Protrombina	NO	110	70,45	25,654	2,446
	SI	6	81,67	24,993	10,203
Glucosa	NO	200	171,81	96,228	6,804
	SI	14	161,86	82,815	22,133
Urea	NO	203	98,52	78,654	5,520
	SI	13	107,54	87,527	24,276
Creatinina	NO	203	1,828	1,5207	.1067
	SI	13	2,462	1,7581	.4876
Na	NO	201	135,73	8,273	,584
	SI	13	134,62	7,889	2,188
K	NO	197	4,423	1,0658	.0759
	SI	13	4,970	1,4635	.4059
GOT	NO	163	77,48	155,731	12,198
	SI	7	54,71	66,297	25,058
GPT	NO	163	58,02	108,276	8,481
	SI	7	29,57	18,247	6,897
BD	NO	125	1,422	2,5103	.2245
	SI	4	.725	.6551	.3276
BI	NO	115	1,162	1,6547	.1543
	SI	4	.750	.3000	.1500
Amilasa	NO	112	192,98	263,560	24,904
	SI	6	502,33	688,200	280,956
CK	NO	91	971,88	4521,163	473,947
	SI	5	350,60	481,605	215,380
LDH	NO	104	807,91	1459,072	143,074
	SI	5	1603,20	1587,045	709,748
Mioglobina	NO	34	554,72	954,096	163,626
	SI	1	69,00	.	.
Troponina I	NO	29	2,5872	6,18092	1,14777
	SI	2	26,8050	37,63929	26,61500
Hematíes en orina	NO	4	60,75	57,239	28,619
	SI	0(a)	.	.	.
Leucocitos en orina	NO	4	20,50	24,664	12,332
	SI	0(a)	.	.	.
Gérmenes en orina	NO	3	2625,67	2532,818	1462,323
	SI	0(a)	.	.	.

Tabla 28. Resumen de las variables analíticas previas al exitus de los pacientes RAM y No RAM. (a): No puede calcularse T porque al menos uno de los dos grupos está vacío.

Variables	Supuestos	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)
Hemoglobina	Se han asumido varianzas iguales	,005	,946	,575	205	,566
Leucocitos	Se han asumido varianzas iguales	,679	,411	,417	206	,677
Neutrófilos	Se han asumido varianzas iguales	,364	,547	-,337	206	,736
VCM	No se han asumido varianzas iguales	2,133	,146	-,031	14,849	,976
Plaquetas	Se han asumido varianzas iguales	,003	,958	,713	200	,477
TPTA	Se han asumido varianzas iguales	,870	,356	,428	43	,671
Protrombina	Se han asumido varianzas iguales	,273	,603	-1,044	114	,299
Glucosa	Se han asumido varianzas iguales	,207	,649	,377	212	,706
Urea	Se han asumido varianzas iguales	,486	,486	-,398	214	,691
Creatinina	Se han asumido varianzas iguales	2,056	,153	-1,442	214	,151
Na	Se han asumido varianzas iguales	,012	,914	,472	212	,637
K	No se han asumido varianzas iguales	2,336	,128	-1,323	12,854	,209
GOT	Se han asumido varianzas iguales	,290	,591	,384	168	,701
GPT	Se han asumido varianzas iguales	1,224	,270	,693	168	,489
BD	Se han asumido varianzas iguales	,984	,323	,552	127	,582
BI	Se han asumido varianzas iguales	1,044	,309	,495	117	,621
Amilasa	No se han asumido varianzas iguales	13,427	,000	-1,097	5,079	,322
CK	Se han asumido varianzas iguales	,342	,560	,306	94	,761
LDH	Se han asumido varianzas iguales	1,358	,246	-1,186	107	,238
Mioglobina	Se han asumido varianzas iguales	.	.	,502	33	,619
Troponina I	No se han asumido varianzas iguales	40,895	,000	-,909	1,004	,530

Tabla 29. Resumen de la comparativa de las variables de analíticas previa al exitus entre los grupos que presentaron RAMs y los que no las presentaron.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Diuréticos del asa	NO	Recuento	129	10	139
		%	92,8%	7,2%	100,0%
	SI	Recuento	143	7	150
		%	95,3%	4,7%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,833	1	,362		
Corrección por continuidad	,439	1	,508		
Razón de verosimilitudes	,834	1	,361		
Estadístico exacto de Fisher				,455	,254
Asociación lineal por lineal	,830	1	,362		
N de casos válidos	289				

