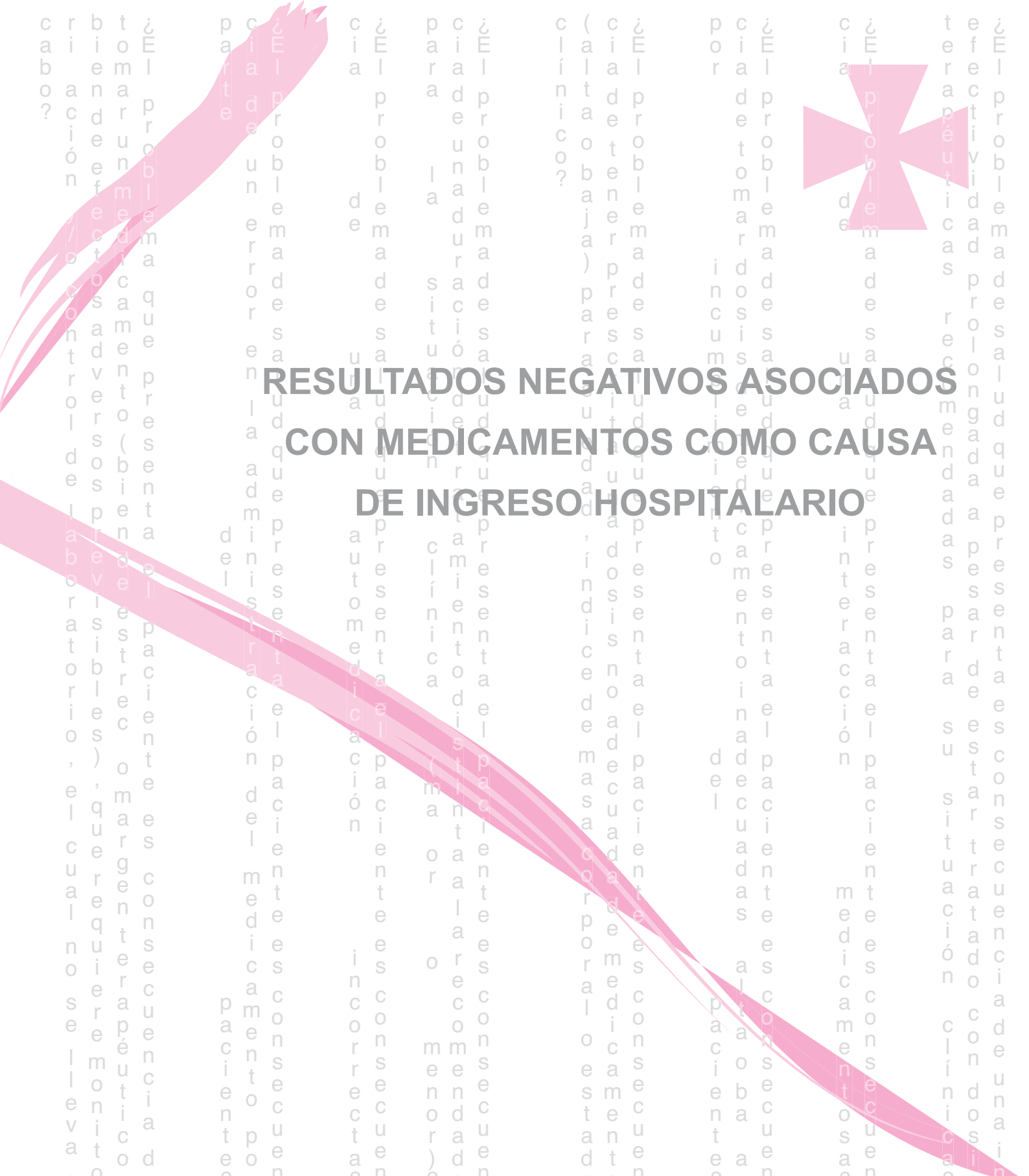
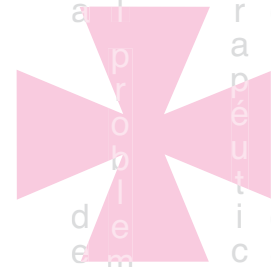


RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS CON MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE INGRESO HOSPITALARIO



**TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE FARMACIA**

**RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS
CON MEDICAMENTOS COMO CAUSA
DE INGRESO HOSPITALARIO**

**ANA SANTAMARÍA PABLOS
GRANADA, 2008**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Ana Santamaría Pablos
D.L.: GR.1766-2008
ISBN: 978-84-691-5524-0

RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS CON MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE INGRESO HOSPITALARIO

Memoria que presenta Ana Santamaria Pablos para aspirar al Grado de Doctora en Farmacia.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. Carlos Redondo Figuero

Dra Isabel Baena

Dra Maria José Faus

Ana Santamaría Pablos
Aspirante al Grado de Doctora en Farmacia

Dr D. Carlos Redondo Figuero, Profesor asociado del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. **Dra Dña Isabel Baena**, Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada y **Dra Dña Maria José Faus** Profesora titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **RESULTADOS NEGATIVOS ASOCIADOS CON MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE INGRESO HOSPITALARIO**, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia **Dña. Ana Santamaría Pablos** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctora, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a 10 de Junio 2008.

Dr. Carlos Redondo Figuero

Dra. Isabel Baena Parejo

Dra M^a José Faus

A mi madre

Retrocedo nada más y nada menos que cuatro años en el tiempo, y parece que es ayer. Tengo acumuladas demasiadas sensaciones como para poderlas expresar en esta hoja, pero no por ello voy a dejar de intentarlo. Los que me conocen saben que no soy una persona de palabras, pero hay momentos en tu vida en los que hay que agradecer el apoyo y el cariño que has recibido. Este es uno de esos momentos, espero no olvidarme de nadie.

El camino recorrido ha sido largo, pesado y difícil pero gracias a vosotros se ha hecho mucho más agradable y llevadero.

A mis padres Carmen y Pablo, porque habéis aguantado durante estos años de trabajo mis nervios, mis preocupaciones y me habéis transmitido vuestra paciencia, constancia y ganas de superación en el trabajo, porque os lo debo todo.

A mi hermana Julia por haber participado de manera incondicional y desinteresada en el diseño de este trabajo y hacer que este documento esté hoy en vuestras manos, un beso muy fuerte.

Al Doctor Jesús Mazaira por enseñarme a priorizar y distinguir entre lo que de verdad importa y lo que no, gracias por tu cariño y tu paciencia.

Al Doctor Carlos Redondo Figuro que me ha acompañado durante muchas horas en este viaje y me ha enseñado lo que es la investigación. Gracias Carlos por regalarme tu energía, entusiasmo y apoyarme en los momentos más difíciles.

A la Universidad de Granada, especialmente a la Doctora Maria Isabel Baena, porque me descubrió el camino que debo seguir y que seguiré durante el resto de mi vida como farmacéutica.

A todo el equipo de la UARH del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, especialmente al Doctor Rafael Tejido, por su acogida, y comprensión porque sin su colaboración, este trabajo no hubiera sido posible.

A Pablo Corral Collantes, presidente del colegio oficial de médicos de Cantabria por transmitirme su apoyo y confiar en mi desde el primer momento.

Al Doctor Carlos Palazuelos y a la Dra M^a Cruz Gutierrez porque me han enseñado lo que es la verdadera amistad y me han acompañado en esta aventura.

A mis compañeros de trabajo de la farmacia porque gracias a ellos he podido tener tiempo para dedicarme a fondo a este trabajo.

A mis amigos/as que me han comprendido y han sabido escucharme, porque me habéis ayudado a desconectar cuando más lo necesitaba.

GRACIAS A TODOS DE CORAZÓN

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	29
1. Antecedentes.....	31
2. Marco teórico.....	34
3. Morbilidad y coste asociado a los RNM	38
4. Ámbitos de estudio	39
5. Cuestiones relevantes sobre los RNM como causa de ingreso hospitalario.....	42
5.1. ¿Son frecuentes?	42
5.2. ¿Son graves?	45
5.3. ¿Son evitables?	46
5.4. ¿Originan un coste importante al hospital?	47
5.5. ¿Qué medicamentos están implicados?	48
5.6. ¿Qué tipos de RNM originan más ingresos?	48
5.7. ¿Cuáles son los factores asociados a su aparición?	50
5.7.1. La Prescripción	51
5.7.2. El Paciente.....	53
A. Factores modificables dependientes de su conducta	53
1. Automedicación.....	54
2. Falta de adherencia	57

3. Grado de conocimiento	58
4. Consumo de alcohol y fumar	58
B. Factores no modificables dependientes de sus características.....	59
1. Sexo	60
2. Edad.....	60
3. Embarazo y lactancia.....	61
4. Nivel socioeconómico	61
5. Nivel educativo.....	61
6. Alergias	62
7. Genética.....	62
8. Condiciones patológicas	63
9. Número de medicamentos	64
5.7.3. El medicamento	64
A. Interacciones.....	64
B. Medicamentos de estrecho margen terapéutico.....	65
C. Medicamentos complejos	66
5.7.4. Otros factores	67
A. Dispensación	67

B. Distribución	67
C. Monitorización	68
5.8. ¿Se han desarrollado intervenciones efectivas para evitar los RNM?	68
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
III. MATERIAL Y MÉTODOS	79
1. Diseño del estudio	81
2. Ámbito temporal	81
3. Ámbito espacial	81
4. Población estudiada	82
5. Fuentes de información	83
6. Método empleado para:.....	84
6.1. Evaluación de los resultados negativos asociados con los medicamentos	84
6.2. Evaluación de factores asociados.....	88
6.3. Evaluación de prevalencia de ingresos por reacciones adversas y por incumplimiento.....	89
7. Metodología estadística.....	90

8. Limitaciones.....	91
9. Cuestiones éticas.....	93
10. Utilidad.....	93
IV. RESULTADOS.....	97
Descripción de la población de estudio.....	99
1. Prevalencia y características de los resultados negativos asociados con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario.....	103
1. Resultados negativos asociados con los medicamentos que motivan ingresos	105
1.1. Prevalencia.....	105
1.2. Dimensiones.....	106
1.3. Tipos.....	106
1.4. Evitabilidad.....	109
A. Distribución según evitabilidad.....	109
B. Evitabilidad y edad.....	110
C. Evitabilidad y sexo.....	110
1.5. Gravedad.....	111
A. Distribución según gravedad.....	111
B. Gravedad y edad.....	112

C. Gravedad y sexo.....	112
D. Gravedad y evitabilidad.....	113
1.6. Grupos terapéuticos y medicamentos implicados.....	114
1.7. Factores asociados con la aparición de ingresos motivados por RNM	119
A. Sexo.....	119
B. Edad.....	119
C. Consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico.....	122
D. Número de medicamentos.....	122
E. Presencia de enfermedades de base.....	123
F. Automedicación.....	124
G. Número de prescriptores.....	125
H. Hábito tabáquico.....	125
I. Nivel educativo.....	126
J. Consumo de plantas medicinales.....	127
K. Lugar de residencia.....	128
L. Alergias.....	128
M. Alcohol.....	129
N. Medicamentos complejos.....	130

O. Comorbilidad.....	131
1.8. Prevalencia de RNM según diagnóstico principal, manifestaciones clínicas, duración de la estancia e ingreso en otras unidades.....	132
1.9. Prevalencia de ingresos por falta de adherencia al tratamiento.....	134
1.10. Conocimiento.....	136
1.11. Prevalencia de reacciones adversas que motivaron ingreso.....	136
1.12. Prevalencia y descripción de causas relacionadas con la aparición de RNM	140
A. Prevalencia.....	140
B. Descripción.....	141
2. RNM que contribuyen a ingreso.....	142
2.1. Prevalencia.....	142
2.2. Dimensiones.....	143
2.3. Tipos.....	143
2.4. Grupos terapéuticos implicados.....	145
2.5. Evitabilidad.....	147
2.6. Gravedad.....	147

V. DISCUSIÓN.....	151
1. Prevalencia ingresos motivados por RNM.....	153
2. Ingresos motivados por RNM según dimensiones.....	154
3. Ingresos motivados por RNM según tipos.....	155
4. Ingresos motivados por RNM y evitabilidad.....	158
5. Ingresos motivados por RNM y gravedad.....	160
6. Factores asociados a los ingresos motivados por RNM.....	160
6.1. Sexo.....	160
6.2. Edad.....	161
6.3. Tener enfermedad de base.....	162
6.4. Fumar.....	163
6.5. Nivel educativo.....	163
7. Factores no asociados a los ingresos motivados por RNM.....	164
7.1. Polifarmacia.....	164
7.2. Automedicación, incumplimiento y consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico.....	165
8. Grupos terapéuticos implicados en los ingresos motivados por RNM.....	166
9. Prevalencia de ingresos motivados por falta de adherencia.....	169

10. Prevalencia de ingresos motivados por reacciones adversas.....	170
11. Prevalencia y descripción de causas relacionadas con la aparición de RNM....	172
11.1. Prevalencia.....	172
11.2. Descripción de los RNM con origen en el paciente.....	174
11.3. Descripción de los RNM con origen en la prescripción.....	175
11.4. Descripción de los ingresos motivados por RNM con origen en la monitorización	
11.4.1. Medidas propuestas para evitar su aparición.....	176
12. Prevalencia de ingresos por RNM que contribuyen a ingresos hospitalarios.....	176
VI. CONCLUSIONES.....	181
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	187
VIII. ANEXOS.....	207
1. Anexo I. Cuestionario de detección de RNM.....	209
2. Anexo II. Estado de situación.....	219
3. Anexo III. Algoritmo de identificación de sospechas de RNM.....	223
4. Anexo IV. Algoritmo de contribución al ingreso y probabilidad de aparición de RNM	226
5. Anexo V. Criterios de evitabilidad de RNM.....	229

6. Anexo VI. Clasificación de RNM según el proceso en el que se originan.....	231
7. Anexo VII. Hoja de registro de RNM.....	235
8. Anexo VIII. Tabla resumen de los estudios revisados sobre incidentes por medicamentos como causa de ingresos hospitalarios.....	239
IX. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	265

I. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

El desarrollo de los medicamentos ha constituido uno de los principales avances del siglo XX. En esta época, la terapéutica con fármacos se asienta en nuestra sociedad, como un elemento esencial dentro de los programas de asistencia sanitaria, debido a su impacto sobre el pronóstico de numerosas enfermedades. Tradicionalmente, los medicamentos se han usado como una de las herramientas fundamentales en la medicina, para disminuir la mortalidad prematura, la morbilidad, y como ayuda para mejorar la calidad de vida de los pacientes. El beneficio de su uso ha quedado demostrado en innumerables ocasiones en la historia de la medicina, y no debe ser motivo de discusión alguna. Sin embargo, es imprescindible que todo profesional sanitario, conozca que el beneficio de su uso lleva implícito un riesgo; por lo que se debería evitar reducir el fármaco a un instrumento rápido y eficaz, que solucione los problemas de salud, dejando de lado la seguridad.

El riesgo asociado a la administración de medicamentos no es nuevo y ha sido motivo de estudio desde mediados del siglo XX. Este concepto comienza a desarrollarse en 1950, al descubrir la relación existente entre la administración de cloranfenicol y la aparición de anemia aplásica (Lazarou et al 1998). La preocupación por la seguridad de los medicamentos aumentó en los años sesenta tras la tragedia de la talidomida (Classen 2003). A partir de este momento, el riesgo asociado a la administración de medicamentos se convirtió en el tema de investigación de numerosos estudios, y obligó a establecer sistemas de detección, prevención y comunicación del problema. En este contexto nace el concepto de Reacción Adversa a los Medicamentos.

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la reacción adversa a un medicamento (RAM) como: *“el efecto que no es intencionado y que ocurre a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades”* (WHO 1975).

En el año 1987 La Food and Drug Administración (FDA) refirió en EE.UU 1200 muertes y 15000 ingresos hospitalarios atribuidos a las reacciones adversas; se estimó que únicamente se había declarado el 10% (Hepler and Strand 1999). Posteriormente en el año 1998, se realizó una revisión de 39 estudios en la que se sitúa a las reacciones adversas entre la cuarta y sexta causa de muerte hospitalaria, por encima de la diabetes y la neumonía. Se calculó que los costes directos atribuibles a este problema en EE.UU ascendían de 1600 a 4000 millones de dólares (Lazarou 1998).

Sin embargo, la falta de seguridad de los medicamentos no es el único problema posible de la farmacoterapia. Problemas como la prescripción y selección inadecuada de tratamiento, la administración de dosis superiores o inferiores a las recomendadas, tienen una repercusión

clínica importante en la salud de los pacientes si no se detectan a tiempo. A finales de los años setenta y principios de los ochenta surgen los primeros trabajos en torno al impacto de todos los problemas que se pueden derivar de la farmacoterapia en general y no sólo de la seguridad (McKenney and Harrison 1976, Bergman and Wiholm 1981).

A partir de este momento, algunos científicos se decantan por el estudio de las reacciones adversas en concreto y otros se centran más en toda la problemática que se puede derivar del tratamiento con medicamentos.

Dentro de los trabajos que se han centrado en los problemas derivados de la farmacoterapia en general, surgen dos corrientes claramente diferenciadas, tanto a nivel nacional como internacional. Una de ellas mide el cambio en el paciente atribuible a la intervención sanitaria y la otra analiza más el proceso del uso del medicamento, alejándose de ser un elemento de resultado.

La corriente que mide el cambio que se produce en el paciente atribuible a la intervención sanitaria centrándose en elementos de resultado es la que define los conceptos de Resultados Negativos asociados con los Medicamentos (RNM) y de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Actualmente los Problemas Relacionados con los Medicamentos se definen como: *“Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (Comité de Consenso 2007). Entendiéndose que los Resultados Negativos asociados a la medicación son: “Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso”.*

Dentro de las organizaciones e instituciones que utilizan indicadores de resultado para medir los cambios en el paciente destaca: la Fundación Pharmaceutical Care, El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de Granada (GIAF), el Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), la European Society of Clinical Pharmacy (ESCP), el National Institute for Pharmacist Care Outcomes (NIPCO), el St Peters Institute, etc.

La corriente que analiza más el proceso del uso del medicamento, alejándose de ser un elemento de resultado, es la que ha incorporado y definido conceptos como los errores en la medicación, los acontecimientos adversos por medicamentos y los fallos en la terapia.

Un Error de Medicación (EM) es: *“Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente consumidor. Estos incidentes*

pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos, o con los sistemas, e incluyen: los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos” (Otero et al 2003).

Un Acontecimiento Adverso por medicamentos (AAM) es: *”Cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento” (Otero et al 2003).*

Finalmente se definen los Fallos en la Terapia (FT) como: *”Cualquier ausencia de respuesta terapéutica que podría estar asociada a una prescripción de dosis demasiado baja, al incumplimiento, a una reducción /discontinuación del tratamiento, a una interacción o a una monitorización insuficiente” (Hallas et al 1990b).*

A nivel internacional y nacional dentro de las organizaciones y grupos que estudian problemas derivados de la farmacoterapia en general, pero utilizando indicadores de proceso y no de resultado destaca: el National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), el Institute for Safe Medication Practices (ISMP), la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), la Delegación Española del ISMP, el Grupo de Prevención de Errores de Medicación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GEPHM), el Grupo de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña, etc.

Si analizamos más detalladamente todas las definiciones anteriormente expuestas nos daremos cuenta que los RNM aparecen en el paciente siempre produciendo daño y pueden ser evitables o no; mientras que los errores de medicación pueden producir daño o no y siempre serán prevenibles. La definición de AAM es más parecida a la de RNM ya que incluye que siempre producen daño y que pueden ser evitables o no. Como lo que observamos y queremos evitar es la aparición de resultados negativos en el paciente, lo lógico sería centrarse en indicadores de resultado y no de proceso, independientemente de que sea evidente que para prevenirlos haya que investigar y detectar la situación que ha dado lugar a su aparición. De todas maneras, esta terminología basada en indicadores de proceso ha sido muy aceptada, y hay muchos trabajos que han investigado en esta línea.

Hay estudios en los que se observa, de manera clara, la corriente en la que se centra el investigador, sin embargo, en otros esta postura no está tan definida y ocurre que se comparan y se mezclan incidentes de proceso y de resultado, ya que se considera que están interrelacionados entre sí, y que, en definitiva, representan una misma realidad. La posición de estos investigadores es que como lo que investigan son métodos para mejorar la salud y la calidad

de vida de los pacientes a través de un tratamiento farmacológico óptimo, tanto los incidentes de proceso como los de resultado deben ser evaluados conjuntamente.

Actualmente se ha puesto de manifiesto, por un lado la existencia de múltiples términos empleados en lo que refiere a la seguridad del paciente, y por otro, la urgente necesidad de unificar las definiciones. Así por ejemplo, en un trabajo reciente se comenta que para los acontecimientos adversos por medicamentos hay ocho definiciones distintas, para el concepto de RAM otras ocho, etc. Lo mismo ocurre con los RNM. Este problema hace difícil comparar los resultados de los estudios, y constituye una barrera crítica para desarrollar medidas adecuadas de prevención y para conocer la magnitud real del problema (Yu et al 2005).

2. MARCO TEÓRICO

Esta tesis, está orientada a medir los cambios producidos en la salud de los pacientes derivados de la farmacoterapia en general, utilizando indicadores de resultado; es decir, utilizando la definición de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). De todas maneras la gran mayoría de los artículos publicados hablan de problemas relacionados con los medicamentos y no de RNM, porque es el concepto con el que se ha trabajado hasta ahora. Resulta por tanto necesario explicar los cambios en lo que a terminología se refiere para aclarar al lector.