Tabla 30. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con diuréticos del asa y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
IECAS	NO	Recuento	208	9	217
		%	95,9%	4,1%	100,0%
	SI	Recuento	64	8	72
		%	88,9%	11,1%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,735	1	,030		
Corrección por continuidad	3,561	1	,059		
Razón de verosimilitudes	4,168	1	,041		
Estadístico exacto de Fisher				,041	,035
Asociación lineal por lineal	4,719	1	,030		
N de casos válidos	289				

Tabla 31. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con IECAs y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Espironolactona	NO	Recuento %	239 93,4%	17 6,6%	256 100,0%
	SI	Recuento %	33 100,0%	0 ,0%	33 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,328	1	,127		
Corrección por continuidad	1,283	1	,257		
Razón de verosimilitudes	4,257	1	,039		
Estadístico exacto de Fisher				,234	,119
Asociación lineal por lineal	2,320	1	,128		
N de casos válidos	289				

Tabla 32. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con espironolactona y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Digoxina	NO	Recuento	235	15	250
		%	94,0%	6,0%	100,0%
	SI	Recuento	37	2	39
		%	94,9%	5,1%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,046	1	,830		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,048	1	,827		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,591
Asociación lineal por lineal	,046	1	,830		
N de casos válidos	289				

Tabla 33. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con digoxina y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Antiarrítmicos	NO	Recuento	254	16	270
		%	94,1%	5,9%	100,0%
	SI	Recuento	18	1	19
		%	94,7%	5,3%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,014	1	,906		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,015	1	,904		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,691
Asociación lineal por lineal	,014	1	,906		
N de casos válidos	289				

Tabla 34. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con antiarrítmicos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Analgesia	NO	Recuento	202	15	217
		%	93,1%	6,9%	100,0%
	SI	Recuento	70	2	72
		%	97,2%	2,8%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,669	1	,196		
Corrección por continuidad	1,006	1	,316		
Razón de verosimilitudes	1,937	1	,164		
Estadístico exacto de Fisher				,256	,158
Asociación lineal por lineal	1,664	1	,197		
N de casos válidos	289				

Tabla 35. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con analgésicos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
AINES	NO	Recuento	236	11	247
		%	95,5%	4,5%	100,0%
	SI	Recuento	36	6	42
		%	85,7%	14,3%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,268	1	,012		
Corrección por continuidad	4,618	1	,032		
Razón de verosimilitudes	4,904	1	,027		
Estadístico exacto de Fisher				,024	,024
Asociación lineal por lineal	6,246	1	,012		
N de casos válidos	289				

Tabla 36. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con AINEs y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Opiáceos	NO	Recuento	181	12	193
		%	93,8%	6,2%	100,0%
	SI	Recuento	91	5	96
		%	94,8%	5,2%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,118	1	,731		
Corrección por continuidad	,006	1	,938		
Razón de verosimilitudes	,120	1	,729		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,480
Asociación lineal por lineal	,118	1	,732		
N de casos válidos	289				

Tabla 37. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con opiáceos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Inhibidores de la bomba de protones	NO	Recuento %	63 98,4%	1 1,6%	64 100,0%
	SI	Recuento %	209 92,9%	16 7,1%	225 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,771	1	,096		
Corrección por continuidad	1,859	1	,173		
Razón de verosimilitudes	3,580	1	,058		
Estadístico exacto de Fisher				,133	,077
Asociación lineal por lineal	2,761	1	,097		
N de casos válidos	289				

Tabla 38. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
HBPM	NO	Recuento	115	7	122
		%	94,3%	5,7%	100,0%
	SI	Recuento	157	10	167
		%	94,0%	6,0%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,008	1	,929		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,008	1	,929		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,569
Asociación lineal por lineal	,008	1	,929		
N de casos válidos	289				

Tabla 39. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Antiagregación	NO	Recuento	244	11	255
		%	95,7%	4,3%	100,0%
	SI	Recuento	28	6	34
		%	82,4%	17,6%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,633	1	,002		
Corrección por continuidad	7,376	1	,007		
Razón de verosimilitudes	6,948	1	,008		
Estadístico exacto de Fisher				,008	,008
Asociación lineal por lineal	9,600	1	,002		
N de casos válidos	289				