El concepto de problemas relacionados con los medicamentos, que hoy serían RNM se maneja desde 1975 (Dick and Winship), pero es en 1990 cuando se publica un artículo que lo define (Strand et al 1990). En este año un PRM es: *“Una experiencia indeseable del paciente que involucra a la farmacoterapia y que interfiere real o potencialmente con el resultado deseado en el paciente”*.

Además de la definición de PRM Strand y colaboradores en 1990 proponen ocho categorías para clasificarlos sin criterios de agrupación: indicación no tratada, selección de medicamento inadecuada, dosis subterapéuticas, el paciente no recibe el medicamento, sobredosificación, reacciones adversas a medicamentos, interacciones y empleo de medicamentos sin indicación.

La definición de 1990 fue criticada por el contenido en términos inespecíficos y la clasificación no ofreció resultados homogéneos en los estudios, por lo que en 1998 los mismos autores vuelven a presentar una definición parecida a la anterior (*cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que involucra o se sospecha que involucra un tratamiento farmacológico y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente*), y una clasificación que propone siete categorías en vez de ocho.

En 1998 un panel de expertos conscientes de las diferentes interpretaciones que habían surgido en torno a este concepto convocaron una reunión conocida como Consenso de Granada (Panel de Consenso ad hoc 1999). En esta reunión se genera una nueva definición de PRM (*problema de salud, vinculado con la farmacoterapia que interfiere o puede interferir con los resultados esperados de salud en ese paciente*), y se proponen seis categorías de PRM, agrupándolas en tres grandes grupos (necesidad, efectividad y seguridad). En este caso todavía surgieron diferentes interpretaciones, por lo que fue necesario un segundo consenso en el año 2002 para unificar criterios (Comité de Consenso 2002). En esta segunda reunión se define PRM como: *“Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”*, y utilizando de base la propuesta de Fernández-Llimós se modifican las 6 categorías propuestas en el primer consenso. Esta clasificación se expone en la Tabla 1.

Tabla 1 Clasificación adoptada en el año 2002 por el Segundo Consenso de Granada de Problemas Relacionados con Medicamentos.

Dimensión de NECESIDAD:
<p>PRM tipo 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.</p> <p>PRM tipo 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.</p>
Dimensión de EFECTIVIDAD:
<p>PRM tipo 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.</p> <p>PRM tipo 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación</p>
Dimensión de SEGURIDAD:
<p>PRM tipo 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.</p> <p>RNM tipo 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.</p>

La tabla 1 ha de interpretarse además entendiéndose que un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente, un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados, un medicamento es inseguro cuando produce o empeora un problema de salud, y un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

Actualmente se ha constituido un FORO por iniciativa del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en el año 2004. Forman parte de FORO, el Ministerio de Sanidad y Consumo, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, las Sociedades Científicas de Atención Primaria (SEFAP), de Farmacia Comunitaria (SEFAC), y de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Fundación Pharmaceutical Care España, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada y la Real Academia Nacional de Farmacia. Este FORO tiene como objetivo consensuar todos los términos relacionados con la Atención Farmacéutica, entre ellos el concepto de problemas relacionados con los medicamentos, para difundir un único mensaje que facilite la implantación de este nuevo servicio que cada vez es más demandado por las instituciones nacionales e internacionales.

FORO define los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), como *aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)*. Los PRM son ahora elementos de proceso (entendiendo por tal todo lo que acontece antes del resultado), que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM.

En este contexto FORO define resultados negativos asociados a la medicación (RNM), como *los resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos*.

FORO propone la elaboración de un listado de PRM, no exhaustivo ni excluyente, es decir, incluyendo un apartado correspondiente a la categoría de “otros”, y con la posibilidad de identificar la coexistencia de varios PRM en una misma situación, como posible causa de un resultado negativo de la medicación. Estos PRM lo son siempre que el farmacéutico que los identifica considere que pueden dar lugar o han dado lugar a RNM.

Se propone el siguiente listado de PRM:

- ⊙ Administración errónea del medicamento

- ⊙ Características personales

- ⊙ Conservación inadecuada
- ⊙ Contraindicación
- ⊙ Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- ⊙ Duplicidad
- ⊙ Errores en la dispensación
- ⊙ Errores en la prescripción,
- ⊙ Incumplimiento
- ⊙ Interacciones
- ⊙ Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- ⊙ Probabilidad de efectos adversos
- ⊙ Problema de salud insuficientemente tratado
- ⊙ Otros

En todo caso, para el análisis de los PRM, cualquiera que sea la clasificación o el listado que se utilice, el farmacéutico debe recordar que los efectos que estos problemas provocan se relacionarán con la NECESIDAD, la EFECTIVIDAD y la SEGURIDAD del medicamento (Foro de Atención Farmacéutica 2006).

Por lo tanto hoy en día la clasificación por categorías de PRM del segundo consenso de Granada sería otra, y los números asignados a cada PRM (1,2,3,4,5,6) se convertirían en problemas de salud no tratados, efectos de medicamentos innecesario, ineffectividad no cuantitativa, ineffectividad cuantitativa, inseguridad no cuantitativa e inseguridad cuantitativa respectivamente, tal y como se refleja en el tercer consenso de Granada (Grupo de investigación en Atención Farmacéutica de Granada et al 2007). En esta tesis se ha considerado adecuado para que esté lo más actualizada posible utilizar el concepto de RNM y la clasificación adoptada en este tercer consenso que se describe a continuación:

NECESIDAD:

Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita.

Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

EFFECTIVIDAD:

Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

SEGURIDAD:

Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Una vez aclarado el concepto de RNM, sus categorías y la perspectiva sobre la cual se va a orientar esta tesis, hay que pasar a exponer en líneas generales qué impacto tienen los RNM sobre la morbilidad, sobre la mortalidad y sobre los servicios sanitarios. Un poco más adelante se pasará a analizar en profundidad qué se conoce sobre los RNM como causa de ingreso hospitalario y qué es lo que falta por saber.

3. MORBILIDAD Y COSTE ASOCIADO A LOS RNM

Las diferentes definiciones y metodologías encontradas en los estudios sobre RNM dificultan en gran medida extraer conclusiones claras, pero en líneas generales se estima que los RNM suponen un problema importante para la salud pública porque son frecuentes, tienen consecuencias graves, su tendencia es creciente, tienen un gran impacto sanitario, económico, social e incluso mediático y además muchos de ellos son evitables (Aranaz 2006).

El coste debido a la mala utilización de los medicamentos en términos de morbilidad y mortalidad es muy elevado (Martin et al 2002b). En el año 1995 se estimó que el coste anual de los RNM en los EEUU ascendía a 76.600 millones de dólares (Johnson and Bootman 1995). Más recientemente en el año 2001, se actualizó este dato y se estimó que en ese año, el coste anual de los RNM en el mismo medio había ascendido a 177.400 millones de dólares, siendo el 68% del coste total atribuible a los ingresos por este problema (Ernst and Grizzle 2001). En ese mismo artículo se comenta que en el 2001, se registrarían 218.113 muertes por RNM. El coste asociado a las enfermedades cardiovasculares en EEUU anualmente es de 199.500 millones de dólares ligeramente superior al coste anual de los RNM (Etminan et al 2004). Con estas cifras se tiene una idea del impacto y la magnitud del problema.

Los pacientes que experimentan un RNM en el hospital tienen una media de estancia de 1,2 a 3,8 días más que los que no lo experimentan, originando un coste adicional al hospital de 2284 a 5640 dólares por RNM /paciente. En función del ámbito del estudio el coste asociado a los RNM es diferente. Según una revisión reciente sobre el tema se estima que el coste por RNM en los pacientes hospitalizados está entre 2284 y 3093 dólares; el coste de cada visita a urgencias por un RNM es de 329 a 422 dólares, y el coste de cada ingreso por RNM está entre 3066 y 7062 dólares (Rodríguez et al 2003, Baena 2004). Con estos datos se puede afirmar que los RNM originan una morbilidad y un coste elevado al hospital y a la población en general, calculándose que cada persona se gastaría anualmente una media de 200 euros para pagar el coste asociado a los RNM (Ernst and Grizzle 2001).

4. ÁMBITOS DE ESTUDIO

El ámbito de estudio de los RNM es muy variado pero en general se puede decir que las investigaciones por RNM son más frecuentes a nivel hospitalario que a nivel ambulatorio.

En un artículo publicado en el New England Journal of Medicine se ha calculado que un 25 % de los *pacientes ambulatorios* tenían un RNM (Gandhi et al 2003). Se ha encontrado una publicación en la que la incidencia del problema era mucho menor, pero en este caso el método de detección no incluía el contacto directo con el paciente, por lo que sus resultados podrían estar infraestimando el problema (Gurwitz et al 2003). En otro trabajo realizado en Francia sobre la incidencia de RAM graves, se estimó que en los 60.000 ambulatorios Franceses se encontrarían 123.000 casos al año, y que un 80% de los mismos terminarían en ingreso hospitalario (Lacoste et al 2001). En un estudio realizado en EE.UU sobre 2985 pacientes, que evaluó el impacto de un programa de atención farmacéutica en pacientes ambulatorios que visitaban una oficina de farmacia, se demuestra que un 84% de los pacientes incluidos en el programa de seguimiento farmacoterapéutico experimentaron al menos un RNM durante el período del estudio. La categoría de necesidad fue la que más RNM produjo seguida de

la de efectividad. Los RNM más frecuentes fueron los problemas de salud no tratados, fundamentalmente por la falta de tratamiento para profilaxis de eventos cardiovasculares, y las infectividades relacionadas con la dosis. Los medicamentos implicados en este estudio en los problemas de efectividad fueron los suplementos de calcio, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), insulina, warfarina y betabloqueantes, mientras que en los problemas de seguridad aparece el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (aines), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IECA, y estatinas (Strand et al 2004).

Sobre la cuantificación de la magnitud del problema a nivel ambulatorio no se han encontrado muchos estudios. El escenario en el que principalmente se han estudiado los RNM incluye a la población que acude a los hospitales. Dentro de este ámbito tanto a nivel internacional como nacional se han realizado estudios sobre el porcentaje de *visitas por medicamentos a Urgencias* (Prince et al 1992, Smith et al 1997, Aparasu 1998, Raschetti et al 1999, Tafreshi et al 1999, Otero et al 2000, Tuneu et al 2000, Hohl et al 2001, Hafner et al 2002, Patel and Zed 2002, Bednall et al 2003, Heininger et al 2003, Baena 2004, Budnitz et al 2005, Trifiro et al 2005, Crespi et al 2006, Juntti et al 2006, Queneau et al 2007).

En una revisión del año 2002 (Patel and Zed) que incluía 8 estudios retrospectivos y 4 estudios prospectivos se estima que el 28 % de las visitas a las urgencias son por RNM, los grupos terapéuticos principalmente implicados en este ámbito son los antiinflamatorios, antiepilépticos, antidiabéticos, fármacos del sistema respiratorio, hormonas, sistema nervioso central, y los del aparato cardiovascular. Según un estudio realizado en España (Baena et al 2005b) en el año 2001 en 2304 pacientes se considera que el 33 % de las visitas a urgencias son por RNM, y que un 75 % de las mismas son evitables. Al clasificar las visitas según su gravedad encuentra que un 79 % de los RNM fueron leves, 14 % moderados, 7 % graves y el 0,77 % fueron éxitos. La dimensión de efectividad fue la principal responsable de las visitas por RNM y más concretamente los problemas de ineffectividad relacionados con la dosis.

También se han encontrado estudios sobre la incidencia de RNM *en pacientes durante el ingreso en los hospitales* (Classen et al 1997, Lazarou et al 1998, Leape et al 1999, Van den Bemt et al 2000, Gorgas et al 2003, Ramesh et al 2003, Blix et al 2004, Silva et al 2004, Vitkil et al 2006, Krähenbühl-Melcher et al 2007). Los grupos terapéuticos implicados en este ámbito son: los betabloqueantes, IECA, nitratos y los fármacos del sistema nervioso central. Aproximadamente un 32 % de los RNM hospitalarios tienen origen en la prescripción, un 18 % se relacionan con la dispensación de medicamentos, un 17 % tienen lugar durante su administración y el porcentaje restante incluye problemas con origen en el paciente, con su seguimiento, con su preparación o con el diagnóstico (Classen 2003). La mortalidad de los pacientes hospitalizados con problemas derivados de la farmacoterapia es mayor aumentando desde un 1 % hasta un 4 %. Su estancia media aumenta de 5 a 8 días y el exceso de coste por problema detectado asciende a 2013 dólares (Classen et al 1997). Se ha encontrado un

estudio en el que un 18 % de los pacientes que mueren en un departamento de medicina interna lo hacen por RNM (Ebbesen et al 2001).

En España se han encontrado varios estudios que calculan la incidencia de RNM en pacientes hospitalizados (Castillo et al 2000, Farré et al 2000, Carmona et al 2001, Climente and Jiménez 2001a, Gonzalez et al 2002, Izco et al 2002, Gorgas et al 2003, Silva et al 2004). La prevalencia a nivel nacional varía mucho de unos autores a otros, encontrándose valores que van desde el 2 al 73 %. Esta variabilidad de resultados es debida a las características del hospital, al número de farmacéuticos, al modelo de atención farmacéutica implementado, a la metodología empleada para la documentación, así como, al número de pacientes por farmacéutico (Gorgas et al 2003). En estos trabajos se encuentra una media que oscila entre 0,73-1,51 RNM/paciente hospitalizado.

En cuanto a las dimensiones y a los tipos de RNM detectados en el ámbito hospitalario se encuentra que los problemas de efectividad, seguidos de los de seguridad, fundamentalmente relacionados con la dosis, son los más frecuentes especialmente cuando el estudio se realiza en unidades de urgencias o de corta estancia o cuando el método empleado para la detección de RNM no incluye la entrevista clínica y/o al farmacéutico; sin embargo, cuando el farmacéutico está en la planta más integrado en el equipo asistencial, y se utiliza la entrevista o el contacto directo con el paciente se ha visto que la dimensión de necesidad es la más frecuente. Además las dimensiones de RNM que se detectan en una unidad también pueden cambiar dependiendo de la patología y del tipo de pacientes que atienden, es decir del ámbito del estudio. Los principales grupos implicados en estos RNM son los antiinfecciosos y los del aparato digestivo, seguido de los medicamentos para la terapia del aparato cardiovascular y los antiinflamatorios (Carmona et al 2001, Climente and Jiménez 2001a, Izco et al 2002, Gorgas et al 2003). En un estudio realizado en el servicio de cirugía de un hospital comarcal, se refiere además que un 59,3% de los RNM encontrados eran evitables (Silva 2004).

Uno de los estudios más importantes realizados en España sobre RNM en pacientes hospitalizados es el estudio ENEAS (Aranaz 2006) . Este trabajo revisó de manera retrospectiva 5.755 historias clínicas con el objeto de calcular la incidencia de efectos adversos que se producen durante la hospitalización. Esta investigación ha encontrado que la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados fue del 8,4 %. Más del 50,0 % de los efectos adversos encontrados durante la hospitalización fueron debidos a problemas relacionados con los medicamentos

5. CUESTIONES RELEVANTES SOBRE LOS RNM COMO CAUSA DE INGRESO HOSPITALARIO

Una vez realizadas estas reflexiones sobre el impacto general del problema y tras mostrar algunos datos sobre su conocimiento a nivel ambulatorio, en las urgencias y durante la estancia hospitalaria, se describirá en profundidad qué es lo que se sabe sobre los RNM que contribuyen a ingresos hospitalarios. Esta tesis se ha centrado en este ámbito. Durante el resto de la introducción se responderá detalladamente a las siguientes preguntas:

1. ¿Son frecuentes?
2. ¿Son graves?
3. ¿Son evitables?
4. ¿Originan un coste importante al hospital?
5. ¿Qué medicamentos están implicados?
6. ¿Qué tipos de RNM originan más ingresos?
7. ¿Cuáles son los factores asociados a su aparición?
8. ¿Se han desarrollado intervenciones efectivas evitar los RNM?

5.1. ¿Son frecuentes?

Ya que los RNM como causa de ingreso son los más graves, han sido muchas las investigaciones que se han centrado en este problema. Sin embargo, la falta de una definición y una metodología consensuada para medirlo, hace que los resultados sean muy variados encontrándose prevalencias que van desde el 0,45 al 46 % (McKenney and Harrison 1976, Bergman and Wiholm 1981, Hallas et al 1990a, Hallas et al 1990b, Bero et al 1991, Hallas et al 1991, Hallas et al 1992a, Hallas et al 1992b, Einarson 1993, Courtman and Stallings 1995, Martínez et al 1996, Cunningham et al 1997, Mannesse et al 1997, Smith et al 1997, Easton et al 1998, Lazarou et al 1998, Güemes et al 1999, Baena et al 2001a, Climente et al 2001b, Chan et al 2001, Schneeweiss et al 2001, Alonso et al 2002, Beijer and Blaey 2002, Marco et al 2002, Martin et al 2002a, Onder et al 2002, Schneeweiss et al 2002, Winterstein et al 2002, Bhalla et al 2003, Howard et al 2003, Koh et al 2003, Runciman et al 2003, Bertulyte and Gulvinovic 2004, Easton et al 2004, Oh et al 2004, Calderón et al 2005, Trifiro et al 2005, Cubero et al 2006, Somers et al 2006, Van der Hooff et al 2006, Zagarzadeh et al 2007).

Se han encontrado 7 revisiones sobre el tema (Einarson 1993, Hallas 1996, Lazarou et al 1998, Alonso et al 2002, Beijer and Blaey 2002, Winterstein et al 2002, Runciman et al 2003). En España destaca la revisión realizada por Alonso en el año 2002 sobre 22 estudios en la

que se encontró una media metaanalítica del 7,2 % y una mediana del 4,2 % (IC: 2,5 a 11,0) de ingresos por RNM. Este autor demostró que existía una gran dispersión en cuanto a los resultados sobre la prevalencia de ingresos por medicamentos. Un 30 % de los estudios incluidos en su trabajo demostraban que el 3 % de los ingresos eran por RNM, mientras que en otro 30 % encontró prevalencias superiores al 10 %. Cuando estudió los posibles factores que podían influir en las diferentes prevalencias encontradas, observó un incremento de la mediana al 7,9 % (IC: 2,7 a 15,6) en 12 estudios que utilizaron un criterio amplio de incidentes, un 10,4 % (4,7-15,6) en 12 estudios que utilizaron métodos de detección intensivos y este valor aumentó todavía hasta el 14 % al combinarse estudios con un método de detección intensivo y un criterio amplio de registro de incidentes.

La influencia de la definición escogida, el diseño y las herramientas de identificación utilizadas sobre la prevalencia de ingresos por RNM también ha sido observada en la bibliografía consultada para esta tesis.

Mientras las prevalencias más bajas son para los estudios que manejaban el concepto de RAM y que tenían un diseño retrospectivo (Aparasu 1998, Alcalde et al 2001, McDonnell and Jacobs 2002), las más altas corresponden a los trabajos que cuantificaron todos los problemas derivados de la farmacoterapia en general, no sólo RAM, sino también incumplimiento, fallos en la terapia, medicamentos innecesarios, aquellos con diseño transversal o prospectivo, y que utilizaron además de la revisión de historias o la notificación voluntaria, el contacto directo con el paciente mediante el empleo de cuestionarios (McKenney and Harrison 1976, Hallas et al 1992b, Courtman and Stallings 1995, Cunningham et al 1997, Climente et al 2001b, Chan et al 2001, Malhotra et al 2001, Doucet et al 2002, Martin et al 2002a, Bhalla et al 2003, Franceschi et al 2004, Calderón et al 2005, Cubero et al 2006).

Otras herramientas utilizadas en la identificación los RNM como causa de ingreso han sido la información obtenida mediante los diagnósticos al alta (se revisan las historias clínicas al alta de los pacientes que presentan como diagnósticos códigos secundarios asociados a efectos adversos a medicamentos según la Clasificación Internacional de Enfermedades), la revisión de historias clínicas y otros informes clínicos así como los registros de enfermería y la notificación voluntaria.

La edad de la población estudiada podría ser otro factor que afectase a la prevalencia encontrada en los estudios. Mientras que en niños la prevalencia de ingresos por RNM está alrededor del 4 % (Martínez et al 1996, Easton et al 1998, Easton et al 2004), en adultos y personas de mayor edad se han encontrado prevalencias cercanas al 30 % (Courtman and Stallings 1995, Chan et al 2001).

El ámbito en el que se ha estudiado el problema es muy variado. Mientras que en algunos trabajos se ha estudiado los ingresos por RNM en todo el hospital (McKenney and Harrison 1976, Güemes et al 1999, McDonnell and Jacobs 2002, Pirmohaed et al 2004, Stoker et al 2006), otros se han centrado en unidades médicas concretas principalmente ingresos en urgencias, geriatría y medicina interna, ya que se piensa que es en estas unidades donde el problema puede tener mayor relevancia (Nelson and Talbert 1996, Otero et al 1999a, Alcalde et al 2001, Malhotra et al 2001, Doucet et al 2002, Mjörðan et al 2002, Bhalla et al 2003, Franceschi et al 2004).

Los criterios utilizados para la detección del problema también son muy variados. Para verificar la existencia o no de RNM mientras que algunos trabajos se han basado en las opiniones de un panel de expertos, en otros se han desarrollado algunos algoritmos. Entre ellos destaca el *algoritmo de Robertson* (1996) que identifica y da pautas sobre la intervención que se debería realizar al identificar un RNM, y el de *Karch-Lasagna* que ha sufrido diferentes modificaciones (Karch and Lasagna 1977). Entre las más utilizadas destaca la realizada por *Naranjo* (Naranjo et al 1981), que ha sido utilizada ampliamente para medir la causalidad de las RAM y la de *Hallas* (Hallas et al 1990b) utilizada para medir RAM y los fallos en la terapia. En España algunos de los estudios que han investigado el problema han utilizado el algoritmo desarrollado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) que es una modificación del algoritmo de Karch-Lasagna (Ministerio de Sanidad y Consumo 1994). El inconveniente que presentan la mayoría de los algoritmos anteriores es que están diseñados de manera específica para identificar RAM y no todos los RNM. Para solucionar este problema algunos de los investigadores que han estudiado la prevalencia de ingresos por RNM y no sólo por RAM han utilizado el algoritmo desarrollado en el Consenso de Granada (Fernández et al 1999) que permite la identificación y clasificación de los RNM y que recientemente ha sido actualizado (Fernández et al 2004).

Además de la definición utilizada, el diseño, la población, el ámbito, las herramientas y los criterios de identificación utilizados, otro factor que también está afectando a la disparidad de resultados es el número de categorías de probabilidad incluídas. Las diferentes categorías en las que se puede clasificar la probabilidad de los ingresos por RNM se dividen en: a) definitiva, b) probable, c) posible, d) condicional o e) no valorable. Generalmente los estudios que incluyen las dos primeras categorías son los que obtienen prevalencias más bajas, y los que incluyen la tercera y la cuarta tendrán las prevalencias más altas. La mayoría de los estudios distinguen entre definitivas, probables y posibles.

Un último aspecto que no ha sido muy estudiado y que también puede influir es la inclusión, en la prevalencia final, los RNM que son causa principal del ingreso y los que indirectamente están contribuyendo al mismo. En los estudios que incluyen los de causa

principal y secundaria lógicamente encontraron mayores prevalencias frente a los que solamente tuvieron en cuenta los de causa principal. Para evaluar si el RNM ha sido la causa principal del ingreso hospitalario o si ha contribuido de manera secundaria no se ha encontrado ningún algoritmo específico diseñado y aunque este aspecto ha sido contemplado en alguno de los estudios revisados (Hallas et al 1990b, Climente et al 2001b, Cubero et al 2006, Otero et al 2006), la mayoría de ellos definen lo que se entiende como RNM de causa principal o contribuyente del ingreso, pero no han utilizado ninguna herramienta concreta para esta clasificación sino que se basan en las conclusiones obtenidas tras la discusión de cada caso.

5.2. ¿Son graves?

Cuando se conoce más o menos la magnitud de un problema, es necesario evaluar si es grave o no para valorar de manera global la situación. La gravedad de los RNM varía en función del ámbito del estudio aumentando a medida que nos acercamos al ámbito hospitalario, en el que la mayoría de los RNM encontrados son graves (Lazarou et al 1998). Mientras que en las puertas de urgencias fundamentalmente se encuentran RNM de carácter leve (Baena 2004), la categoría de gravedad principalmente asignada por los estudios de RNM que originan ingreso hospitalario es la de moderada o grave. Se estima que entre un 25 y un 99 % de los ingresos por RNM son considerados moderados o graves (Wu et al 1996, Manesse et al 1997, Otero et al 1999a, Doucet et al 2002, McDonnell and Jacobs 2002, Schnweeiss et al 2002, Bhalla et al 2003, Calderón et al 2005, Cubero et al 2006, Juntti et al 2006, Otero et al 2006). Este intervalo es mucho más estrecho en los estudios que investigaron los ingresos por RNM en unidades de geriatría y en unidades de medicina interna en los que entre un 80 y un 99 % de los ingresos por este problema fueron considerados moderados o graves (Doucet et al 2002, Bhalla et al 2003).

Con esto se podría deducir que la gravedad de los RNM aumentaría con la edad. La mayoría de los trabajos para clasificar esta característica de los RNM utiliza la clasificación de gravedad de reacciones adversas de la OMS. En España se utiliza la clasificación del Sistema Español de Farmacovigilancia (Madurga et al 1998) y la escala desarrollada por Schneider (Schneider et al 1995). En la revisión realizada por Einarson sobre 49 estudios europeos que investigó los ingresos por RAM y por incumplimiento se expone que un 3,7 % de los ingresos por este problema terminaron en éxitus. En España en el trabajo realizado por Alcalde se comprueba que un 2,3% de los ingresos por RAM en una unidad de geriatría resultaron ser mortales. Se trata por tanto de un problema de una gran magnitud y que puede tener consecuencias graves.

5.3. ¿Son evitables?

La evitabilidad de los ingresos por RNM ha sido ampliamente estudiada y son muchos los trabajos que se han referido a este aspecto. Afortunadamente, a pesar de la magnitud del problema y de sus consecuencias, se ha calculado que más de la mitad de los ingresos por RNM podían haber sido evitados. En una revisión extranjera de 15 estudios sobre este problema entre 1966 y 1999 que evaluaba la evitabilidad de ingresos por RNM se concluyó que la mediana de ingresos por RNM prevenibles se situaba entorno al 59 % (IC-95%; 50-73%). En otra revisión sistemática más reciente hecha sobre 17 estudios que evaluaban la evitabilidad de ingresos por RNM se ha calculado que un 31 % de estos ingresos evitables eran originados por problemas relacionados con la prescripción, un 33 % con el incumplimiento y un 22 % con la falta de seguimiento de los pacientes (Howard et al 2007). En España según la revisión realizada por Alonso (2002) se encontró que la evitabilidad valorada en 7 estudios osciló entre un 32 y un 80 %, con una mediana del 58,9 % (IC; 47-67%). En ambas revisiones se comenta una importante variabilidad en cuanto a este resultado en los estudios revisados, por lo que se puede concluir que la evitabilidad de los RNM no está todavía del todo clara, aunque todo apunta a ser muy alta. Entre los posibles factores que podrían estar influenciando este hecho destaca fundamentalmente el método empleado para valorar este aspecto. Algunos autores han utilizado criterios arbitrarios en sus estudios para cuantificar el problema (Nelson and Talbert 1996), Schumock diseñó una lista de criterios para identificar la evitabilidad de las reacciones adversas que ha sido ampliamente utilizada (Schumock and Thornton 1992). Posteriormente esta lista ha sido adaptada para evaluar la evitabilidad de los RNM (Baena et al 2002). Hay algún otro autor que critica este método por encontrarlo no muy fiable en comparación con el juicio de un experto (Olivier et al 2002).

De cualquier manera los resultados todavía son variados y es difícil extraer conclusiones. En España se ha encontrado dos trabajos que se centran en la evitabilidad de los RNM (Otero et al 1999a, Otero et al 2006), uno de ellos orientado a la evitabilidad de los RNM en pacientes que visitan urgencias y otro más orientado a la evitabilidad de los RNM que originan ingresos hospitalarios. En este segundo trabajo se buscan posibles factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos encontrándose que las personas con edad mayor de 65 años, que se automediquen, y que consuman medicamentos de estrecho margen terapéutico, tienen más riesgo de ingresar por un RNM evitable.

En el año 2002 se ha elaborado una lista de 52 indicadores de morbilidad prevenible relacionada con medicamentos (PDRM) que posteriormente han sido validados en diferentes entornos y países (Morris and Cantrill 2003, Morris 2004). El empleo de estos PDRM es de elevado interés porque sirven para cuantificar el riesgo en un proceso determinado (Fernández et al 2005), con lo que si una persona presenta un riesgo elevado

de presentar un RNM prevenible además de detectar un posible problema, estaríamos actuando sobre su prevención, que en definitiva es el objetivo final; prevenir todos los RNM que sean evitables.

Es de interés dentro de este tema el estudio realizado por Dago et al en el año 2007, en el que se ha elaborado una lista de 43 indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos elaborada mediante el método Delphi con un panel de expertos integrado por médicos y farmacéuticos (Dago et al 2007).

5.4. ¿Originan un coste importante al hospital?

Son todavía pocos los estudios que han evaluado el coste de los ingresos por RNM (More et al 1995, Lagnaoui et al 2000, Climente et al 2001b, Alonso et al 2002, Baena MI 2004). En la revisión realizada por Alonso sobre 6 de los 22 estudios incluidos que evaluaron este aspecto se concluye que los ingresos motivados por medicamentos consumen una parte no desdeñable de los presupuestos destinados a la sanidad en los países desarrollados (Alonso et al 2002). A modo de ejemplo en esta tesis se expone el caso de un estudio realizado en Francia en 62 unidades médicas de 33 hospitales Franceses en el que sólo las RAM motivarían 134.000 ingresos anualmente y supondrían el 1,2 % del presupuesto total hospitalario (Detournay et al 2000). En otro trabajo también realizado en Francia el coste anual de los ingresos por RNM para el hospital ascendería a 3.850.149 euros (valores de 1997) (Lagnaoui et al 2000).

En un estudio realizado en España (Otero et al 1999b), el coste total anual estimado para un hospital universitario que comprende toda la población de Salamanca (356.752 habitantes) por ingresos por RNM es de 167 millones de pesetas (1 millón de euros), siendo 134 millones de los mismos generados por RNM evitables (valores de 1996). En el estudio realizado por Climente en el Hospital Universitario Dr Peset (550 camas), se estima que el impacto económico anual de 2300 estancias es de 361.000 euros de los cuales el 35% corresponden a los ingresos cuya causa directa ha sido un RNM (Climente et al 2001b).

Recientemente se ha realizado una actualización sobre el impacto económico total anual en el año 2000 sobre los RNM y se calcula que el coste medio de cada ingreso por RNM en los EE.UU es de 12.646 dólares (Ernst 2001).

En el estudio realizado por Baena (2004) el coste medio por RNM ingresado, incluyendo costes directos e indirectos, fue de 2871,2 euros, muy superior al coste medio de un RNM atendido en urgencias sin ingreso (74,38 euros). Con estos datos se observa variabilidad en cuanto a los resultados, y un escaso número de estudios que evalúan el problema.

5.5. ¿Qué Medicamentos están implicados?

Los grupos terapéuticos principalmente implicados en los ingresos por RNM también varían en función del ámbito en el que se realizó el estudio. Cuando la investigación tuvo lugar en una unidad de geriatría se ve que los grupos farmacológicos implicados son los AINES y los Psicótrpos, mientras que si se realizan en unidades pediátricas se incluyen a los antineoplásicos, antibióticos, antiasmáticos y antiepilécticos. Por el contrario en las unidades de medicina general, urgencias o medicina interna aparecen medicamentos para la terapia del aparato cardiovascular como los digitálicos, diuréticos así como otros antihipertensivos y los anticoagulantes orales.

Llama la atención que la digoxina, a pesar de haber sido utilizada durante tanto tiempo, aparece en muchos de los estudios como el principal responsable de los ingresos por RNM. En los trabajos que investigaron ingresos por incumplimiento o fallos en la terapia se ha encontrado que los fármacos responsables en este caso son los del sistema respiratorio, los diuréticos y los antiepilécticos. Este resultado es lógico si se tiene en cuenta que una discontinuación brusca o un incumplimiento de los mismos tiene una probabilidad alta de originar una descompensación de la enfermedad de base del paciente y terminar en ingreso. En la tabla 2 se muestran los resultados encontrados en las revisiones que han evaluado este aspecto.

HALLAS et al 1992	EINARSON 1993	ALONSO et al 2002	RUNCIMAN et al 2003
AINES	Digitálicos	Digitálicos	Anticoagulantes
Cardiovascular	Diuréticos	Antihipertensivos	AINES
Psicótrpos	Antibióticos	AINES	Opioides
Antidiabéticos	Psicótrpos	Antidiabéticos	Antineoplásicos
Corticoides	AINES	Diuréticos	Antihipertensivos
Antibióticos	Anticoagulantes	Anticoagulantes	Antibióticos

Tabla 2. Medicamentos principalmente implicados en los ingresos por RNM.

5.6. ¿Qué tipos de RNM originan más ingresos?

Hasta el año 1990 no hay bibliografía que haya estudiado la prevalencia de ingresos por RNM según sus categorías y a partir de ese año los que lo han hecho no ofrecen resultados homogéneos. La evolución que ha sufrido esta clasificación dificulta en gran medida la

comparación de resultados. Por otra parte dentro de los que se han centrado en desarrollar este tema, la mayoría utilizaron las 8 categorías de PRM propuestas por Strand et al (1990). Todavía son pocos los trabajos que han usado la clasificación de las categorías de PRM propuestas en el Consenso de Granada (Comité de consenso 2002) y menos todavía los que han usado el tercer consenso.

En algún trabajo se indica que la dimensión de RNM que más ingresos origina es la de necesidad (Smith et al 1997, Baena et al 2001a, Climente et al 2001b). Otros atribuyen la mayor proporción de los ingresos por RNM a la dimensión de efectividad (Calderón et al 2005, Cubero et al 2006), y aquellos que se realizaron en unidades de geriatría indican que la dimensión que más ingresos causó fue la de seguridad (Cunningham et al 1997, Chan et al 2001). En España hay un trabajo que divide los ingresos por RNM en efectos adversos y fracasos terapéuticos, y encuentra que la proporción de ingresos por efectos adversos y fracasos terapéuticos fundamentalmente relacionados con la dosis es prácticamente igual (Martin et al 2002a).

Con respecto a los tipos de RNM que originaron ingresos también resulta difícil comparar resultados por las mismas razones que se han comentado anteriormente. La mayoría de los trabajos proponen que los problemas de salud que son consecuencia de no usar un medicamento necesario se encuentran en primer o en segundo lugar entre los tipos de RNM que más ingresos originan (Smith et al 1997, Climente et al 2001b, Baena 2004). Algún otro trabajo encuentra que los problemas de salud como consecuencia de recibir una cantidad insuficiente de medicamento son los que más ingresos originan (Cubero et al 2006), y finalmente se ha encontrado un artículo que atribuye a los problemas de salud originados por ineffectividades no cuantitativas el mayor número de ingresos (Calderón et al 2005).

Hay mucha variabilidad en cuanto a los resultados de las dimensiones y tipos de RNM que originan ingreso en el hospital. Estas diferencias pueden ser debidas fundamentalmente al ámbito y al tipo de pacientes en los que se realizó el estudio.

5.7. ¿Cuáles son los factores asociados a su aparición?

Solamente con un conocimiento exhaustivo de los factores que pueden influir en la aparición de los RNM y más en profundidad conociendo sus causas, es decir los PRM que la originan, se llegará a evitar en parte el problema. En la mayor parte de los estudios esto ha constituido un objetivo secundario y muchas veces el método o el tamaño muestral no ha permitido llegar a grandes conclusiones. Continuamente se observa en la literatura científica muchas discrepancias respecto a este tema. Entre los factores de riesgo más nombrados como causa de ingreso por RNM destaca: la edad, la polifarmacia, el cumplimiento y el sexo femenino (Hallas et al 1992b, Einarson 1993, Nelson and Talbert 1996, Mannesse et al 1997, Climente et al 2001b, Chan et al 2001, Schnweeiss et al 2002, Runciman et al 2003, Baena 2004, Franceschi et al 2004, Burgess et al 2005).

Con menos frecuencia otros autores indican que el consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico, el número de prescriptores, el nivel socioeconómico, la pluripatología, la automedicación, usar especialidades complejas, el estado cognitivo o el estado nutricional también podrían ser factores de riesgo asociados a los ingresos por RNM (Malhotra et al 2001, Caamaño et al 2005, Otero et al 2006). Debido a la heterogeneidad de los resultados, resultaría interesante hacer un análisis detallado sobre lo que han puesto en evidencia los diferentes estudios.

Cuando no se alcanza el objetivo terapéutico o cuando el tratamiento prescrito produce un nuevo problema de salud asociado al uso o fallo en el uso de un medicamento hay un RNM. Debido a la complejidad de la cadena de uso del medicamento, el número de factores que pueden estar influyendo en la aparición del RNM es elevado y muy variado. A grandes rasgos se puede decir que el origen de los RNM puede estar en la prescripción, en el propio medicamento, en el paciente o en el sistema. (Figura 1).

EL ORIGEN DE LOS RNM PUEDE ESTAR EN:

1. LA PRESCRIPCIÓN

Prescripción innecesaria
Prescripción inapropiada
Prescripción menor
Prescripción excesiva

3. EL MEDICAMENTO

Interacciones medicamentosas
Medicamentos de estrecho margen terapéutico (MEMT)
Especialidades complejas (EFC)

4. OTROS

Dispensación inapropiada
Distribución inapropiada
Monitorización inapropiada

2. EL PACIENTE

- Factores modificables dependientes de su conducta: Incumplimiento, grado de conocimiento, automedicación con medicamentos, plantas, tabaco, alcohol.
- Factores no modificables dependientes de sus características: Factores fisiológicos (sexo, edad, embarazo, lactancia), nivel socioeconómico, nivel cultural, factores genéticos, patológicos, el uso concomitante de fármacos, el número de prescriptores).

Figura 1. Factores asociados a la aparición de RNM

5.7.1. La prescripción

Realizar una prescripción de calidad es un proceso complejo y requiere la adecuación de los diversos factores que modulan la selección y el uso de los medicamentos. Se consigue una prescripción racional cuando el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada durante el período de tiempo apropiado y al menor coste posible (Baos 1999). Los médicos bajo su criterio deciden qué fármaco usar o no y cómo usarlo en un determinado paciente, y todo esto se realiza muchas veces en un espacio breve de tiempo y/o con escasos medios para conseguir una prescripción médica de calidad.

Hay factores que regulan de manera negativa la calidad de este proceso como la falta de tiempo, falta de formación, falta de recursos, presión de la administración, cansancio, despistes, etc. Su presencia por tanto puede originar la aparición de efectos no deseados en el paciente, que en ocasiones tendrán consecuencias graves para su salud, originando un RNM. Las consecuencias de este problema se han puesto en evidencia en muchos estudios a nivel ambulatorio y hospitalario (Howard et al 2003, Otero et al 2006).

El porcentaje de población general que consume fármacos de baja utilidad terapéutica (UTB) se encuentra entre el 13 y el 18 % (Nogal et al 2006). Los fármacos de UTB se clasifican en: a) UTB 1: principios activos cuya eficacia no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados

(Ej: antiartrósicos tópicos) y b) UTB 2: relación riesgo beneficio claramente desfavorable (Ej: antihemorroidales locales con corticoesteroides).

En algunos casos la prescripción inapropiada ha sido utilizada como un indicador de utilidad de riesgo de ingresar por RNM (Oscanoa et al 2005). Se estima que el 52 % de la población ambulatoria toma algún fármaco no indicado, no recomendado o con baja utilidad terapéutica, estando este consumo asociado con más frecuencia a aquellos que más patologías tienen y a los que están en residencias de ancianos (Blasco et al 2005). Se piensa que entre un 5 y un 12 % de los ingresos por RNM podría tener origen en una prescripción inapropiada (McGavock 2004, Oscanoa et al 2005).

En España se ha realizado un estudio que calculó la prevalencia de ingresos por RNM evitables y se encontró que un 44 % de los mismos tenía origen en la prescripción (Otero et al 2006). De estos un 16 % fue por la falta de profilaxis de gastropatía con AINE; un 16 % por la selección inapropiada de los medicamentos para la patología subyacente o por no estar indicado para el diagnóstico a tratar; otro 12 % por la utilización de dosis elevadas para la situación del paciente, fundamentalmente por digoxina, antibióticos y anticoagulantes orales, y un 6,5 % por la prescripción con interacciones medicamentosas, principalmente acenocumarol, digoxina y fármacos del sistema nervioso central.

Estos datos apuntarían a que el origen de los RNM podría estar entre otras cosas en la prescripción. Las causas que pueden originar este problema son la prescripción de medicamentos innecesarios, diagnósticos imprecisos o equivocados, la falta de formación en farmacología, y la imposibilidad de conocer de manera detallada todo el arsenal terapéutico (McGavock 2004). De esta manera a modo de resumen se puede definir que un *RNM con origen en la prescripción* sería todo resultado clínico negativo consecuencia de:

1. No prescribir un medicamento indicado.
2. Prescribir un medicamento no indicado para el diagnóstico.
3. Prescribir un fármaco
 - a. que puede interaccionar con medicamentos que toma el paciente estando contraindicada su prescripción (incluye duplicidades).
 - b. que puede estar contraindicado con la patología subyacente del paciente.
 - c. que puede producir RAM conocidas para su situación fisiológica o que ya han sido manifestadas con fármacos similares.
 - d. que es de baja utilidad terapéutica.

4. que el prescriptor retire de manera brusca un fármaco que requiere retirada gradual.
5. Prescribir una dosis o duración excesiva.
6. Prescribir una dosis o duración menor.
7. Otros

5.7.2. El paciente

A. FACTORES MODIFICABLES DEPENDIENTES DE SU CONDUCTA

El eje principal de la cadena del medicamento es el paciente. Esto no lo debe poner en duda ningún profesional sanitario por muy experto que sea. Erróneamente a veces se ha pensado que una vez que el paciente sale de la consulta, el proceso asistencial ha finalizado. Sin embargo, la realidad es otra, y conseguir el objetivo terapéutico muchas veces no va a depender de que se haya prescrito el medicamento correcto, ni del prescriptor, sino que el éxito definitivo va a estar influenciado por el comportamiento que la persona tenga ante su tratamiento y ante su enfermedad. Es muy conocido que los pacientes reaccionan de manera muy distinta ante la enfermedad o ante los medicamentos. Si una persona es reactiva a un tratamiento, no admite sus problemas de salud y no participa en ellos ni el mejor médico, con el mejor fármaco, podrá conseguir un resultado medianamente aceptable ni a corto ni a largo plazo.

Se podría decir que un *RNM tiene origen en el paciente* cuando aparece un resultado clínico negativo consecuencia de:

1. Su comportamiento por:

a. Automedicarse con medicamentos EFP o de prescripción o plantas medicinales que interfieren con:

- i. Su estado fisiológico.
- ii. Sus patologías de base.
- iii. Otros medicamentos que toma (incluye duplicidades).
- iv. Su genética.
- v. Su sistema inmunológico.