Tabla 40. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con antiagregantes y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Anticoagulación oral	NO	Recuento	267	16	283
		%	94,3%	5,7%	100,0%
	SI	Recuento	5	1	6
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,287	1	,257		
Corrección por continuidad	,066	1	,797		
Razón de verosimilitudes	,893	1	,345		
Estadístico exacto de Fisher				,307	,307
Asociación lineal por lineal	1,283	1	,257		
N de casos válidos	289				

Tabla 41. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con anticoagulantes orales y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Beta-bloqueantes	NO	Recuento %	249 94,7%	14 5,3%	263 100,0%
	SI	Recuento %	23 88,5%	3 11,5%	26 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,651	1	,199		
Corrección por continuidad	,719	1	,396		
Razón de verosimilitudes Estadístico exacto de Fisher	1,345	1	,246	,188	,188
Asociación lineal por lineal	1,645	1	,200		
N de casos válidos	289				

Tabla 42. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con beta-bloqueantes y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Calcio- antagonistas	NO	Recuento	262	17	279
		%	93,9%	6,1%	100,0%
	SI	Recuento	10	0	10
		%	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,647	1	,421		
Corrección por continuidad	,015	1	,904		
Razón de verosimilitudes	1,235	1	,267		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,540
Asociación lineal por lineal	,645	1	,422		
N de casos válidos	289				

Tabla 43. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con calcio-antagonistas y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Vasoactivos	NO	Recuento %	227 93,4%	16 6,6%	243 100,0%
	SI	Recuento %	45 97,8%	1 2,2%	46 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,359	1	,244		
Corrección por continuidad	,679	1	,410		
Razón de verosimilitudes	1,696	1	,193		
Estadístico exacto de Fisher				,490	,213
Asociación lineal por lineal	1,354	1	,245		
N de casos válidos	289				

Tabla 44. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con vasoactivos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Broncodilatadores	NO	Recuento %	200 93,5%	14 6,5%	214 100,0%
	SI	Recuento %	72 96,0%	3 4,0%	75 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,648	1	,421		
Corrección por continuidad	,270	1	,603		
Razón de verosimilitudes	,700	1	,403		
Estadístico exacto de Fisher				,573	,313
Asociación lineal por lineal	,646	1	,422		
N de casos válidos	289				

Tabla 45. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con broncodilatadores y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Corticoides	NO	Recuento	182	8	190
		%	95,8%	4,2%	100,0%
	SI	Recuento	90	9	99
		%	90,9%	9,1%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,800	1	,094		
Corrección por continuidad	1,988	1	,159		
Razón de verosimilitudes	2,651	1	,103		
Estadístico exacto de Fisher				,115	,082
Asociación lineal por lineal	2,790	1	,095		
N de casos válidos	289				

Tabla 46. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con corticoides y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Antidiabéticos orales	NO	Recuento %	270 94,1%	17 5,9%	287 100,0%
	SI	Recuento %	2 100,0%	0 ,0%	2 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,126	1	,723		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,243	1	,622		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,886
Asociación lineal por lineal	,125	1	,723		
N de casos válidos	289				

Tabla 47. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con antidiabéticos orales y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Insulina	NO	Recuento	253	16	269
		%	94,1%	5,9%	100,0%
	SI	Recuento	19	1	20
		%	95,0%	5,0%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,030	1	,862		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,032	1	,859		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,668
Asociación lineal por lineal	,030	1	,862		
N de casos válidos	289				

Tabla 48. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con insulina y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Citostáticos	NO	Recuento %	270 94,4%	16 5,6%	286 100,0%
	SI	Recuento %	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
Total		Recuento %	271 94,1%	17 5,9%	288 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,051	1	,008		
Corrección por continuidad	1,322	1	,250		
Razón de verosimilitudes	3,058	1	,080		
Estadístico exacto de Fisher				,115	,115
Asociación lineal por lineal	7,026	1	,008		
N de casos válidos	288				

Tabla 49. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con citostáticos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Benzodiazepinas	NO	Recuento %	190 93,6%	13 6,4%	203 100,0%
	SI	Recuento %	82 95,3%	4 4,7%	86 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,335	1	,563		
Corrección por continuidad	,093	1	,760		
Razón de verosimilitudes	,350	1	,554		
Estadístico exacto de Fisher				,785	,392
Asociación lineal por lineal	,334	1	,563		
N de casos válidos	289				

Tabla 50. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con benzodiazepinas y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Neurolépticos	NO	Recuento %	239 93,7%	16 6,3%	255 100,0%
	SI	Recuento %	33 97,1%	1 2,9%	34 100,0%
Total		Recuento %	272 94,1%	17 5,9%	289 100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,602	1	,438		
Corrección por continuidad	,151	1	,698		
Razón de verosimilitudes	,714	1	,398		
Estadístico exacto de Fisher				,703	,381
Asociación lineal por lineal	,600	1	,439		
N de casos válidos	289				

Tabla 51. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con neurolépticos y presencia o no de RAM.