- b. Falta de adherencia por
 - i. Nivel socioeconómico.
 - ii. Nivel educativo.
 - iii. Olvido.
 - c. Falta de comunicación con el médico (no acudir al médico ante la aparición de un problema de salud, no comunicar al médico problemas de salud nuevos, etc...).
 - d. Tener hábitos no saludables que interfieran con su tratamiento.
2. Sus características individuales por:
- a. El Estado fisiológico presente.
 - b. La presencia de otras patologías no conocidas.
 - c. Alteraciones genéticas no conocidas.
 - d. Reacciones de hipersensibilidad no conocidas.

Este comportamiento inapropiado del paciente ante una enfermedad o ante un tratamiento a veces es voluntario (automedicación, falta de adherencia, hábitos nocivos) y otras no (desconocimiento, dificultad en la comprensión), y puede llevar a la aparición de resultados clínicos negativos. De cualquier manera se sabe que la conducta inadecuada es modificable en muchos de los casos y hay bastante literatura sobre como los profesionales sanitarios deberían actuar para conseguir una participación activa de los pacientes ante su enfermedad y ante sus tratamientos farmacológicos. A continuación se describirá más detalladamente qué es lo que se sabe sobre la influencia de estos factores que tienen un origen en la conducta del paciente y que pueden dar lugar a la aparición de RNM y de ingreso hospitalario por este problema.

1. AUTOMEDICACIÓN

La automedicación se ha definido de forma clásica como el consumo de medicamentos, hierbas y remedios caseros por propia iniciativa o por consejo de otra persona sin consultar con el médico. Por un lado la posibilidad de autocuidado y automedicación de las enfermedades más comunes, constituye una forma de desahogo para el sistema sanitario. Si no es necesario consultar a los médicos para todos los males que nos ocurren, éstos podrán dedicar mayor tiempo al estudio, tratamiento y prevención de las enfermedades más graves que requieren la intervención médica cualificada (Baos 2000).

Actualmente existe en el mercado un gran arsenal terapéutico para el tratamiento de procesos banales que no requieren consulta médica ni receta. Estos medicamentos se caracterizan por presentar un margen de seguridad amplio y es raro que una sobredosificación con los mismos pueda tener consecuencias graves. Sin embargo, como todo medicamento tiene sus contraindicaciones y sus efectos adversos, por lo que un uso irresponsable, también podría llevar a la aparición de efectos no deseados.

Es muy conocido por los sanitarios las complicaciones derivadas de algunos de estos medicamentos de venta libre considerados como “seguros”. La nefritis intersticial y la hemorragia digestiva producida por AINES son sólo algunos de estos ejemplos. Es necesario por tanto informar a la población que estos medicamentos no están exentos de riesgo y educar de manera continuada en un uso responsable de los mismos.

Según distintos estudios realizados en Europa y EE.UU, se estima que entre un 50 y un 90 % de las enfermedades son inicialmente tratadas con automedicación (Centro Andaluz de Información de Medicamentos 1996). Estudios realizados en España sitúan la prevalencia de la automedicación alrededor de un 40-75 % encontrándose incluso que el 40 % de los casos los medicamentos son de prescripción (Centro Andaluz de Información de Medicamentos 1996).

El grupo farmacológico de prescripción más solicitado en las farmacias e incluso en las consultas para automedicación es el de los antibióticos. Las consecuencias de un uso irresponsable de los mismos, para la salud y para la sociedad en general son evidentes, especialmente en nuestro país. Es de señalar que España es ampliamente reconocida en la comunidad científica como uno de los países con mayores tasas de resistencia, sobre todo en patógenos de origen comunitario (Baos 2000).

Algunos autores han señalado la relación existente entre la aparición de RNM y la automedicación (Otero et al 1999a, Tafreshi et al 1999, Medina et al 2000, Climente et al 2001b, Baena et al 2005a, Otero et al 2006). Otero lo señala como un factor de riesgo importante para ingresar por RNM evitable, indicando que las personas que se automedican presentan un riesgo de hasta 15 veces superior de ingresar por un RNM que además sería evitable.

En España en los estudios de ingresos por RNM se ha encontrado un intervalo que va del 4 al 9 % de ingresos por automedicación (Climente et al 2001b, Otero et al 2006). Según otro estudio realizado en España (Baena et al 2005a) se encuentra que la automedicación está asociada a la dimensión de necesidad y más concretamente y por orden de frecuencia a los efectos de medicamentos innecesarios, ineffectividades cuantitativas e ineffectividades no cuantitativas respectivamente. Los efectos por medicamentos innecesarios corresponderían

a los producidos por fármacos de automedicación, y las inefectividades cuantitativas e inefectividades no cuantitativas, a los producidos por aquellos fármacos de automedicación que han interactuado con otros medicamentos disminuyendo su efectividad, ya sea de manera cuantitativa o no cuantitativa. Resulta necesario aclarar que a veces la automedicación no origina RNM, por ejemplo porque se use un medicamento necesario y no prescrito por el médico que no produce ni afecta a ningún otro problema de salud.

Por definición la automedicación no sólo es con medicamentos, sino que también se debe considerar a *las plantas medicinales* y a los remedios caseros como otros de los factores asociados a este problema. En España, al igual que en otros países se ha producido un importante crecimiento de este mercado de plantas medicinales tal como lo corroboran algunos datos de la población española. Existe la percepción de que los productos “naturales” son más inocuos, en lo referente a efectos secundarios por su supuesto carácter «natural», que los principios activos utilizados por la medicina tradicional. Esta percepción se basa en la tradición de su uso en lugar de en estudios sistemáticos para evaluar su seguridad, en general inexistentes, al menos de momento. Sin estos estudios, sólo aquellos riesgos evidentes, muy frecuentes y de ocurrencia inmediata pueden ser detectados (Serrano et al 2003). Poco a poco se va conociendo más y se va corroborando que las plantas no son inocuas, que presentan efectos adversos e interacciones que en algunas ocasiones pueden tener importancia clínica. Entre los efectos adversos que pueden ser producidos por las plantas destaca el riesgo de hepatotoxicidad, en algunos de estos productos naturales, cuando se usan de manera crónica y sin un seguimiento por un profesional capacitado. Ejemplos de este caso se encuentra en plantas como la equinácea el tusílag, y la valeriana (Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos 2006). Otro ejemplo representativo es la interacción entre el hipérico, que es un potente inductor del metabolismo hepático del CYP3A4 y probablemente también de la glicoproteína P. Se han publicado varios casos de interacción de esta planta con antidepresivos, digoxina, anticoagulantes orales e inmunosupresores. Estos datos son sólo un ejemplo de la falsa inocuidad de estas plantas y de la necesidad de promover un uso seguro y responsable de los mismos.

Según una encuesta realizada en el Hospital Puerta del Hierro entre 189 pacientes ingresados, el 22 % reconoció tomar habitualmente alguna sustancia a base de plantas con finalidad terapéutica (López et al 2002). El creciente consumo de estos productos y la incertidumbre acerca de sus efectos farmacológicos e interacciones hace imprescindible un cambio de mentalidad y su consideración en los estudios como posibles factores de riesgo de aparición de RNM.

Se ha encontrado un trabajo que evaluó de manera específica la relación entre los RNM y el consumo de plantas medicinales. En este artículo se encuentra que un 1 % de las visitas a urgencias por RNM fueron motivadas por el consumo de estos preparados, si bien es cierto

que en ningún caso tuvo consecuencias graves. Sin embargo el porcentaje de visitas a urgencias por RNM en este trabajo cuando se unen plantas medicinales, suplementos vitamínicos, y terapias no convencionales, la proporción de RNM aumenta considerablemente y en este caso sí que se contemplaron RNM graves (Trifiro et al 2005). Son necesarios más estudios que evalúen el impacto de estos preparados y la aparición de RNM.

El comportamiento inadecuado del paciente no sólo incluye la automedicación. Un segundo factor que puede dar lugar a RNM con origen en el paciente es la falta de adherencia.

2. FALTA DE ADHERENCIA

La OMS define el cumplimiento o adherencia terapéutica como: *“la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas”*, pero quizá la ya clásica definición de Haynes y Sackett (Haynes 1979) sea más completa al definirlo como: *“la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de su estilo de vida coinciden con las indicaciones dadas por su médico”*; siendo por tanto el incumplimiento el grado en que no se realizan estas indicaciones (Orueta 2005). Teniendo en cuenta esta definición el incumplimiento puede originar tres RNM distintos (problemas de salud no tratados, inefectividades cuantitativas e inseguridades cuantitativas).

Se sabe que un 25 % de los pacientes no cumple bien su tratamiento. La falta de adherencia se ha considerado por tanto como una barrera crítica para conseguir el éxito de la farmacoterapia. En un metanálisis reciente sobre 21 estudios que evaluaron este problema se concluyó que una alta adherencia al tratamiento está asociada a una menor mortalidad (Simpson et al 2006).

Muchos trabajos han considerado el incumplimiento como un factor de riesgo asociado a la probabilidad de ingresar por RNM (Hallas et al 1992b, Nelson and Talbert 1996, Martin et al 2002a, McDonnell and Jacobs 2002, Howard et al 2003, Franceschi et al 2004). En la revisión de Einarson (Einarson 1993) sobre 11 de los 36 estudios incluidos se indica que el 23 % de los ingresos por RAM fueron motivados por incumplimiento. Se ha encontrado que la prevalencia de ingresos por incumplimiento oscila entre el 6 % y el 7 % (Climente et al 2001b, Malhotra et al 2001).

En España se han realizado muchos estudios que cuantifican el problema y que han buscado sus factores desencadenantes, sin embargo todavía no existe una definición ni una metodología estandarizada de los procedimientos de medida, y son pocos los estudios que han evaluado no sólo las consecuencias del incumplimiento sino también los resultados de las actuaciones de educación sanitaria abordadas (Rigueira 2001).

Muchos de los trabajos que encontraron asociación entre el cumplimiento y la probabilidad de ingresar por RNM utilizaron diseños transversales. Probablemente para poder establecer con certeza esta relación haría falta otro tipo de diseños más adecuados como el de casos y controles. Además la dificultad de asociar el incumplimiento a la aparición de RNM está afectada por el hecho de que no es un atributo independiente del paciente, sino que está asociado a cada medicamento. Lo que sí está claro es que, si observamos el comportamiento de la variable cumplimiento por dimensiones, se ve que está asociado fundamentalmente a la dimensión de necesidad y más concretamente a los problemas de salud no tratados con medicamentos (Baena et al 2005a).

3. GRADO DE CONOCIMIENTO

El grado de conocimiento como factor asociado a la aparición de RNM ha sido poco estudiado y no se ha encontrado ningún trabajo que indique que esta variable esté asociada a una mayor probabilidad de ingreso por RNM. Más que como factor asociado se ha utilizado el grado de conocimiento como un método indirecto aceptable para cuantificar el grado de adherencia a la farmacoterapia.

Actualmente no existe evidencia de que esta variable esté asociada a la aparición de RNM, probablemente por el escaso número de estudios específicos que se han ocupado de buscar factores asociados a este problema. Además igual que ocurre con el cumplimiento, el grado de conocimiento en sí no es un atributo del paciente sino que depende de cada medicamento, por lo que es difícil cuantificar la relación conocimiento y RNM.

Hay algún estudio que encontró un menor grado de conocimiento de la medicación en los casos con resultados negativos de necesidad, básicamente a los problemas de salud no tratados (Baena et al 2005a). Mientras que otros trabajos que observaron el comportamiento de esta variable encontraron que un 60 % de los pacientes con RNM presentaban un alto conocimiento (Tuneu et al 2000).

A pesar de no encontrar evidencia que asocie esta variable como posible factor de riesgo a la aparición de RNM, es necesario incluirla en los estudios, y diseñar mejores métodos que discriminen bien el grado de conocimiento que el paciente tiene sobre su farmacoterapia para confirmar la no relación entre el grado de conocimiento y la aparición de RNM.

4. CONSUMO DE ALCOHOL Y FUMAR

El consumo de Alcohol y el hábito de fumar son otros de los factores que pueden afectar a la cinética de ciertos medicamentos, y por tanto modificar sus concentraciones plasmáticas afectando a su efectividad y seguridad, pudiendo originar un RNM.

En cuanto al alcohol se sabe que puede interactuar con algunos fármacos. La interacción más frecuente y mejor estudiada de todas es la que se produce al ingerir alcohol mientras que se están tomando fármacos con actividad depresora del sistema nervioso central. Un ejemplo representativo de esto es la interacción farmacocinética con origen en la absorción entre el etanol y la mayoría de las benzodiazepinas. Sin embargo todavía son pocos los fármacos que han sido estudiados en uso concomitante con etanol. Es preciso distinguir entre un consumo crónico que suele producir una disminución de su efecto terapéutico y un consumo puntual que produce un aumento de la vida media de los fármacos.

Se ha encontrado algún trabajo específico que asocia el consumo de alcohol diario a un mayor riesgo de sufrir posibles RNM (Simoni and Strickler 2004) o de ingresar por RNM (Onder et al 2002) en este último caso encontrando diferencias significativas. No obstante hacen falta más estudios que confirmen este dato. Otro trabajo observa una mayor probabilidad de ingresar por RAM cuanto mayor es el consumo de alcohol, pero sin encontrar diferencias significativas (Caamaño et al 2005).

En cuanto al hábito de fumar se ha dicho que ciertos componentes del humo del tabaco pueden actuar como inductores de algunos fármacos y aunque normalmente esta interacción carece de relevancia clínica, sí que es cierto que en algunos casos se ha requerido un ajuste de la dosis (Hukkanen et al 2005). La mayoría de los autores indican que es difícil prever como se comportará este hábito durante el uso concomitante con fármacos, por lo que son necesarios más estudios que evalúen este aspecto, para predecir la influencia que esta variable tiene en la aparición de RNM. Se ha encontrado algún trabajo que evaluó el riesgo de ingresar por RNM teniendo en cuenta este hábito y no encontró diferente probabilidad de ingreso por RNM entre personas fumadoras y no fumadoras (Onder et al 2002, Caamaño et al 2005).

B. FACTORES NO MODIFICABLES DEPENDIENTES DE SUS CARACTERÍSTICAS

Son múltiples los factores dependientes de las características individuales del paciente que se han relacionado con la presencia de resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia. Estos factores a diferencia de los que han sido comentados en los párrafos anteriores no son modificables y entre ellos se encuentran factores fisiológicos, factores patológicos, factores genéticos y variables sociodemográficas como: el sexo, la edad, el nivel cultural y socioeconómico. Aunque no sean modificables resulta interesante observar su influencia sobre los RNM para poder dirigir medidas preventivas más intensas en ese grupo de población.

La edad junto con el sexo son dos variables fundamentales que toda investigación orientada a la búsqueda de factores asociados con un problema debería tener en cuenta. Son muchos los trabajos que han tenido en cuenta estos factores, sin embargo se ha encontrado algunas

discrepancias entre los autores sobre el comportamiento de estas dos variables y la posibilidad de ingreso por RNM.

1. SEXO

En ocasiones se ha señalado al sexo femenino como grupo de riesgo para ingresar por RNM (Hallas et al 1992b, Cunningham et al 1997, Aparasu 1998, Pouyanne et al 2000, Malhotra et al 2001, Martin et al 2002a, Onder et al 2002, Pirmohaed et al 2004). Las razones de esta especial vulnerabilidad en el sexo femenino de ingresar por RNM son desconocidas. En algún estudio se atribuye este resultado a una diferencia innata en cuanto a la percepción somática y visceral del dolor en las mujeres. Otros trabajos señalan al sexo masculino (Courtman and Stallings 1995) como grupo de riesgo de ingreso por RNM, y en otros no se encuentra asociación en ninguno de los dos casos (Raschetti et al 1999, Tuneu et al 2000, Caamaño et al 2005).

2. EDAD

Con relación a la edad, hay mucha bibliografía avalando el hecho de que este factor está asociado a una mayor probabilidad de ingreso por RNM (Hallas et al 1992b, Cunningham et al 1997, Otero et al 1999a, Pouyanne et al 2000, Schnweeiss et al 2002, Runciman et al 2003, Franceschi et al 2004, Pirmohaed et al 2004, Burgess et al 2005, Caamaño et al 2005, Otero et al 2006). Sin embargo, es cierto que la mayoría de los estudios que encontraron esta asociación fueron los que centraron su trabajo en el concepto de RAM o de cumplimiento y no de RNM.

Hay algún trabajo realizado en España sobre RNM que indica que la edad es un factor de riesgo de tener RNM (Tuneu et al 2000, Baena et al 2004). En otro estudio por el contrario no se demuestra asociación entre la edad y la probabilidad de ingreso por RNM (Martin et al 2002a).

Es interesante un artículo en el que se indica que el riesgo de tener RNM en las personas entre 65-75 años es el doble que el de las personas de menor edad y que este riesgo llega a ser cuatro veces mayor cuando la población estudiada supera los 75 años (Trifiro et al 2005). En contraposición con estos datos hay publicaciones que aseguran que la edad cronológica en sí no es un importante factor de riesgo sino que los cambios relacionados con la edad son consecuencia de la interacción de diversos factores, por ejemplo la morbilidad asociada al uso de la polifarmacia, el deterioro de la función renal, la disminución de peso, etc (Hoigné et al 1990, Raschetti et al 1999, Onder et al 2002).

3. EMBARAZO Y LACTANCIA

La utilización de medicamentos durante el embarazo y la lactancia es compleja y requiere del dominio de conocimientos y habilidades específicas sobre el tema. Existe consenso en la necesidad de minimizar la utilización de medicamentos durante el embarazo y la lactancia. Esto es debido a los posibles efectos teratógenos para el embrión o para el feto, y a las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas a las alteraciones fisiológicas que acompañan a este estado. No se ha encontrado ningún trabajo que estudiara el comportamiento de los RNM en este tipo de pacientes probablemente por el escaso número de medicamentos que se tiende a usar en este grupo.

Otros factores no modificables presentes en el paciente que pueden condicionar la aparición de RNM son el nivel socioeconómico, educativo, la genética y las patologías de base del paciente.

4. NIVEL SOCIOECONÓMICO

El nivel socioeconómico de una persona puede ser una variable interesante a estudiar dentro de los RNM. Aunque en España el acceso a la sanidad no está privatizado, puede ocurrir que algunos pacientes tengan problemas a la hora de asumir los gastos de su tratamiento por muy pequeños que estos sean. Es frecuente encontrarse en las farmacias con personas que preguntan el precio de los medicamentos, e incluso que finalmente decidan no llevarlos porque les resultan muy caros. El hecho de que una persona no reciba un tratamiento necesario, puede llevar a que aparezca un problema de salud y por tanto originar un RNM.

Son pocos los trabajos que han encontrado este factor como posible factor de riesgo de tener o de ingresar por RNM (Malhotra et al 2001, Martin et al 2002a). Estos trabajos señalan que a menor nivel socioeconómico mayor riesgo de ingresar por RNM. Se ha encontrado un estudio que asocia un mayor riesgo de ingresar por RNM en personas con estado nutricional pobre y se indica que esta consecuencia podría estar relacionada con un bajo nivel socioeconómico (Caamaño et al 2005). Sin embargo todavía son muy pocos los trabajos que han evaluado el comportamiento de esta variable y el riesgo de ingresar por RNM.

5. NIVEL EDUCATIVO

Parece lógico pensar que al igual que el nivel educativo de una persona está asociado a la aparición de algunas enfermedades también podría estar asociado a los RNM, que en definitiva también son problemas de salud. Algún trabajo ha demostrado una posible relación existente entre el nivel educativo y la aparición de RAM (Bergmann and Wiholm 1998, Manesse et al

2000). Una posible hipótesis sería que a menor nivel educativo mayor dificultad de comprensión del uso de medicamentos y por tanto mayor probabilidad de tener o de ingresar por RNM, sin embargo en otros este hecho no ha sido confirmado (Onder et al 2002). Se ha encontrado otro trabajo que evaluó la probabilidad de ingreso por RAM según el nivel educativo de la población estudiada y no encontró diferencias significativas (Caamaño et al 2005).

Algunas personas también pueden responder diferente a los fármacos por la especial forma de reaccionar del organismo, este es el caso de las reacciones alérgicas o inmunológicas y las reacciones idiosincráticas determinadas por la genética individual de cada persona.

6. ALERGIAS

Las reacciones alérgicas constituyen un grupo de reacciones adversas frecuentes y de importancia clínica. Pueden ser producidas por los fármacos o sus metabolitos o bien adquieren el carácter antigénico uniéndose a determinadas sustancias del organismo. En la mayoría de los casos se manifiestan en un porcentaje bajo de personas con una susceptibilidad individual, pero también hay medicamentos que son capaces de producir sensibilización en casi todas las personas que se exponen a ellos, por lo que en este caso la respuesta no depende tanto del paciente sino que es consecuencia del propio potencial alergénico del fármaco. Las manifestaciones clínicas en este tipo de reacciones son variadas y de distinta gravedad y van a depender del mecanismo inmunológico por el que se produzcan. Algunos de los ejemplos típicos de estos casos son las reacciones de hipersensibilidad producidas por penicilinas, las dermatitis de contacto, la hepatotoxicidad por ciertos medicamentos, etc.

No se ha encontrado en ningún trabajo que las reacciones alérgicas a fármacos sean un factor de riesgo de tener RNM, lo que sí se sabe es que normalmente aparecen en menor proporción que el resto de RNM, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio (Smith et al 1997, Baena 2004).

7. GENÉTICA

La influencia de la genética sobre la farmacocinética de los fármacos no se conoce por completo. Recientemente se ha visto que algunas personas han demostrado tener una mayor sensibilidad a sufrir ciertas reacciones adversas debido a alteraciones genéticas (Clark et al 2004). En algunos casos estas variaciones pueden dar lugar a respuestas exageradas y atípicas que son las respuestas idiosincráticas a los fármacos.

En este tipo de reacciones no existe relación entre la dosis administrada y la intensidad de la respuesta y están provocadas por la singular dotación enzimática de cada individuo. Un

ejemplo de estos casos sería el déficit de colinesterasa plasmática que presentan algunos individuos. Esta enzima se encarga de hidrolizar la succinilcolina, un bloqueante neuromuscular que se utiliza como coadyudante de la anestesia quirúrgica, la transmisión de esta anomalía suele ser hereditaria. Otro ejemplo típico es el de la hemólisis causada por algunos fármacos (nitrofurantoína, sulfamidas) en personas con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Luego las alteraciones genéticas de los fármacos modifican la respuesta que estos tienen en el paciente apareciendo reacciones adversas y por tanto RNM. Incluso parece que cuando en algunas enfermedades el paciente no responde al patrón de tratamiento convencional (Ej.: la persona no responde a terapia antihipertensiva a pesar de estar bien seleccionada), podría existir una alteración genética que explicara esa falta de respuesta al fármaco. De todas maneras comprobar la asociación entre la genética y los RNM es muy costosa lo que hace que a pesar una línea de investigación tan interesante, se evolucione en su conocimiento lentamente.

8. CONDICIONES PATOLÓGICAS

En ciertas condiciones patológicas la utilización de algunos fármacos puede conducir a la exacerbación de la patología de base o de enfermedades concomitantes. Se ha demostrado que la prevalencia de ingresos por interacciones fármaco/enfermedad es elevada (Oscanoa 2005), llegando a producir hasta un 13 % de los ingresos por este problema. Ejemplos típicos de esto es el empleo de fármacos betabloqueantes en pacientes con asma, el empleo de benzodiazepinas en pacientes con EPOC grave, el uso de vasoconstrictores en pacientes con hipertensión, etc. En estos casos el resultado de esta interacción fármaco/enfermedad es también un RNM. Se ha encontrado un trabajo en el que se asocia un mayor riesgo de ingresar por RNM en personas en las que hay una asociación fármaco/enfermedad contraindicada o que debe ser monitorizada (Doucet et al 2002).

En este apartado es interesante tener en cuenta que la presencia de enfermedades como la diabetes o la existencia de neoplasias se han identificado como factores de riesgo de ingreso por RNM (Malhotra et al 2001). Se sabe que estos pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido, y que habitualmente reciben muchos fármacos, en algunos casos de estrecho margen terapéutico, lo que explicaría el mayor riesgo de estos pacientes de presentar RNM.

Hay algún trabajo que señala a la comorbilidad como posible factor asociado a la aparición de RNM (Climente et al 2001b, Baena 2004), sin embargo al incluir esta variable en el análisis multivariado, esta asociación no fue comprobada. Algún otro trabajo indica que la comorbilidad no es factor de riesgo de ingresar por RNM y que este puede ser un factor de confusión dependiente del número de medicamentos que toma el paciente (Caamaño et al 2005).

Por otro lado existen ciertos estados patológicos como la insuficiencia renal e insuficiencia hepática en que las concentraciones plasmáticas del fármaco y por tanto sus efectos adversos pueden verse incrementados con consecuencias para el paciente. En estos casos para evitar la aparición de RNM es necesario evitar el empleo de ese medicamento o usarlo a dosis más bajas de las habituales. El hecho de que en algunos casos no se tenga en cuenta este aspecto o no se conozca la presencia previa de estas condiciones, hace que en algunos casos aparezca un RNM. Incluso hay algún trabajo que ha encontrado que la presencia de insuficiencia renal es un factor de riesgo de ingresar por RNM, y más concretamente por una reacción adversa al medicamento (Caamaño et al 2005).

9. NÚMERO DE MEDICAMENTOS

El número de medicamentos que utiliza el paciente está entre los factores asociados a los RNM más citados de la bibliografía (Courtman and Wiholm 1995, Nelson and Talbert 1996, Climente et al 2001b, Malhotra et al 2001, Mjörðan et al 2002, Onder et al 2002, Franceschi et al 2004, Caamaño 2005). En contra de este dato, se ha encontrado una publicación en la que el número de medicamentos que toma el paciente se comporta como factor protector para ingresar por RNM (Medina et al 2000). En otro artículo se comenta que la polifarmacia (usar 5 o más medicamentos) es un indicador de valor limitado a la hora de fijar el riesgo de ingresar por RNM y se señala que, por cada medicamento que se añade a un paciente aumenta en un 9 % el número de RNM y que esto ocurre desde que se prescribe el primer medicamento hasta el número once. Una de las conclusiones más interesantes de este trabajo es que el riesgo de tener RNM es igual en las personas con un medicamento prescrito, con cinco y con once, por lo que se debería monitorizar a todos y no sólo prestar atención a los que toman más de 5 medicamentos (Vitkil et al 2006).

Otro aspecto importante en este apartado es la interacción entre la edad de los pacientes y el número de medicamentos que consumen. La polifarmacia es una variable de especial relevancia en el paciente geriátrico. Esta polifarmacia incrementa las posibilidades de aparición de resultados negativos asociados con medicamentos, por lo que este es un aspecto que hay que seguir de cerca.

5.7.3. El medicamento.

A. INTERACCIONES

El origen de los RNM también puede estar en los medicamentos que toma. Es un problema conocido *las interacciones* que se pueden producir debido al uso concomitante de algunos medicamentos, especialmente la de aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico.

A veces las interacciones son beneficiosas y se aprovechan en clínica para obtener un beneficio terapéutico con el objeto de mejorar su efectividad. Sin embargo, hay otras interacciones que pueden ser perjudiciales para el paciente, bien porque aumentan los efectos adversos y el riesgo de toxicidad de alguno de los medicamentos que toma, o porque pueden disminuir la efectividad de alguno de sus tratamientos.

El manejo de las interacciones es complejo y en muchos casos el mecanismo por el que se producen todavía es desconocido. Algún autor opina que las probabilidades de interacciones entre medicamentos aumentan conforme lo hace el número de medicamentos que toma el paciente, siendo la probabilidad de interacción del 20 % para las personas que toman entre 1 y 5 medicamentos y del 80 % para las personas que toman 6 ó más (De Blas et al 2004). Teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados y que es esta población la más polimedificada, las interacciones se están convirtiendo en un problema prioritario para los profesionales sanitarios.

Las interacciones farmacocinéticas son complicadas debido a que están relacionadas con un cambio en el denominado proceso LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción), y conducen a alteraciones en la cantidad y tiempo de permanencia del fármaco en el lugar de acción. Las interacciones farmacodinámicas son más sencillas de analizar y se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes, o de sistemas fisiológicos diferentes. En general el uso concomitante de fármacos del mismo grupo terapéutico podría ocasionar interacciones farmacodinámicas. Este tipo de interacciones son predecibles y podrían evitarse si se conocieran las acciones farmacológicas de las sustancias que se prescriben.

Recientemente se está prestando también especial atención a las interacciones relacionadas con productos de fitoterapia y a las interacciones entre medicamentos y alimentos.

Algunos autores ya han manifestado la importancia de las interacciones en los RNM (Raschetti et al 1999, Martin et al 2002b, De Blas et al 2004). Se ha encontrado un estudio en España en el que las interacciones medicamentosas no contraindicadas suponen el 6,5% de los ingresos por RNM evitable fundamentalmente aquellas relacionadas con los anticoagulantes orales, la digoxina y los fármacos del sistema nervioso central (Otero 2006).

B. MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

Otro de los factores que aumentan el riesgo de que se produzcan interacciones de relevancia clínica es el rango terapéutico de los medicamentos prescritos. Hay medicamentos que

presentan un margen de seguridad amplio, y que difícilmente ocasionan sobredosificaciones graves si se usan de manera adecuada. Sin embargo existen medicamentos cuyo margen de seguridad es estrecho y una alteración de sus niveles puede ocasionar problemas para el paciente, estos son los llamados *Medicamentos de estrecho margen terapéutico (MEMT)*. Ejemplos de algunos de estos fármacos son los aminoglucósidos, la digoxina, los anticoagulantes orales, la teofilina, la fenitoína, el litio, etc. Se ha encontrado algún trabajo que sitúa al consumo de este grupo de medicamentos como un factor de riesgo de ingresar por RNM (Otero et al 1999a, Otero et al 2000, Bednall et al 2003). En un trabajo reciente (Otero et al 2006), se demuestra que un 22 % de los ingresos por RNM son producidos por MEMT.

Teniendo en cuenta estos datos podría ser interesante que se pusieran en marcha más trabajos de investigación que evalúen la prevalencia de interacciones en las que estén implicados estos medicamentos, y que por parte de los prescriptores se les prestara especial atención procurando monitorizar sus niveles plasmáticos de manera frecuente.

C. MEDICAMENTOS COMPLEJOS

Otro grupo de medicamentos calificado como grupo de riesgo son las recientemente denominados medicamentos complejos (MC), que se definen como: *“aquellas que requieren una preparación previa a su administración o bien el aprendizaje de una técnica para su uso”*. Se trata por lo tanto, de un grupo muy diverso, en el que se incluye desde un dispositivo para inhalación, hasta una suspensión extemporánea, pasando por un óvulo vaginal o un colirio (García de Bikuña 2004). Estas especialidades requieren unas habilidades y conocimientos previos específicos para su manejo adecuado, de otra manera un error en la administración de las mismas podría originar RNM. Un ejemplo de RNM asociado a estas especialidades son los problemas de salud por ineffectividades cuantitativas de un medicamento, originados por un manejo no adecuado de los dispositivos de inhalación empleados para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se ha encontrado algún trabajo que indica que este puede ser un factor de riesgo de ingresar por RNM (Malhotra et al 2001). Indudablemente la dificultad o la destreza que puede tener un paciente a la hora de administrarse un medicamento, influirá de manera relevante en el éxito o en el fracaso del tratamiento. En este apartado habría que incluir por tanto algunos de los RNM con origen en la administración causantes de una proporción nada despreciable de los ingresos por RNM evitable, alcanzando valores que llegan hasta el 30 % (Otero et al 2006).

Este problema que presentan algunos pacientes se ve a su vez influenciado por múltiples factores, pero lo que es cierto es que el empleo de MC en algunas personas puede llegar a tener consecuencias para su salud. En un trabajo reciente se ha evidenciado que el riesgo de

RNM es 4 veces mayor en personas que usan estos medicamentos, y tiene especial importancia en personas de edad avanzada e implica fundamentalmente, a los medicamentos que se emplean por vía inhalatoria (Dennebom et al 2005).

5.7.4. Otros factores

Otros factores que pueden dar lugar a la aparición de RNM pueden ser aquellos que influyen negativamente en la dispensación de medicamentos, en su distribución o en la monitorización del paciente o de su tratamiento.

A. DISPENSACIÓN

Una dispensación incorrecta puede originar que el paciente se administre un medicamento equivocado y que le ocasione un problema de salud. En este punto destaca el importante papel que tienen las oficinas de farmacia y los servicios de farmacia hospitalarios a la hora de evitar este tipo de RNM. Puede ocurrir que se dispense un medicamento no prescrito, de dosis superior o que no se dispense un tratamiento necesario para el paciente y que se genere un nuevo problema de salud. Al igual que ocurre con los RNM con origen en la prescripción entre muchas de las causas que pueden generarlos está la sobrecarga burocrática tanto de las oficinas de farmacia como de las de farmacias de hospital y la dificultad de comprensión de las recetas o de las órdenes médicas.

Se ha encontrado algún trabajo que indica que el porcentaje de RNM con origen en la dispensación se encuentra alrededor del 13 % del total de RNM detectados durante la hospitalización (Otero et al 2003).

B. DISTRIBUCIÓN

La distribución inadecuada de medicamentos constituye un serio problema para los pacientes y en algunos casos podría llevar a que el paciente no tenga un medicamento necesario y como consecuencia se agrave un problema de salud que estaba controlado cuando el paciente sí que lo recibía. A veces en las farmacias incluso en los hospitales no se tiene el tratamiento habitual del paciente. Este problema puede ser subsanable y otras no es tan fácil de solucionar. En algún caso los pacientes tardan en encontrar una farmacia que tenga su tratamiento y en algún otro no se encuentra el medicamento necesario. Esto puede derivar en que el paciente decida suspender el tratamiento y esperar a que su medicamento esté de nuevo en la farmacia, en lugar de volver al médico para que le sustituya el tratamiento. Aunque este problema no es frecuente podría derivar en la suspensión brusca de algunos medicamentos que requieren retirada gradual, como es el caso de los antidepresivos, betabloqueantes y que

esto ocasiona problemas de salud e incluso produzca el ingreso del paciente. Ejemplos recientes de este tema han sido el desabastecimiento prolongado de ciertas especialidades que contenían teofilina y amitriptilina. En estos dos casos una disminución brusca de los niveles plasmáticos de fármacos podría tener consecuencias para algunos pacientes.

C. MONITORIZACIÓN

El último factor a comentar que puede originar RNM y no por ello el menos importante tiene que ver con todos los resultados negativos derivados de la farmacoterapia que tienen origen en una monitorización inadecuada del paciente o de su tratamiento. Se estima que un 25 % de los ingresos por RNM evitable tienen origen en este problema, fundamentalmente por la falta de determinaciones de niveles plasmáticos de medicamentos como la digoxina y anticoagulantes (Otero et al 2006).

Es importante por tanto que se desarrollen procedimientos normalizados de seguimiento de tratamientos tanto en pacientes crónicos como agudos en todos los niveles asistenciales, así como mejorar la comunicación entre los profesionales sanitarios y se aumente el número de profesionales que realicen seguimiento farmacoterapéutico.

5.8. ¿Se han desarrollado intervenciones efectivas para evitar los RNM?

Hay bastante bibliografía sobre posibles intervenciones encaminadas a disminuir la morbilidad y mortalidad de los problemas relacionados con los medicamentos tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario (Rangel et al 2005). Sin embargo, la calidad de todos estos trabajos ha sido cuestionada y parece que hacen falta investigaciones con más rigor metodológico en cuanto al diseño y a la medición de los resultados obtenidos para que se puedan extraer conclusiones de peso. La mayoría de ellos se han centrado en evaluar intervenciones para mejorar la prescripción y la adherencia a los tratamientos (Hanlon and Artz 2001, Rangel et al 2005).

Algunos de estos trabajos han evaluado el impacto de las actividades realizadas por los farmacéuticos para minimizar la morbilidad asociada a los RNM (Strand et al 2004, Beney et al 2006). Este tipo de actividades se engloban en lo que hoy se conoce como Atención Farmacéutica. Este concepto se define como la provisión responsable de farmacoterapia con el propósito de obtener resultados definidos que mejoren la calidad de vida de los pacientes (Heppler and Strand 1999). Otros trabajos han evaluado el impacto de intervenciones realizadas por profesionales sanitarios no farmacéuticos para disminuir la morbilidad asociada a los RNM principalmente llevados a cabo por enfermeras y por médicos de medicina general (Avorn et al 1992, Olivarius et al 2001).

En una revisión sistemática reciente de 38 estudios sobre intervenciones llevadas a cabo en atención primaria para reducir la aparición de RNM, así como los ingresos por este problema se demuestra que solamente se encontraron intervenciones efectivas cuando éstas fueron llevadas a cabo por profesionales farmacéuticos que se encargaban de revisar la medicación (OR = 0,64; IC; 0,43-0,96), sin embargo al restringir el análisis a los ensayos controlados aleatorios se perdió esta significación estadística (Royal et al 2006).

De manera específica entre las medidas propuestas para prevenir la morbilidad asociada a los RNM, destaca el reemplazo de las recetas médicas y las órdenes médicas escritas por las computarizadas, mejoras en la comunicación entre los diferentes niveles asistenciales de primaria y secundaria, el desarrollo de protocolos y campañas para concienciar a los sanitarios y a los pacientes sobre la magnitud del problema, así como una mayor participación del farmacéutico en las unidades clínicas del hospital, en atención primaria y en la oficina de farmacia.

Sin embargo todas estas medidas resultan demasiado caras al sistema nacional de salud máxime si todavía no está demostrada del todo su eficacia. Debido a la todavía escasa producción de artículos en España sobre los ingresos por RNM, a la variabilidad de resultados encontrados en la bibliografía sobre la morbilidad asociada a los ingresos por RNM y al escaso conocimiento sobre los factores asociados a su aparición, esta tesis se va a centrar en el estudio de los resultados negativos derivados de la farmacoterapia como causa de ingreso hospitalario.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La hipótesis de esta investigación es que los ingresos por resultados negativos asociados con medicamentos en la Unidad de Alta Resolución Hospitalaria del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla son frecuentes, graves y que muchos pueden ser evitables. Se piensa que variables relacionadas con el comportamiento del paciente, con sus características individuales y con su farmacoterapia habitual, podrían ser posibles factores de riesgo a la hora de ingresar por este problema. Si se confirma esta hipótesis se mejorará el conocimiento real de los resultados negativos asociados con medicamentos en nuestro medio, y se avanzará en el desarrollo de estrategias adecuadas para su prevención.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

1. Calcular la prevalencia de resultados negativos asociados con medicamentos como causa de ingreso en la unidad de alta resolución del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.
2. Describir los resultados negativos asociados con medicamentos por tipos y dimensiones.
3. Clasificar y cuantificar los resultados negativos asociados con medicamentos según su gravedad.

SECUNDARIOS

1. Conocer los medicamentos implicados en estos ingresos
2. Calcular la prevalencia de resultados negativos asociados con medicamentos evitables
3. Buscar posibles factores asociados a la aparición de resultados negativos asociados con medicamentos que motivaron ingresos hospitalarios.
4. Calcular la prevalencia de ingresos motivados por incumplimiento.
5. Calcular la prevalencia de ingresos motivados por reacciones adversas.
6. Describir y calcular la prevalencia de causas relacionadas con la aparición de ingresos por resultados negativos asociados con medicamentos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo observacional transversal con componente analítico.

2. ÁMBITO TEMPORAL

El período de estudio fue del 1 de julio de 2004, a 30 de Septiembre de 2004 (tres meses).

3. ÁMBITO ESPACIAL

Se realizó en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, en la Unidad de Alta Resolución Hospitalaria (UARH). Este es un hospital de nivel terciario. La unidad elegida se comporta: a) como una unidad de corta estancia, b) como una unidad de asistencia rápida a los pacientes que tienen un tiempo “ventana” de tratamiento (accidente cerebrovascular, síndrome isquémico coronario agudo, isquemia arterial aguda, etc), o cuyo pronóstico depende en gran medida de una asistencia precoz (pancreatitis aguda, neumonías, fiebre en pacientes neutropénicos.) y c) como una unidad intermedia que ofrece continuidad asistencial entre Urgencias y las Unidades de Hospitalización, en aquellos pacientes graves, inestables, o que requieran monitorización y vigilancia semintensiva mediante control continuo de constantes hemodinámicas, y monitores periféricos con registro central en el control de enfermería. Es una unidad de enfermería que sirve como punto de encuentro de diferentes servicios médicos, para realizar una asistencia multidisciplinaria y coordinada.

Existe un convenio entre algunos servicios del hospital como cardiología, digestivo, respiratorio, psiquiatría y neurología en los que los especialistas se han ofrecido a colaborar con la UARH con el objeto de mejorar la calidad asistencial. De esta manera la UARH se comporta como una unidad especializada y multidisciplinaria. Ofrece una continuidad asistencial al paciente, ya que durante toda la semana hay dos turnos en los que existen dos médicos responsables para los 19 pacientes que están ingresados.

La UARH consta de 19 camas y la media de ingresos diarios durante el año 2004 fue de 6 pacientes/día. La estancia media de los pacientes que atiende es de 72 horas, pero puede ocurrir que por la situación clínica del enfermo este período de tiempo pueda verse aumentado o reducido. Durante el año 2004 la UARH registró 2172 ingresos, durante el período de estudio de esta tesis (1 de julio de 2004 a 30 de Septiembre de 2004), se atendió un total de 550 ingresos.

La mayor parte de los pacientes que ingresan en la UARH proceden del Servicio de Urgencias, algunos pacientes, aunque en menor número proceden de las consultas de los servicios que colaboran con la UARH. Un porcentaje elevado de pacientes es dado de alta, y otro porcentaje más reducido pueden ser trasladados al servicio de planta que le corresponda o a la unidad de hospitalización domiciliaria.

La Unidad tiene protocolizados y asiste mayoritariamente los siguientes grupos de enfermedades: con el Servicio de Cardiología (Síndrome isquémico coronario agudo), con el servicio de Digestivo (Pancreatitis aguda, Hemorragia digestiva, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn), con el Servicio de Neumología (EPOC, Neumonía comunitaria), con el Servicio de Neurología (Accidente Cerebrovascular Agudo), con el Servicio de Urología (Pielonefritis Aguda, Prostatitis), con el Servicio de Cirugía Cardiovascular (Isquemia Arterial Aguda), con el Servicio de Psiquiatría (Psicosis tóxicas, Intoxicaciones agudas graves, Intentos autolíticos, Síndromes de privación) y con el Servicio de Hematología (Fiebre en pacientes neutropénicos, Atención al paciente hemofílico). Ver tabla 3.

Tabla 3. Número de ingresos por servicios durante todo el año 2004 en la UARH.

Sevicio	Personas	%
Cardiología	822	37,8
Digestivo	313	14,4
Respiratorio	432	20,0
Neurología	280	12,9
Psiquiatría	65	3,0
Hematología	105	4,8
Urología	46	2,1
Otros	109	5,0

4. POBLACIÓN ESTUDIADA

El **criterio de inclusión** para la población objeto de estudio fue que ingresaran en la UARH del hospital universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

Los **criterios de exclusión** fueron: a) Todos los pacientes cuyo motivo de ingreso en la

unidad fueron intoxicaciones medicamentosas agudas voluntarias, ya que aunque es una situación relacionada con los fármacos, no depende en sí del proceso de utilización de los mismos, b) Pacientes que ingresaron 2 o más veces en la unidad. En este caso se incluyó al paciente una sola vez es decir, el primer ingreso y c) Pacientes que su situación clínica o mental impidiera la recogida de información necesaria para evaluar el caso y que no existiera un colaborador capaz de responder la entrevista.