			Presencia de RAM		Total
			NO	SI	
Perfusión de sedoanalgesia	NO	Recuento	222	15	237
		%	93,7%	6,3%	100,0%
	SI	Recuento	50	2	52
		%	96,2%	3,8%	100,0%
Total		Recuento	272	17	289
		%	94,1%	5,9%	100,0%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,475	1	,491		
Corrección por continuidad	,132	1	,716		
Razón de verosimilitudes	,524	1	,469		
Estadístico exacto de Fisher				,746	,380
Asociación lineal por lineal	,473	1	,492		
N de casos válidos	289				

Tabla 52. Tabla de contingencia y test de asociación entre tratamiento con perfusión de sedoanalgesia y presencia o no de RAM.

Variables	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
IECAs	,945	,588	2,586	1	,108	2,574	,813	8,148
AINEs	1,827	,645	8,014	1	,005	6,216	1,754	22,023
Antiagregación	2,110	,696	9,196	1	,002	8,248	2,109	32,255
Corticoides	1,173	,581	4,078	1	,043	3,230	1,035	10,079
Constante	-1,506	,323	21,676	1	,000	,222		

Tabla 53. Resumen de regresión logística incluyendo sólo fármacos.

Variables	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
IECAs	,621	,652	,909	1	,340	1,861	,519	6,678
AINEs	1,584	,704	5,069	1	,024	4,875	1,228	19,358
Antiagregación	2,525	,730	11,960	1	,001	12,493	2,986	52,258
Corticoides	,945	,623	2,301	1	,129	2,573	,759	8,724
Número tratamientos previos	,132	,102	1,677	1	,195	1,141	,934	1,394
Glucosa al ingreso	-,013	,006	4,809	1	,028	,988	,977	,999
Constante	-3,010	1,022	8,683	1	,003	,049		

Tabla 54. Resumen de regresión logística incluyendo fármacos, glucosa al ingreso y número de fármacos previos al tratamiento

## **VIII. FIGURAS**

NÚM. ORDEN \_\_\_\_\_ N° HISTORIA \_\_\_\_\_ LOCALIDAD \_\_\_\_\_  
 EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
 DÍA INGRESO \_\_\_\_\_  
 SERVICIO DE ÚLTIMO INGRESO \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES AL INGRESO

N° INGRESOS PREVIOS \_\_\_\_\_  
 DIAGNÓSTICOS PREVIOS \_\_\_\_\_

SITUACIÓN BASAL: CAMA-CAMA \_\_\_ CAMA-SILLÓN \_\_\_ INDEPENDIENT \_\_\_  
 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA \_\_\_\_\_. CIRROSIS HEPÁTICA \_\_\_\_\_  
 ÍNDICE DE CHARLSON \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO PREVIO \_\_\_\_\_

#### ÚLTIMO INGRESO

MOTIVO CONSULTA ACTUAL \_\_\_\_\_

NUEVOS DIAGNÓSTICOS \_\_\_\_\_

#### ANALÍTICA

#### AL INGRESO

#### PRE-EXITUS

	Fecha:	Fecha:
Hematíes		
Hb		
Hto		
Leucos		
Neutrófilos		
VCM		
Plaquetas		
Dímero-D		
TPTA		
Protrombina		

**Figura 1.** Página 1 del modelo de recogida datos.

Glucosa		
Urea		
Creatinina		
Na		
K		
GOT		
GPT		
BD		
BI		
Amilasa		
CPK		
LDH		
Mioglobina		
TnI		
Hematíes en orina		
Leucos en orina		
Gérmenes en orina		

TRATAMIENTO EN ÚLTIMO INGRESO \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

EVALUACIÓN CAUSALIDAD DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y FÁRMACO IMPLICADO

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

EXITUS

FECHA \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_ DÍAS INGRESO \_\_\_\_\_

CAUSA INMEDIATA \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

CAUSA FUNDAMENTAL \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Figura 2. Página 2 del modelo de recogida de datos.