Analizando las prevalencias obtenidas en la literatura especializada se estimó que la prevalencia estaría alrededor de un 12 %. Esto permitió el **cálculo del tamaño muestral** necesario para estimar esa prevalencia con un riesgo $\alpha = 0.05$ y un error de ± 5 %. Utilizando la fórmula (1) se calculó un tamaño muestral de 163 personas. Como se preveía un porcentaje de posibles pérdidas del 3%, el tamaño muestral definitivo quedó en 168 personas.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 p(1-p)}{i^2} \quad (1)$$

La media de ingresos en la unidad es de 6 cada día. Como el tiempo disponible para la entrevista sólo permitía entrevistar a 5, si ingresaban menos de cinco pacientes se entrevistaba a todos. Si ingresaban más de 5, se seleccionaban aleatoriamente a cinco del total de pacientes ingresados. En una bolsa se introducían tantas bolas como pacientes ingresados del día anterior. Se elaboraba una lista en la que se ordenaba a los pacientes según el número de box en el que ingresaban. A cada uno de ellos se le asignaba un número del 1 al n (n = número total de pacientes ingresados en el día anterior). A continuación se entrevistaba a las 5 primeras bolas extraídas. Siempre se extraían la totalidad de las bolas por si algún paciente era excluido, y entonces se entrevistaba a la siguiente bola extraída y así sucesivamente. De esta manera se eligieron un total de 168 pacientes de los 550 que ingresaron durante el período del estudio.

5. FUENTES DE INFORMACIÓN

Por un lado se procedió a la entrevista de todos los pacientes incluidos en el estudio. La información procedente de esta entrevista se utilizó para la posterior identificación de RNM. Por otro lado, para completar los datos obtenidos, mediante el cuestionario se registró información del paciente procedente de su historia clínica, de registros de enfermería, de pruebas analíticas y de las sesiones clínicas.

El cuestionario. Se utilizó un cuestionario diseñado y validado para la detección de RNM en urgencias (Baena et al 2001). En este cuestionario se registran variables sociodemográficas del paciente, información relativa al ingreso (manifestaciones clínicas, duración, diagnóstico y otros antecedentes de interés), información relativa a su farmacoterapia habitual, y a la existencia de determinados hábitos que pudieran interferir en su salud (fumar, consumir alcohol, automedicación con otras especialidades y/o plantas medicinales). Este cuestionario fue modificado para adaptarlo al medio en el que se realizó el estudio y/o completar alguna pregunta, con el objeto de obtener más información sobre aquellas cuestiones que se consideraron relevantes para la identificación de RNM. El cuestionario se encuentra en la sección de anexos (ver anexo 1).

La historia clínica. Se revisaron las historias de todos los pacientes incluidos en el estudio. Además de antecedentes clínicos y enfermedad actual, aparecen datos de las pruebas analíticas y otras pruebas específicas realizadas a la persona ingresada. Esta fuente de información fue útil para contestar algunas de las preguntas del cuestionario referentes al ingreso del paciente, y para completar la información necesaria a la hora de evaluar las sospechas de los RNM identificados.

Las sesiones clínicas. Se asistió a la sesión clínica diaria realizada durante los meses de Junio a Septiembre del año 2004, de todos los pacientes ingresados en la unidad. Estas sesiones se realizaban a primera hora de la mañana y en ella se discutían los ingresos de la noche anterior así como la evolución del resto de pacientes. Estas sesiones resultaron de gran utilidad para obtener una visión global de los pacientes incluidos en el estudio. De esta manera además del contacto que se tuvo con el paciente mediante la entrevista, se siguió su evolución de manera indirecta durante todo el ingreso. De esta manera se facilitó más información para asignar las sospechas de RNM.

6. MÉTODO EMPLEADO EN ESTE ESTUDIO PARA

6.1. EVALUACIÓN DE LOS RNM

Todos los días de la semana el farmacéutico investigador se desplazaba a la UARH. A primera hora a través del registro de ingresos de enfermería se identificaba el número total de pacientes que ingresaban el día anterior. En un cuaderno se anotaba a estos pacientes, registrándose su nombre, el número de cama y el motivo del ingreso. A continuación se incorporaba a la sesión clínica para obtener más información acerca del ingreso de los pacientes, registrándose en el cuaderno todos los datos que consideró relevantes para la evaluación de los casos. Por motivos de tiempo, se consideró que el número máximo de entrevistas al

día fuese cinco. Los días que hubo menos de cinco ingresos diarios se entrevistó a todos los pacientes, y aquellos días en los que se registraban un número mayor de ingresos, se seleccionaba al azar, cinco casos, tal y como se ha descrito en la página 83.

Una vez finalizada la sesión el investigador se desplazaba a los boxes donde estaban ingresados los pacientes para entrevistarlos. En primer lugar se ofreció al paciente la posibilidad de participar en el estudio, en caso de aceptar se procedió a la realización del **cuestionario**. Hubo casos en los que debido a la situación en la que se encontraba el paciente, para completar el cuestionario se recurrió a un familiar, amigo o cuidador. Para registrar aquellos datos que faltaban porque el paciente no los recordó durante el ingreso, se finalizó la entrevista por teléfono. Los cuestionarios que quedaron incompletos fueron excluidos de la muestra.

Una vez finalizada la entrevista se revisaban las historias y los informes de enfermería para registrar toda la información. Siguiendo el procedimiento Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico (Grupo de Investigación Atención Farmacéutica 2006) adaptado a hospital se formularon las sospechas de RNM que se consideraron oportunas. Se eligió esta metodología por el hecho de que el farmacéutico investigador ya la conocía, a través del Máster de Atención Farmacéutica realizado en la Universidad de Granada. El resumen de la información obtenida en todas las fuentes de información se registraba en una hoja diseñada por el procedimiento Dáder, para facilitar la fase de estudio y la evaluación de los casos. Esta hoja fue ligeramente adaptada al ámbito de esta tesis y se conoce con el nombre de **estado de situación del paciente**. El diseño de esta hoja aparece en la sección de anexos (ver anexo 2).

Tras el registro de la información en el estado de situación tenía lugar la **fase de estudio** de cada caso. Esta fase incluía la revisión de bases de datos de medicamentos y otras fuentes bibliográficas especializadas que ayudaran a identificar posibles problemas de necesidad, efectividad o seguridad relacionados con la farmacoterapia habitual del paciente y que pudieran estar relacionados con el ingreso.

Cuando se concluyó la fase de estudio de cada caso tuvo lugar la **fase de evaluación** de los casos y la **propuesta de sospechas de RNM** que contribuyen a ingreso hospitalario, por el farmacéutico investigador. Para esta fase se utilizó el algoritmo de clasificación de dimensiones y tipos de RNM propuesto por la metodología Dáder (Grupo de Investigación Atención Farmacéutica 2006). El diseño de este algoritmo aparece en la sección de anexos (ver anexo 3).

Los casos de sospechas de RNM, fueron analizados para establecer la relación de causalidad con los medicamentos y conocer su contribución al ingreso hospitalario mediante la fase de estudio y con ayuda del algoritmo de Hallas modificado, especialmente diseñado para esta tesis. Las categorías de probabilidad incluidas en la prevalencia final de ingresos por RNM

fueron: a) definitivas, b) probables y c) posibles, excluyéndose los categorizados como no valorables. La relación de causalidad del RNM y su contribución al ingreso fue realizada entre el farmacéutico investigador y el médico responsable de los pacientes.

Por lo que se refiere a la contribución del RNM al ingreso se establecieron dos grupos: a) RNM que motivaron el ingreso (RNMm), que incluyó a todos aquellos que determinaron el ingreso hospitalario del paciente, independientemente de la existencia o no de otros factores asociados; y b) RNM que contribuyeron al ingreso (RNMc), que incluyó a todos aquellos que se encontraban presentes en el momento del ingreso del paciente, y que contribuyeron en alguna medida al mismo, pero que no constituyeron su causa principal (Otero et al 2006). El algoritmo utilizado para evaluar estos dos aspectos aparece en la sección de anexos (ver anexo 4).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES. En cuanto al cumplimiento del primer objetivo que es la evaluación de RNM se tomó como **variables dependientes** *Problema de Salud que motivó el ingreso* y *Problema de Salud que contribuyó al ingreso*. Para conocer la prevalencia de ingresos por resultados negativos asociados con medicamentos como causa de ingresos hospitalarios, y el resto de características de los se tuvo en cuenta los dos grupos, pero para el análisis de los factores asociados se incluyó sólo los RNM motivaron directamente el ingreso del paciente. La **variable independiente** fue *la farmacoterapia*. Para el conocimiento de esta variable fue necesaria una batería de preguntas que se describen a continuación: a) número de medicamentos que tomaba el paciente. Se anotaron los medicamentos que tomaba el paciente antes de su ingreso b) alergias medicamentosas conocidas. c) nombre de los medicamentos y sus dosis d) posología e) cómo los tomaba: vía de administración y pauta f) desde cuándo los tomaba: Tiempo que hacía desde que el paciente empezó a tomar el medicamento hasta el momento de la entrevista. Se tuvo en cuenta aquellos cambios recientes de dosis aunque el medicamento se tomara desde hace más tiempo g) hasta cuándo tomó los medicamentos h) para qué se los mandaron. La inclusión de esta pregunta en el cuestionario dio una idea sobre el conocimiento del paciente sobre su medicación i) prescriptor. Para conocer el origen de la prescripción. Podía pertenecer al médico especialista, al médico de cabecera, farmacéutico o automedicación Entendiéndose por ésta la toma de aquellos medicamentos que no hayan sido prescritos por un facultativo j) cómo le iba el medicamento. Para saber el grado de satisfacción del paciente con el medicamento que tomaba en la mejora de sus síntomas o su enfermedad k) medicamentos de estrecho margen terapéutico. Esta pregunta fue importante para la evaluación de RNM l) Control periódico de la medicación de estrecho margen a través de pruebas de laboratorio m) cumplimiento. Fue una pregunta importante y una de las más frecuentes causas de aparición de RNM. Se obtendrá su información completa con las preguntas del cuestionario ¿Ayer tomó éste medicamento como le mandó el médico?, ¿Y antes de ayer?, y en los últimos cinco días ¿lo tomó como se lo mandaron?

Además se tuvo en cuenta en la evaluación variables como: a) edad, b) sexo, c) hábitos (fumar, consumo de alcohol y consumo de plantas medicinales), d) síntomas expresados por el paciente en el momento del ingreso y enfermedades de base del paciente, ya fueran relatadas por él mismo o anotadas por el médico en la historia clínica.

Una vez identificados y clasificados los RNM (Comité de Consenso 2002) se procedió a determinar si los RNM encontrados fueron evitables o no. Los criterios que se utilizaron en esta tesis fueron los correspondientes al cuestionario diseñado por Baena (Baena et al 2002). El cuestionario consta de trece preguntas para cada RNM. La respuesta afirmativa de una o más de esas preguntas implica que el RNM era evitable. Más de una respuesta afirmativa no supuso una mayor evitabilidad. (ver anexo 5)

La gravedad de los RNM se clasificó con los criterios descritos por la FDA según los cuales pueden clasificarse en: a) **Leves**, aquellos que no demandan tratamiento o aumento en el tiempo de hospitalización; b) **Moderados**, demandan cambios en la farmacoterapia aunque no siempre la suspensión del medicamento causante; c) **Severos**, amenazan la vida del paciente, requieren la suspensión del agente terapéutico causante y de tratamiento específico; y d) **Letales**, causan de forma directa o indirecta la muerte del paciente.

Cuando se evaluaron y se describieron posibles errores asociados a los RNM como causa de ingreso se consideraron las tres categorías de la variable RNM a) RNM con origen en la prescripción, aquellos resultados negativos derivados de la farmacoterapia que son consecuencia de no prescribir un medicamento indicado, prescribir un medicamento no indicado para el diagnóstico, prescribir un fármaco que pueda interaccionar con medicamentos, con su patología de base o con su situación fisiológica estando contraindicada su prescripción, prescribir un fármaco de baja utilidad terapéutica, retirar de manera precoz un fármaco que requiere retirada gradual, prescribir una dosis o duración excesiva y prescribir una dosis o duración superior b) RNM con origen en el paciente, aquel resultado clínico negativo derivado de la farmacoterapia consecuencia de su comportamiento por automedicarse, por falta de adherencia, por falta de comunicación con el médico, por tener hábitos nocivos que interfieran con su tratamiento, o por la interferencia de sus características individuales con la farmacoterapia, y c) RNM con origen en la monitorización, aquellos resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia que son consecuencia de no haber realizado seguimiento de los problemas de salud del paciente o de su tratamiento por parte de todos los profesionales sanitarios que intervienen en la cadena de uso del medicamento siempre y cuando haya pasado tiempo suficiente para su detección.

Para facilitar la evaluación y descripción de los posibles errores asociados a los RNM se diseñó una hoja que se muestra en la sección de anexos (ver anexo 6).

Los medicamentos y grupos terapéuticos implicados se clasificaron según la clasificación anatómica de especialidades. Sólo en los casos de problemas de salud no tratados, el farmacéutico no evaluó el medicamento implicado y fue el médico el que asignó el medicamento implicado al RNM.

Cuando se supo el tipo, la dimensión, la relación de causalidad del RNM con los medicamentos, su contribución al ingreso, su evitabilidad, su gravedad, el lugar de la cadena en el que se originó y el medicamento implicado, se registraron todas estas características de los RNM encontrados, en una hoja especialmente diseñada para esta tesis. Hoja de registro de RNM (ver anexo 7).

6.2. Evaluación de factores asociados

Otro de los objetivos de esta tesis fue el de buscar posibles RNM asociados a la aparición de RNM de causa principal de ingreso hospitalario. Para la evaluación de este objetivo se tuvo en cuenta:

Variable dependiente:

Tener RNM que motiva el ingreso, variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Variables independientes:

Edad: Variable numérica continua.

Sexo: Variable categórica. Categorías: Mujer, Hombre.

Nº medicamentos: que el paciente está tomando. Variable numérica continua

Número de preescriptores diferentes: Se refiere al origen de la prescripción indicación por médico general, especialista, o farmacéutico. Variable numérica.

Tener enfermedad de base: Cuando el paciente presente al menos una patología base (HTA, Diabetes, EPOC, Asma, Hepatopatía, Nefropatía), además de la que origina el ingreso hospitalario. Variable categórica. Categorías: SÍ, NO.

Tener Hipertensión arterial: variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Tener Diabetes: variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Tener EPOC o asma: variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Tener Hepatopatía: variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Tener Nefropatía: variable categórica, Categorías: SÍ, NO.

Comorbilidad: Cuando existen dos o más patologías crónicas además de la que origina el ingreso hospitalario. Variable categórica. Categorías: SÍ, NO.

Fumar: Mide el hábito tabáquico en los pacientes. Variable categórica: No fuma, Fuma.

Automedicación: Variable categórica. SÍ, NO. Es la existencia de medicamentos no prescritos, ni indicados por un facultativo de los evaluados en la entrevista.

Consumo de Alcohol: Mide el hábito de consumir bebidas alcohólicas. Variable categórica. Categorías SÍ, NO.

Consumo de plantas medicinales: Mide el hábito de consumir plantas medicinales. Variable Categórica. Categorías SÍ, NO.

Lugar de residencia: Variable Categórica. Categorías: 1.Santander capital, 2. Provincia de Santander, 3.Otras Provincias, 4.Extranjero.

Nivel de educación: Mide el nivel de estudios de la persona. Variable categórica. Categorías: No tener estudios, Bachiller, Fp2 o Diplomatura, Licenciatura o superior.

Tener Alergias: Mide la existencia de alergias previamente conocidas en el paciente. Variable categórica. Categorías. SÍ, NO.

Consumir Medicamentos de estrecho margen terapéutico (MEMT). Es una variable categórica. Categorías: SI, NO. Los criterios según la FDA por los que se considera a un medicamento de estrecho margen terapéutico son: 1) Si requiere monitorización farmacocinética ó farmacodinámica, 2) Si existe una diferencia inferior a dos veces entre la concentración mínima tóxica y la efectiva, o entre la dosis letal media y la efectiva. 3) Si en la etiqueta se especifica que es considerado como tal.

Consumir medicamentos complejos: Es una variable categórica. Categorías: SÍ, NO. Cuando se definen los MC se hace referencia a aquellos que requieren una preparación previa a su administración o bien el aprendizaje de una técnica para su uso. Se trata por lo tanto, de un grupo muy diverso, en el que se incluyen desde un dispositivo para inhalación hasta una suspensión extemporánea, pasando por un óvulo vaginal o un colirio.

6.3. Evaluación de prevalencia de ingresos motivados por RAM y por incumplimiento

Para la **evaluación de ingresos por reacciones adversas** a medicamentos se utilizó a) la Metodología Dader, apoyada por el algoritmo diseñado para esta tesis (anexo 4), y b) el algoritmo utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV):

a) Todas las sospechas de problemas por inseguridades no cuantitativas y cuantitativas obtenidas según la metodología Dader se consideraron sospechas de reacciones adversas a medicamentos. A la hora de confirmar estas sospechas de ingreso por RAM el investigador y el médico responsable de los pacientes utilizaban el algoritmo anteriormente

mencionado para establecer la probabilidad de ingreso por estos problemas. Según este método las RAM encontradas se pueden clasificar en definitivas, probables y posibles.

b) Una RAM se define como: *“el efecto que no es intencionado y que ocurre a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de sus enfermedades”* Con esta definición se identificaron de entre todos los pacientes ingresados nuevas sospechas que fueron clasificadas según el algoritmo del SEFV.

El objetivo de utilizar estos dos algoritmos fue el de comparar los resultados obtenidos con dos métodos diferentes. Según este método las RAM encontradas se pueden clasificar en definitivas, probables, posibles y condicionales.

Para cuantificar la prevalencia de ingresos motivados directamente por incumplimiento, se tuvo en cuenta que el incumplimiento es: *“la medida en que la conducta del paciente en relación con la toma de medicamentos coinciden con las indicaciones dadas por su médico”*. Con esta definición el incumplimiento se consideró que podía originar tres RNM distintos (problemas de salud por no usar un medicamento necesario, problemas de salud relacionados con inefectividades cuantitativas y problemas de salud relacionados con inseguridades cuantitativas). Para calcular la prevalencia final y clasificar los ingresos por incumplimiento se tuvo en cuenta todas las sospechas de estos tres tipos de RNM (identificadas mediante el método Dáder) en las que el paciente respondía negativamente a al menos dos de las preguntas nº 17, 18 y 19 del cuestionario (anexo 1).

7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Los datos obtenidos para la identificación y evaluación de los RNM, se almacenaron en una base de datos (Excel de Microsoft). Posteriormente se depuraron mediante diferentes procedimientos lógicos y gráficos, que permitieron obtener una matriz de datos válida para ser tratada con los paquetes SPSS (versión 12.0 para Windows) y S-PLUS 6.0, ambos licenciados para la Universidad de Cantabria.

El análisis estadístico univariante consistió en la descripción de frecuencias de cada una de las categorías de las variables cualitativas, y el cálculo del intervalo de confianza de una proporción, mediante el método recomendado de Wilson (1927). En el caso de variables numéricas, previamente se comprobó si cumplían los criterios de normalidad, y posteriormente se describe cada una de ellas con la media (DE) cuando los cumplen, y con la mediana (IQR) cuando no los cumplen.

El análisis estadístico bivalente de dos variables cualitativas consistió, fundamentalmente, en el análisis de tablas de contingencia, sobre todo tablas 2x2. La existencia de asociación se analiza mediante la prueba de ji-cuadrado (χ^2) sin la corrección por continuidad de Yates cuando se cumplen las condiciones de que los efectivos esperados en cada celdilla son 5 o más, en caso contrario se efectúa el análisis mediante la prueba exacta de Fisher. La fuerza del factor causal se mide mediante la *odds ratio* (OR), que se considera significativo cuando su intervalo de confianza no incluye al 1.

El análisis estadístico de una variable cualitativa y otra cuantitativa se realiza cuando la variable tiene dos categorías mediante la comparación de medias (prueba t de Student, si se cumplen las condiciones de normalidad y homocedasticidad, o prueba t de Welch cuando no se cumplen); o si tiene más de dos categorías mediante el análisis de la variancia (ANOVA).

El análisis estadístico de la posible asociación de dos variables numéricas se realiza mediante el coeficiente de correlación de Pearson si se cumplen las condiciones de aplicación, o mediante el coeficiente de correlación de Spearman cuando no se cumplen. En caso de demostrar una asociación estadísticamente significativa, se expresa ésta con la ecuación de una recta obtenida mediante regresión lineal simple. La importancia de la misma en explicar la variación se expresa mediante el coeficiente eta ($\eta = R^2$).

Análisis multivariante. Se intentó valorar la importancia de cada uno de los factores estudiados en esta tesis mediante un modelo de regresión logística con la presencia de RNM como variable dependiente y los diferentes factores considerados en esta tesis como variables independientes. Se creó un modelo completo en el que se incluyeron todas las variables que en el estudio bivariable presentaron un $p > 0.2$ del que se fueron eliminando en cada paso el factor no significativo que presentaba un mayor valor de p (calculado mediante la prueba de Wald).

8. LIMITACIONES

Resultó difícil comparar con los resultados hallados en otros estudios debido a las diferencias en sus diseños y en su definición. A la hora de revisar la bibliografía sobre prevalencia de ingresos por RNM se tuvo en cuenta todos los estudios independientemente de su diseño y su definición. Sin embargo a la hora de comparar resultados de prevalencia se tuvieron en cuenta aquellos que utilizaron una definición más amplia, que utilizaron un diseño y una metodología similar a la empleada en esta tesis.

Independientemente del diseño que se elija es bien conocido que todos los estudios presentan sus limitaciones. Este tipo de investigaciones se limitan a observar una determinada situación. No hay posibilidad de asignación aleatoria; las personas presentan exposición o no a distintos factores, por las razones que sean, sin que intervengan los investigadores.

En general, con los estudios transversales se intenta conocer la situación puntual en un momento dado en el tiempo, aunque en ocasiones la recogida de la información requiere un tiempo que puede durar desde días a meses. Estos estudios no permiten la identificación de las causas reales del problema, pero cuando no hay estudios suficientes sobre un tema, tal y como ocurre en este caso, lo que se busca es proporcionar datos útiles desde el punto de vista de la planificación y gestión de los sistemas de prestación sanitarios, además de la detección de los grupos más vulnerables o en mayor riesgo.

Los pacientes ingresados en la UARH son pacientes graves, pluripatológicos, polimedicados, y los procesos que se atienden en la unidad son agudos. A pesar de la gravedad de las personas, la colaboración en esta investigación fue alta. De los 168 pacientes entrevistados 5 personas no quisieron colaborar. Se encontró alguna dificultad para recopilar los medicamentos que tomaba el paciente antes del ingreso, fundamentalmente porque el paciente no era el responsable de administrarse la medicación. En estos casos se esperó a contactar con la persona encargada de esta tarea.

Se ha detectado que aunque la historia clínica es una buena herramienta de apoyo para detectar sospechas de RNM en ocasiones la información que contiene no coincidía con la información relacionada con los medicamentos relatada por el paciente y registrada en el cuestionario. En prácticamente todos estos casos se encontraba que el paciente decía que tomaba medicamentos que no aparecían en la historia. Podría ser que el paciente mintiera o que se confundiera con lo se podría infraestimar o sobrestimar la prevalencia de RNM encontrada. El empleo de un cuestionario y una metodología validada para la detección y evaluación de RNM ayudó al rigor de la investigación y a minimizar estos sesgos.

El error aleatorio es inevitable, éste es el que se produjo al tomar una muestra de la unidad y que afectó a la precisión de los resultados. Para visualizar el alcance de este error se compararon las características de los pacientes ingresados durante el período de estudio con las características de los pacientes atendidos en la UARH durante todo el año. También pudo ocurrir que ciertas personas exageraran o a infraestimaran el problema, lo cual pudo afectar a los resultados encontrados. El sesgo del entrevistador se trató de minimizar mediante la realización de una fase piloto de manera, que aquellas dificultades que se encontraron durante las primeras entrevistas, se resolvieron durante la posterior recogida de datos de la tesis.

9. CUESTIONES ÉTICAS

A cada paciente se le solicitó su consentimiento para participar en el estudio. El investigador estaba obligado a respetar la Ley de Protección de Datos.

Esta tesis no fue diseñada para realizar intervenciones. Sin embargo ocurrió que cada vez que el investigador encontró un RNM, lo comunicó al médico, en el caso de que el paciente estuviera aún ingresado. Como consecuencia de dicha comunicación, el médico responsable del paciente pudo realizar algún cambio, explicándole al paciente las causas de dicha intervención.

10. UTILIDAD

Debido a la reciente aparición del concepto de RNM y a la variabilidad de los resultados sobre su prevalencia y características, se consideró necesaria la realización de esta tesis.

La UARH es una unidad asistencial para la atención de enfermos durante una estancia menor de 72 horas. Asiste a pacientes polimedicados, de edad avanzada, pluripatológicos, y agudos susceptibles de beneficiarse de un mayor conocimiento por parte del equipo de la UARH, con respecto a la prevalencia, características y factores asociados a los ingresos por RNM. Al difundir los resultados encontrados de esta tesis en la unidad se contribuirá a mejorar la calidad asistencial y aumentará la concienciación de los profesionales que allí trabajan en lo que se refiere a la seguridad de los pacientes.

Además contribuirá a un mejor conocimiento de los resultados negativos asociados con medicamentos que ocasionan ingresos hospitalarios en pacientes ambulatorios, y de manera más específica propone posibles factores asociados a su aparición, que ayuden a mejorar su identificación y prevención. Por otro lado no sólo aumenta el conocimiento sobre los RNM sino que también propone estrategias específicas para disminuir su prevalencia y su morbilidad.

De igual manera esta tesis es para mejorar el conocimiento de los ingresos por RNM no sólo de los profesionales sanitarios que trabajen en unidades de características similares, sino también de todos los investigadores y profesionales sanitarios interesados en estudios sobre utilización de medicamentos.

IV. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

De los 163 pacientes incluidos en el estudio 83 (50,9 %; IC-95% 43,3 A 58,5) fueron hombres y 80 fueron mujeres. (49,1 %; IC-95% 41,5 a 56,7).

La edad media de los pacientes ingresados en la UARH durante el período de estudio fue de 64,6 años con un mínimo de 14,9 años y un máximo de 97,6 años (DE = 18,1; IC-95% 61,8 a 67,4). Ver figura 2.

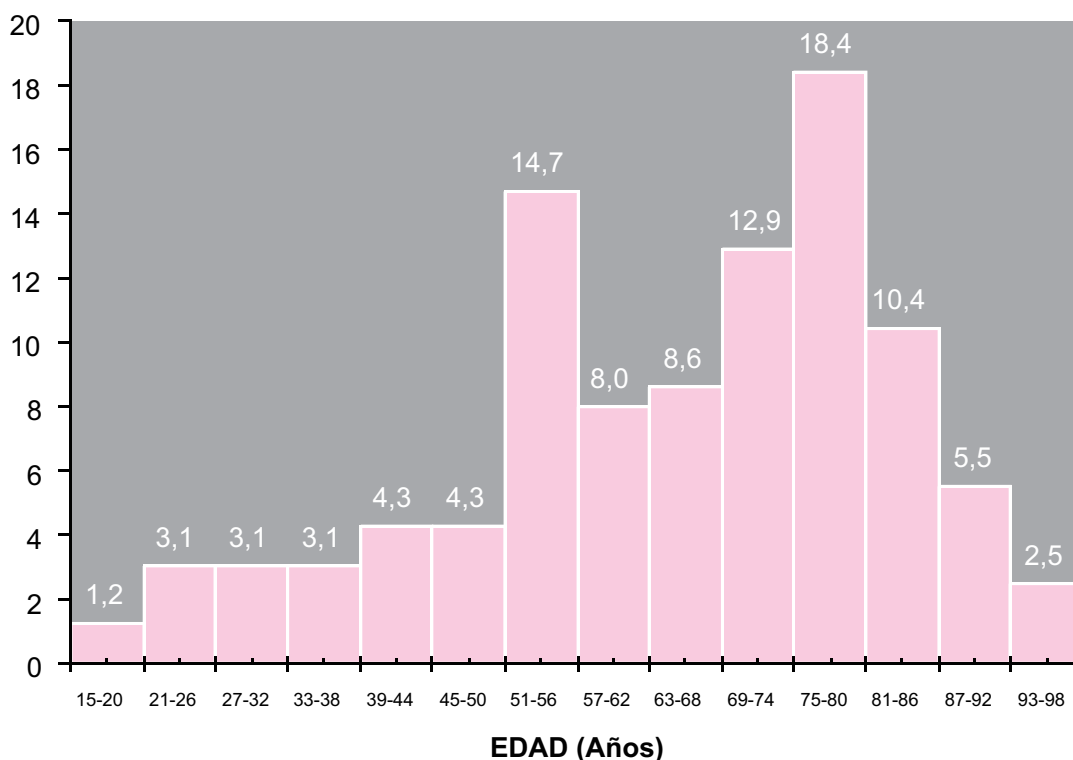


Figura 2. Distribución de la población ingresada por grupos de edad

Por el lugar de residencia de los pacientes estudiados, la población ingresada en la UARH del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) procedía principalmente de Santander capital, no llegando al 1 % la población atendida de fuera de España. El porcentaje de personas ingresadas procedentes de la provincia de Cantabria es inferior al de personas ingresadas procedentes de la capital 39,3 % vs 52,8 %. Ver figura 3.

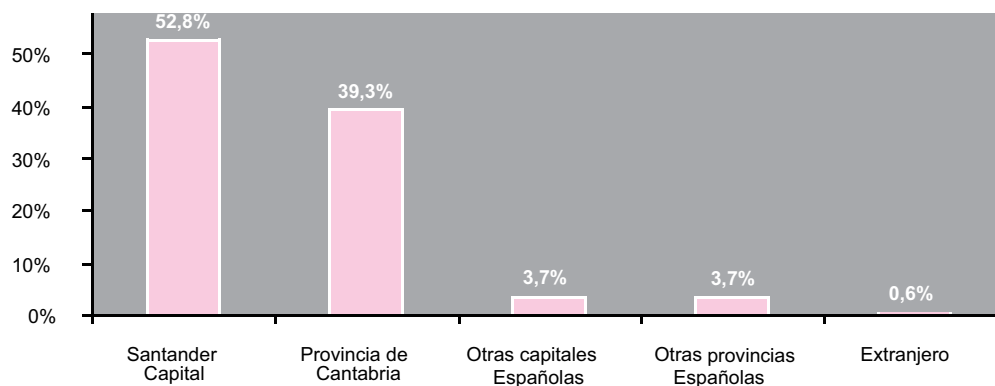


Figura 3. Distribución población ingresada por lugar de residencia

Cuando se analizó la distribución de la población según la enfermedad de base que presentaba en el momento previo del ingreso se encontró que de las 163 personas ingresadas 60 (36,8 %; IC-95%: 29,8 a 44,4) no presentaban ninguna enfermedad de base.

Si analizamos la proporción de cada una de las enfermedades de base frente al resto de la gente que no las tenía encontramos que de las 163 personas ingresadas durante el período de estudio en la UARH, 76 (46,6 %; IC-95%: 39,1 a 54,3) tenían HTA, 32 (19,6 %; IC-95%: 14,3 a 26,4) tenían diabetes, 21 (12,9 %; IC-95%: 8,6 a 18,9) tenían EPOC o asma y 16 (9,8; IC-95%: 6,1 a 15,3) enfermedad renal. Ver figura 4.

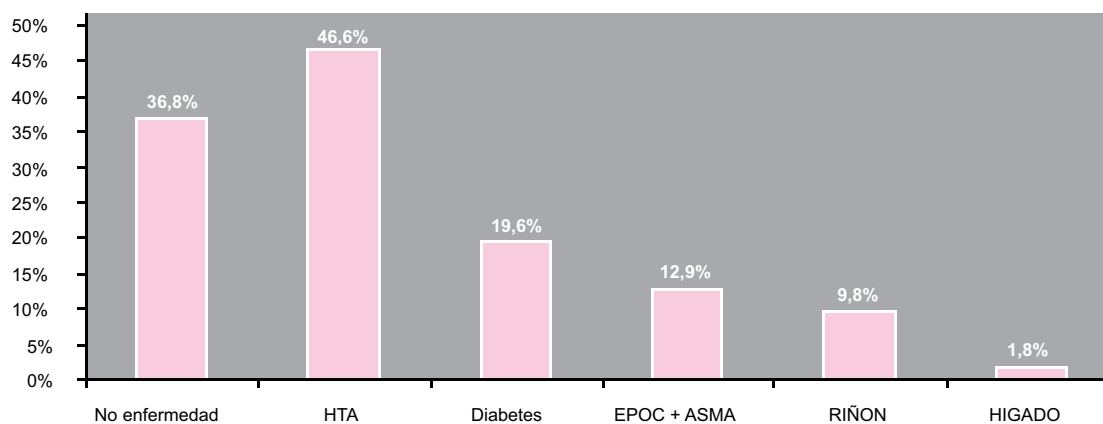
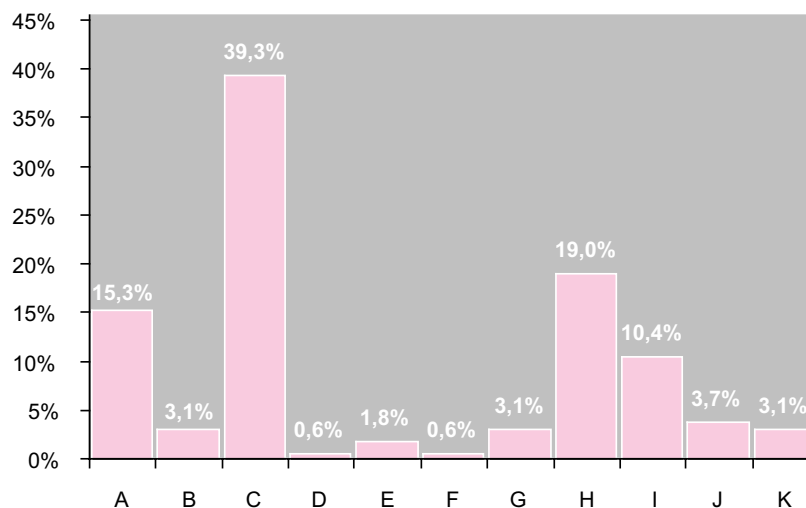


Figura 4. Distribución de la población estudiada por enfermedad de base

Los problemas de salud principalmente atendidos en la UARH corresponden a los relacionados con el sistema circulatorio (39,3 %; IC-95% 32,1 a 46,9), los del sistema respiratorio (19,0 %; IC-95% 13,7 a 25,7) y los del sistema digestivo (15,3 %; IC-95% 10,6 a 21,7). En la figura 5 se muestra la distribución de la población según el diagnóstico originado.



CIE-9	Código	Personas	%
Digestivas	A	25	15,3
Genitourinarias	B	5	3,1
Circulatorio	C	64	39,3
Lesiones y envenenamientos	D	1	0,6
Infecciosas	E	3	1,8
Osteoarticulares	F	1	0,6
Piel y tejidos subcutáneos	G	5	3,1
Respiratorio	H	31	19,0
Síntomas y signos	I	17	10,4
Nerviosas	J	6	3,7
Mentales	K	5	3,1

Figura 5. Distribución de la población estudiada por diagnóstico

La duración media de la estancia de las personas ingresadas en la UARH durante el período de estudio fue de 2,5 días (DE = 1,5), encontrándose personas que no llegaron a estar 24 horas hasta un máximo de duración de la estancia de 9 días.

Cuando se preguntó por el hábito de fumar a la población estudiada, se encontró que un 76,7 % respondió que no (IC-95% 69,6 a 82,5), frente a un 12,3 % de la población que respondió que sí era fumadora (IC-95% 8,1 a 18,2).

El tiempo medio de la entrevista realizada a los pacientes ingresados en la UARH fue de 18,5 minutos (DE = 8,9; IC-95% 17,2 a 19,9). El tiempo mínimo dedicado por entrevista fue de 3 minutos y el máximo tiempo que se dedicó por entrevista fue de 50 minutos.

La media de medicamentos consumidos en la población ingresada fue de 4 (DE = 3,0; IC-95% 3,9 a 4,9) encontrándose un mínimo de 0 medicamentos hasta un máximo de 12. Agrupando en tres categorías el número de medicamentos se observa que son similares los grupos de pacientes ingresados que toman entre 1 y 4 medicamentos y los que toman 5 o más. Ver figura 6.

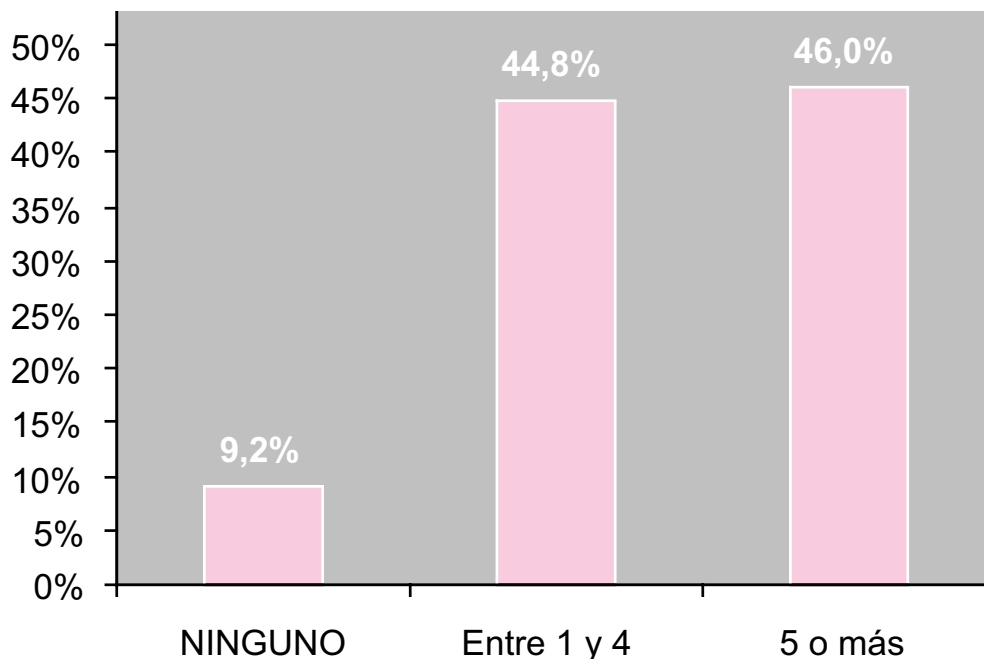


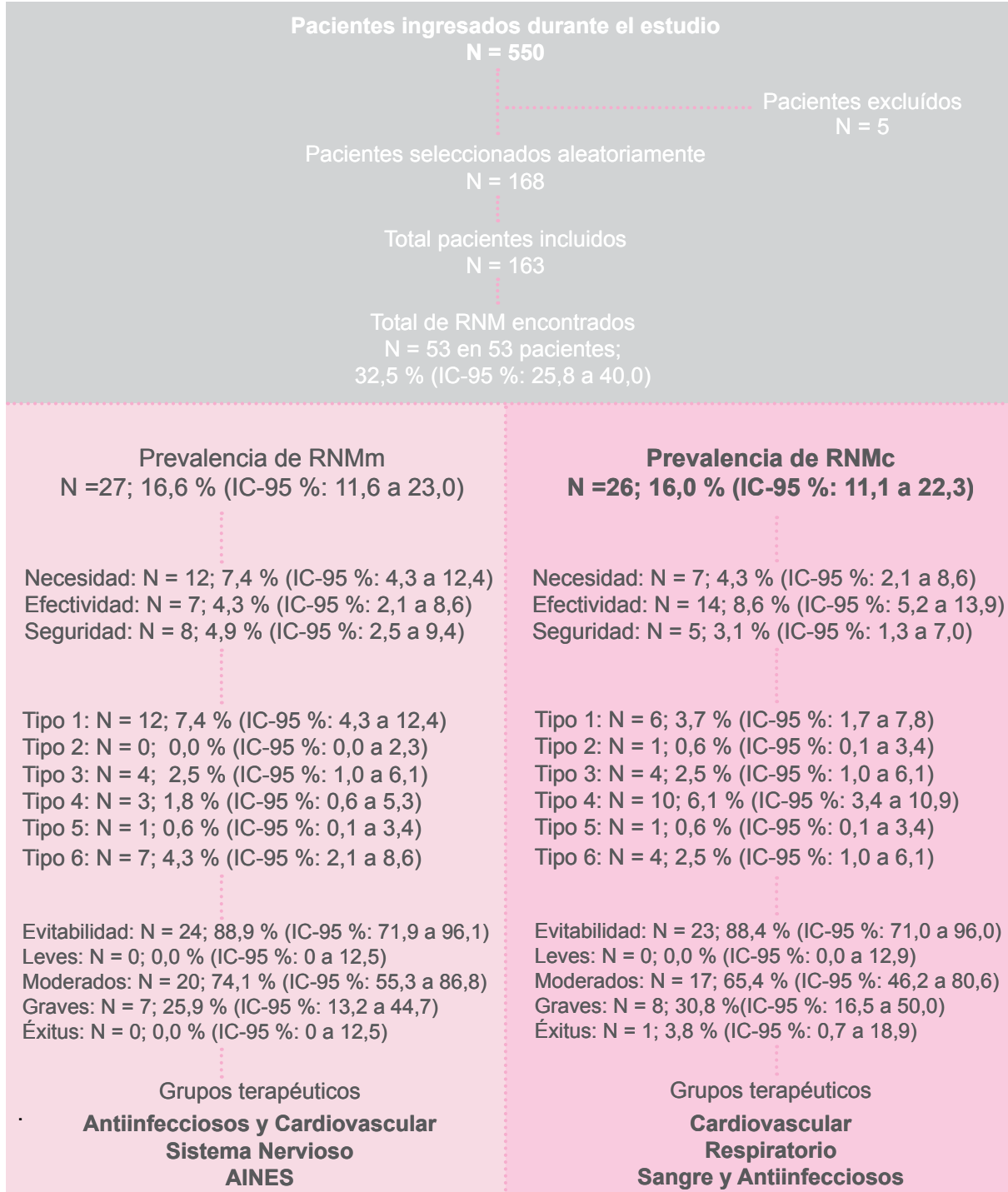
Figura 6. Distribución de población estudiada por número de medicamentos

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS RNM COMO CAUSA DE INGRESO HOSPITALARIO

A continuación como casi todos los objetivos se centran en los RNMM en la primera parte de los resultados se centra en estos RNM, y en la segunda parte de los resultados se describirá las características más relevantes de los RNMc.

Figura 7. Prevalencia y características de los RNM como causa de ingresos en la UARH

(Ver figura 7 en página siguiente.)



1. RNM QUE MOTIVAN INGRESOS

1.1. Prevalencia

De las 163 personas que se incluyeron en el estudio, 27 presentaron un RNMm. Esto supone que un 16,6 % (IC-95 %: 11,6 a 23,0) de la población ingresada en la Unidad de Alta Resolución del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, lo hizo por un RNMm (Figura 8).