PUNTUACIÓN	PATOLOGÍA
1 punto	Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad arterial periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Conectivopatía Úlcera gastroduodenal Hepatopatía crónica leve Diabetes mellitus sin lesión órganos diana
2 puntos	Hemiplejia Enfermedad renal moderada-grave Diabetes mellitus con lesión órganos diana Tumor o neoplasia sólida sin metástasis Leucemia (aguda o crónica) Linfoma
3 puntos	Enfermedad hepática moderada o severa
6 puntos	Tumor o neoplasia sólida con metástasis SIDA

**Figura 3.** Índice de comorbilidad de Charlson<sup>84</sup>.

	Puntuación		
	Sí	No	Desconocido
1. ¿Existen informes previos concluyentes de ésta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció la reacción adversa después de la administración del fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la reacción adversa cuando se suspendió el tratamiento o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción cuando se reintrodujo el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Hay causas alternativas (diferentes del fármaco) que pudieran causar la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Apareció la reacción tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentar la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
9. ¿Presentó el paciente una reacción similar al mismo fármaco o similares en alguna exposición previa?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó la reacción adversa por evidencia objetiva?	+1	0	0

**Figura 4.** Escala de probabilidad de reacciones adversas medicamentosas de Naranjo<sup>85</sup>. Se define como RAM definitiva la de 9 ó más puntos en la escala; probable entre 5 y 8 puntos; posible entre 1 y 4; dudosa cuando 0 ó menos puntos.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
2. Organización Mundial de la Salud. Internacional Drug Monitoring: The Role of the Hospital. *WHO Tech Rep Ser* 1966; 425: 1-24.
3. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 289-294.
4. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press 1977, 10.
5. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Adverse drug reactions. En: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford: Oxford University Press 1984: 132-157.
6. Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: 43-50.
7. Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. En: Aronson JK, ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier 2000.
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. *JAMA* 1995; 274:29-34.
9. Classen DC, Pestotnick SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 266: 2847-2851.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
11. Wiffen P, Gill M, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: A systematic review of the prospective and retrospective

- studies. *Bandolier Extra* 2002; 1-15. Disponible en: [www.bandolier.com](http://www.bandolier.com).
12. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-167.
  13. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigné R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 427-430.
  14. Hardmeier B, Braunschweig S, Carvallaro M. Adverse drug events caused by medication error in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 664-670.
  15. Olivier P, Boulbes O, Tubery M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf* 2002; 25: 1035-1044.
  16. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003; 26: 353-362.
  17. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003; 15: 149-159.
  18. Pirmohamed M, James S, Meakin S. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
  19. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31: 335-341.
  20. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of

- general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-308.
21. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479-482.
  22. Van der Hoft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161-168.
  23. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962-1968.
  24. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp* 2006; 206:336-339.
  25. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population : inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005; 22: 767-777.
  26. Cunningham G, Dodd TRP, Grant DJ, Murdo ME. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age and Ageing* 1997; 26: 375-382.
  27. Chan TY, Critchley JA. Drug-related problems as a cause of hospital admissions in Hong Kong. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995; 4: 165-170.
  28. Gomes E, Cardoso MF, Praça F. Self reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1597-1601.
  29. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1749-1754.

30. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 27-32.
31. Lenler-Petersen P, Hansen D, Andersen M. Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968-1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1185-1188.
32. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 777-784.
33. Henry D, Page J, Whyte I. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 85-90.
34. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 488-496.
35. Hallas J, Gram LF, Grodum E. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:61-68.
36. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169-182.
37. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT. The quality in Australian healthcare study. *Med J Australia* 1995; 163: 458-471.
38. Grymompfe RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1092-1098.

39. Bond CA, Raehl CL. Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 601-608.
40. Van Kraaij DJ, Haggma CJ, Go IH, Gribnau FW. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994; 44: 166-173.
41. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 355-361.
42. Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. *Age Ageing* 1986; 15: 241-246.
43. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 121-126.
44. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-966.
45. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions?. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 548-552.
46. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients?. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1093-1099.
47. Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 194-197.
48. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 163-184.

49. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing in Elderly People 2. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370:185-191.
50. De Blas B, Laredo LM, Vargas E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 1-11.
51. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB for The Pharmaceutical care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1675-1681.
52. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polipharmacy, adverse drug-related events and potencial adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666-671.
53. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 944-948.
54. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1147-1153.
55. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly?. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 177-186.
56. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825- 1832.
57. Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use by the elderly: An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
58. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21: 294-300.

59. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 453-459.
60. Fick DM, Waller JL, Maclean JR, Heuvel RV. Potentially inappropriate medication use in a Medicare managed care population: association with higher costs and utilization. *J Manag Care Pharm* 2001; 7: 407-413.
61. Perri M, Menon AM, Deshpande AD, Shinde SB. Adverse outcomes associated with inappropriate drug use in nursing homes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 405-411.
62. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality. A population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22:69-82.
63. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 275-280.
64. Lapeyere-Mestre M, Gary J, Machelard-Rougmanac M. Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 19-22.
65. Bates DW, Spell N, Cullen DJ. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *JAMA* 1997; 277: 307-311.
66. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
67. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1373-1379.
68. Chartered Institute of Public Finance and Accountancy (CIPFA). *The health service financial database and comparative tool*. Croydon: Institute of Public Finance, 2002.

69. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Prosen K. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228: 83-90.
70. Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: a observational study. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 280-285.
71. Lagnoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181-186.
72. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1238-1248.
73. McDonnell P, Jacobs M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-1336.
74. Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1578-1586.
75. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2129-2134.
76. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H. Effects of a computerized clinical decisions support systems on practitioner performance and patient outcomes. *JAMA* 2005; 293: 1223-1238.
77. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 136-147.
78. Lai K, Lam SK, Chu KM, Wong BYC, Hui WM, Hu WHC.

- Lansoprazole for the prevention on recurrence of ulcer complications from long-term low-dose aspirin. *N Engl J Med* 2002; 26: 2033-2038.
79. Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 600-608.
80. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428.
81. Mooradian AD. Digitalis: An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clin Pharmacokinetics* 1988; 15: 165-179.
82. Eichhorn E, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251-266.
83. Cuenca R, Ortiz de Apodaca M, Maciá M. Mejor resultado del ajuste de la dosis de digoxina en ancianos si se tiene en cuenta que tanto la eliminación como el volumen de distribución del fármaco disminuye cuando se reduce la función renal. *An Med Interna* 2002; 19: 331-355.
84. 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; 5: 373-383.
85. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 2: 239-245.
86. Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española. Madrid: Espasa Calpe 2001.
87. Diccionario del uso del español de María Moliner. Madrid: Gredos 2007

88. Diccionario Mosby de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. Madrid: Elsevier 2003.
89. Diccionario medico Roche. Barcelona: Doyma 1993.
90. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona: Masson 1992.
91. Sierra Bravo R. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica. Madrid: Paraninfo 1986.
92. Serna A, Serna MP. La tesis doctoral en medicina. Madrid: Díaz Santos 1995.
93. Hernández Vaquero D. El artículo científico en biomedicine. Normas para la publicación de trabajos. Barcelona: Ciba-Geiby 1997.
94. García Román JL. Cómo elaborar un proyecto de investigación. Murcia: Universidad de Alicante 1995.
95. Internacional Committee of Medical Journal Editors. Uniform requeriments for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336:309-315.
96. Puche E, Luna JD, García J, Góngora L. Reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave en ancianos institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003; 38:193-197.
97. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 143-149.
98. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions : analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 : 689-695.
99. Martín L, Cortizas F, Piñeiro MJ. Detección de interacciones medicamento-medicamento en un sistema de dispensación dosis-día.

- Farm Hosp* 1992; 16:198-201.
100. Triquell R, Eguileor B, Más R. Interacciones medicamento-medicamento. *Farm Clin* 1991; 8: 457-461.
  101. Crespo CA, Guerrero E, Sanmartín P. Interacciones entre medicamentos: detección precoz mediante un sistema computarizado. *Farm Hosp* 1992; 16, suppl 1:38-44.
  102. Vargas E, Navarro MI, Laredo L. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 282-289.
  103. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M. Drug-drug interactions in medical patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38:504-513.
  104. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740.
  105. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-1670.
  106. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. Barcelona: Pharma Editores 2004.
  107. Sanofi Synthelabo. Cordarone X (Amiodarone hydrochloride). Summary of product characteristics. 2000.
  108. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla (eds). *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson 2003.
  109. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:483-487.

110. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-396.