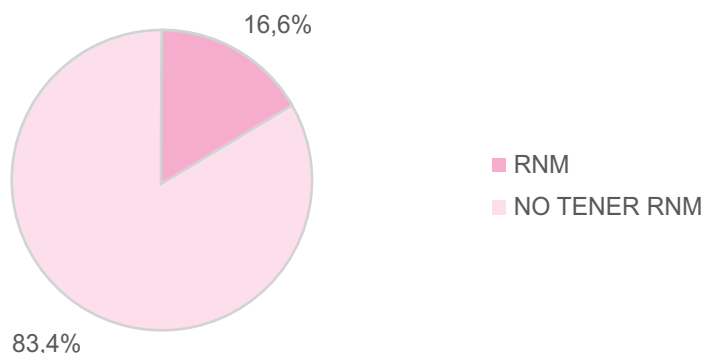


Figura 8. Prevalencia de RNMm como causa de ingreso

La distribución de los RNMm según su probabilidad de aparición se presenta en la figura 9. De los 27 RNMm encontrados 15 (55,6 %; IC-95 % 37,3 a 72,4) fueron definitivos, 10 probables (37,0 %; IC-95 % 21,5 a 55,8) y 2 posibles (7,4 %; IC-95 % 2,1 a 23,4). Si se excluyen los posibles, la prevalencia de RNMm en las 163 personas ingresadas en la UARH fue de 15,3 % (IC-95 % 10,6 a 21,7).

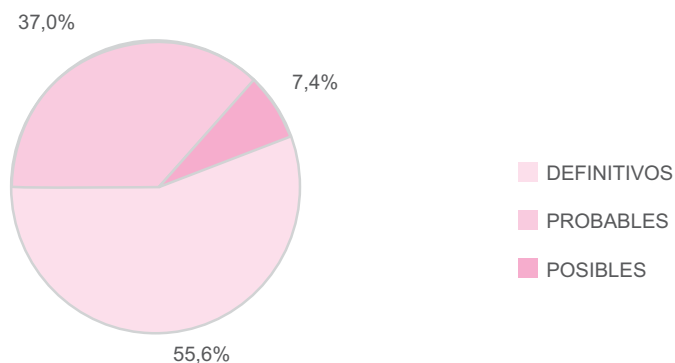


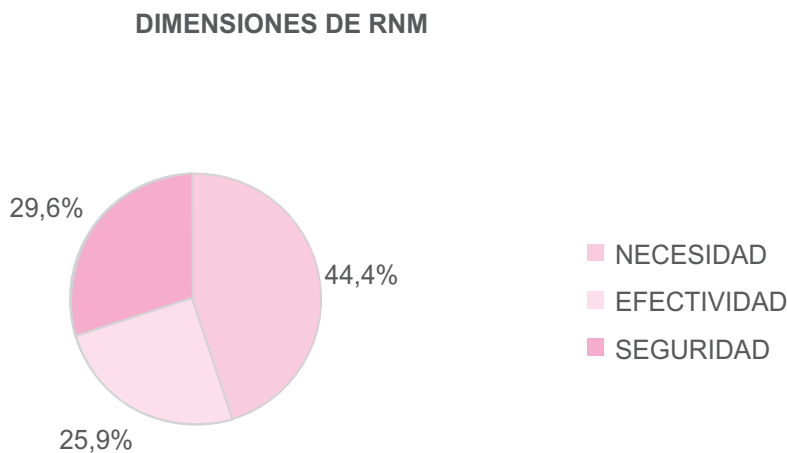
Figura 9. Distribución de RNMm según probabilidad de aparición.

1.2. Dimensiones

Distribución de dimensiones de RNM en la población de estudio. Entre las 163 personas estudiadas, 12 presentaron RNM de necesidad (7,4 %, IC-95 %: 4,3 a 12,4); 7 personas presentaron RNM de efectividad. (4,3 %, IC-95 %: 2,1 a 8,6), y 8 personas presentaron RNM de seguridad (4,9 %, IC-95 %: 2,5 a 9,4).

Distribución de dimensiones de RNM en la población ingresada que presentó RNM. Entre las 27 personas con RNM como causa de ingreso se observó que un 44,4 % (IC-95 %: 27,6 a 62,7) ingresó por un problema de necesidad, un 25,9 % (IC-95 %: 13,2 a 44,7) ingresó por un problema de efectividad, y un 29,6 % (IC-95 %: 15,9 a 48,5) ingresó por un problema de seguridad (Figura 10).

Figura 10. Distribución por dimensiones en las 27 personas que ingresaron en la Unidad de Alta Resolución del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla debido a un RNM.



1.3. Tipos

Los diferentes tipos de RNM se pueden estudiar respecto al total de pacientes ingresados, o respecto a los pacientes que ingresaron por RNM.

Distribución de tipos de RNM en la población de estudio. Los RNM se clasifican en 6 tipos, y su presentación en las personas estudiadas se presenta en la tabla 4. El resultado encontrado indica que la mayor prevalencia corresponde a la falta de un medicamento necesario.

Tabla 4. Tipos de RNMM en la población estudiada (n = 163)

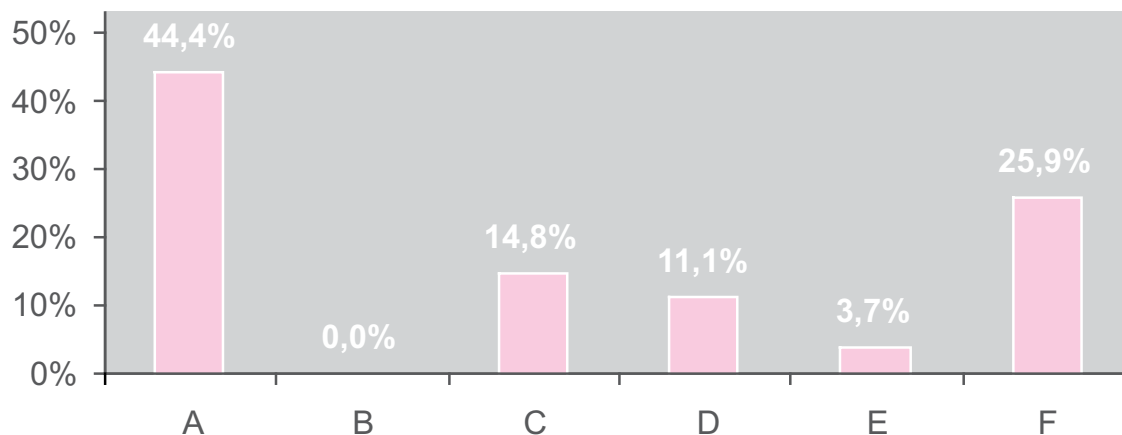
Tipo RNM	Frecuencia	%	IC-95 %
A. Problema de salud no tratado	12	7,4	4,3 a 12,4
B. El paciente usa un medicamento que no necesita	0	0,0	0,0 a 2,3
C. Inefectividad no cuantitativa	4	2,5	1,0 a 6,1
D. Inefectividad cuantitativa	3	1,8	0,6 a 5,3
E. Inseguridad no cuantitativa	1	0,6	0,1 a 3,4
F. Inseguridad cuantitativa	7	4,3	2,1 a 8,6

Distribución por tipos de RNM en la población que presentó este problema. La distribución por tipos de RNM entre los pacientes que ingresaron por esta causa se presenta en la tabla 5 y, de una manera gráfica, en la figura 11.

Tabla 5. Tipos de RNM en los pacientes ingresados por RNMM en la Unidad de Alta Resolución, del hospital universitario Marqués de Valdecilla de Santander, por este problema.

Tipo RNM	Frecuencia	%	IC-95 %
A	12	44,4	27,6 a 62,7
B	0	0,0	0,0 a 12,5
C	4	14,8	5,9 a 32,5
D	3	11,1	3,9 a 28,1
E	1	3,7	0,7 a 18,3
F	7	25,9	13,2 a 44,7

TIPOS DE RNM



A	Problema de salud no tratado
B	Medicamento innecesario
C	Inefectividad no cuantitativa
D	Inefectividad cuantitativa
E	Inseguridad no cuantitativa
F	Inseguridad cuantitativa

Figura 11. Distribución porcentual de los tipos de RNM en los pacientes que ingresaron por este problema.

1.4. Evitabilidad

A. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EVITABILIDAD

De los 27 RNMM encontrados, 24 resultaron ser evitables (88,9 %, IC-95 %: 71,9 % a 96,1 %). A continuación se describen los tres no evitables.

El primer caso fue originado por la combinación de Amoxicilina + Ácido Clavulánico prescrito a dosis 2g (Amoxicilina)/125mg (Ácido Clavulánico) cada 12 horas para una neumonía atípica. A pesar del inicio del tratamiento, la persona ingresó en la unidad. Se trata de un caso de ineffectividad no cuantitativa de un tratamiento antibiótico adecuadamente prescrito para el que el microorganismo responsable de la infección, no fue sensible. El segundo caso fue originado por cefuroxima prescrito a dosis de 500mg cada 12 horas para una infección urinaria en un hombre, de más de 15 días de evolución, previamente tratada con ciprofloxacino 500mg cada 12 horas. En este caso, la secuencia de antibióticos es correcta, pero igual que en el caso anterior, el microorganismo no fue sensible a los antibióticos prescritos. El último caso es de una ineffectividad no cuantitativa por Amoxicilina-Clavulánico 875mg/125mg cada 8 horas para una neumonía comunitaria sin mejoría.

En la tabla 6 se observa que la dimensión de RNM con una evitabilidad menor fue la de efectividad. Cuando se analizó la fuerza de asociación entre evitabilidad según dimensiones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Fischer: $p = 0,089$).

<i>Dimensión</i>	<i>Total</i>	<i>Evitables</i>	<i>%</i>	<i>IC-95 %</i>
Necesidad	12	12	100,0	75,8 a 100,0
Efectividad	7	5	71,4	35,9 a 91,8
Seguridad	8	7	87,5	52,9 a 97,8

Tabla 6. Grado de evitabilidad de los RNM según sus dimensiones

B. EVITABILIDAD Y EDAD

En la figura 12 se pone de manifiesto que la edad media en los 24 pacientes con RNMM evitable fue de 58,13 años (DE = 17,54; IC-95%: 50,7 a 65,5), mientras que en los 3 pacientes con RNMM no evitable, la media de edad fue de 38,00 años (DE = 15,6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas (t corregida = 2,082; $p = 0,140$). En contra de la hipótesis previa de que la evitabilidad podría disminuir con la edad, parece que los RNMM serían igual de evitables en las personas mayores y en las jóvenes.

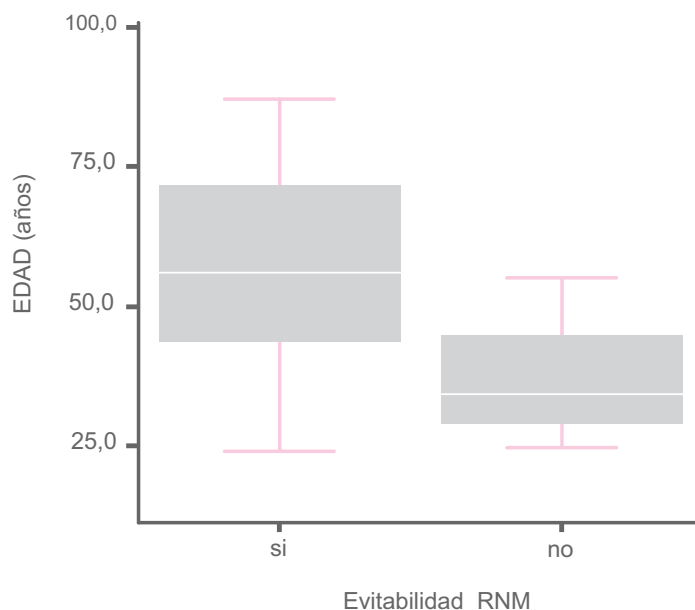


Figura 12. Edad y evitabilidad en los 27 pacientes ingresados en la UARH del HUMV por RNMM.

EVITABILIDAD Y SEXO

En 9 de las 11 mujeres con RNMM (81,8 %; IC-95 %: 52,3 a 94,9), éstos fueron evitables, mientras que en 15 (93,8 %; IC-95 %: 71,7 a 98,9) de los 16 varones, el RNMM podría haber sido evitado; es decir, sin diferencias estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher, $p = 0,549$), por lo que se deben considerar a los RNMM como igualmente evitables, tanto en hombres como en mujeres. (OR = 3,33; IC-95 % 0,263 a 42,212).

1.5. Gravedad

A. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRAVEDAD

Cuando se valoró la gravedad de los RNMM detectados en los 27 pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV, se encontró que 20 (74,1 %; IC-95 %: 55,3 a 86,8) fueron moderados y 7 (25,9 %, IC-95 %: 13,2 a 44,7) fueron graves (figura 13). No se ha detectado ningún RNMM de carácter leve ni de éxitus.

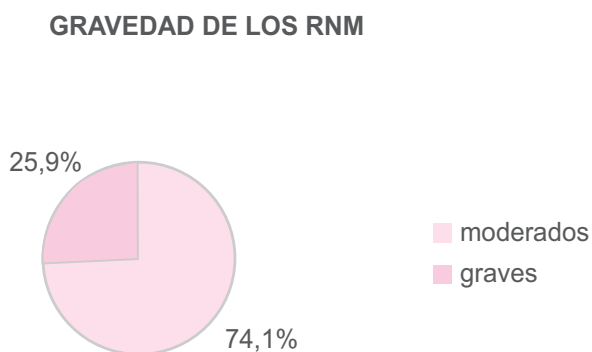


Figura 13. Gravedad de los RNMM en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV.

Según se indica en la tabla 7, la dimensión con una mayor prevalencia de RNMM graves fue la de seguridad. Esto confirma la hipótesis previa de que la gravedad se asocia a los problemas de seguridad.

Tabla 7. Gravedad de los RNMM según sus dimensiones

Dimensión	Total	Graves	%	IC-95 %
Necesidad	12	2	16,7	4,7 a 44,8
Efectividad	7	2	28,6	8,2 a 64,1
Seguridad	8	3	37,5	13,7 a 69,4

B. GRAVEDAD Y EDAD

La edad media de los 20 pacientes con RNMM moderado fue de 54,2 años (DE = 17,05; IC-95 %: 46,2 a 62,1), la de los 7 pacientes con RNMM grave fue de 60,8 años (DE =21,9; IC-95 %: 40,6 a 81,1), (figura14). No hubo diferencias estadísticamente significativas (t corregida = 0,732; p = 0,484).

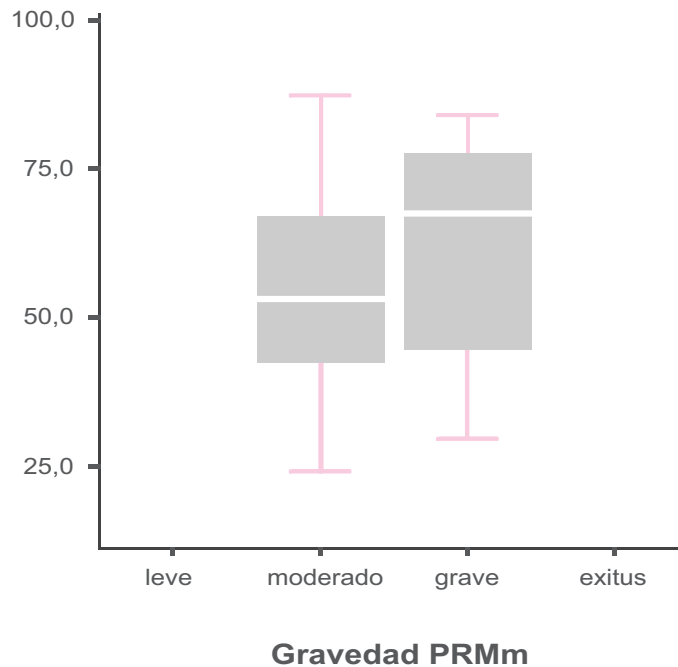


Figura 14. Gravedad de RNM y edad de los pacientes ingresados en la UARH del HUMV.

C. GRAVEDAD Y SEXO

Cuando se relacionó el sexo con la gravedad de los RNMM (tabla 8), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR = 1,13; IC-95 %: 0,20 a 6,43), por lo que se puede concluir que no hay asociación entre la gravedad y el sexo de los pacientes ingresados por RNMM.

	Gravedad de RNMM			
Sexo	Leves	Moderados	Graves	Éxito
Hombre	0(0,0 %)	12(75,0 %)	4(25,0 %)	0(0,0 %)
Mujer	0(0,0 %)	8(72,7 %)	3(27,3 %)	0(0,0 %)

Tabla 8. Gravedad de los RNM y sexo

D. GRAVEDAD Y EVITABILIDAD

En los 27 pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV por RNMM no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad y la evitabilidad (OR = 1,50; IC-95 %: 0,12 a 19,64). Podría considerarse que son igualmente evitables tanto los RNMM moderados como los graves. (Tabla 9)

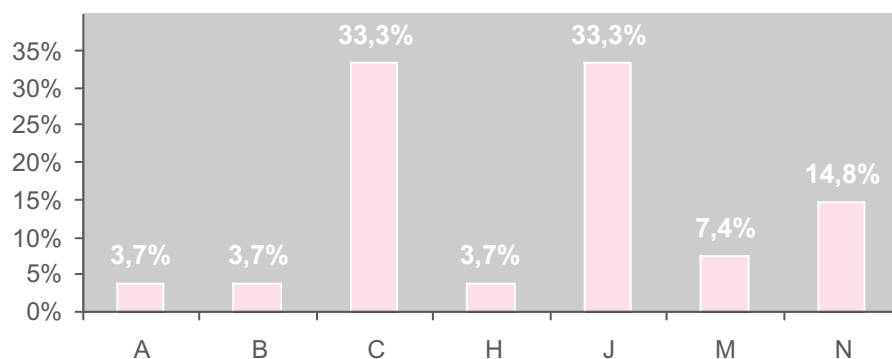
	Gravedad de RNMM			
Evitabilidad	Leves	Moderados	Graves	Éxito
Si	0(0,0 %)	18(75,0 %)	6(25,0 %)	0(0,0 %)
No	0(0,0 %)	2(66,7 %)	1(33,3 %)	0(0,0 %)

Tabla 9. Gravedad de los RNM y Evitabilidad

1.6. Grupos terapéuticos y medicamentos implicados

Los grupos terapéuticos principalmente implicados en los RNMM fueron los que se utilizan para las enfermedades del aparato cardiovascular (Nitroglicerina, Furosemda, Digoxina, Diltiazem, Quinapril) y los empleados para enfermedades infecciosas (figura 15 y tabla 10). En esta figura se observa que en todos los RNMM está implicado un grupo terapéutico. Esto es porque los problemas de salud en los que no hubo un tratamiento prescrito habiendo pasado más de siete días, cuando se evaluaron los casos, el médico teniendo en cuenta las características, historia clínica, antecedentes, etc. de cada paciente, propuso el medicamento que estaría implicado en el RNMM. De esta manera se obtiene más información sobre los medicamentos que motivaron el ingreso.

GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS PRMm



A	Aparato digestivo (antiácidos, antidiabéticos)
B	Sangre y órganos hematopoyéticos (antiagregantes plaquetarios, anti-vitamina K)
C	Aparato cardiovascular (Nitratos, digitálicos, diuréticos, antihipertensivos)
H	Terapia hormonal (corticoesteroides sistémicos)
J	Antiinfecciosos sistémicos (antibióticos)
M	Aparato locomotor (antiinflamatorios derivados del ácido acético y acetamida)
N	Sistema Nervioso (benzodiazepinas, antidepresivos, neurolépticos)

Figura 15. Distribución de RNMM según grupos terapéuticos

Grupo	Descripción	%	IC-95 %
A	Aparato digestivo (antiácidos, antidiabéticos)	3,7	0,7 a 18,3
B	Sangre y órganos hematopoyéticos (antiagregantes plaquetarios, anti-vitamina K)	3,7	0,7 a 18,3
C	Aparato cardiovascular (Nitratos, digitálicos, diuréticos, antihipertensivos)	33,3	18,6 a 52,2
H	Terapia hormonal (corticoesteroides sistémicos)	3,7	0,7 a 18,3
J	Antiinfecciosos sistémicos (antibióticos)	33,3	18,6 a 52,2
M	Aparato locomotor (antiinflamatorios derivados del ácido acético y acetamida)	7,4	2,1 a 23,4
N	Sistema Nervioso (benzodiazepinas, antidepresivos, neurolépticos)	14,8	5,9 a 32,5

Tabla 10. Grupos terapéuticos implicados y RNMM en las 27 personas que ingresaron por este problema

Se relaciona en la tabla 11 los medicamentos implicados en los RNMM según sus dimensiones así como una explicación de los casos, con el objeto de describir más detalladamente la información en la que un medicamento fue el que motivó el ingreso en la unidad.

Ver la tabla 11 “Explicación de los casos de RNMM por dimensión y por grupo terapéutico”, en la siguiente página.

Tabla 11. Explicación de los casos de RNIMm por dimensión y por grupo terapéutico

		NECESIDAD			EFFECTIVIDAD		
GRUPO	NºCASOS/ EXPLICACION	TIPOS	EXPLICACIÓN	DIAGNÓSTICO ORIGINADO			
J	6	Problemas de salud no tratados	Falta de antiinfeccioso sistémico por no ir al médico	3 neumonías, 1 pielonefritis, 1 celulitis			
	1		Incumplimiento terapéutico del antiinfeccioso prescrito	1 pielonefritis			
C	4		RAM por retirada precoz de DILTIAZEM, QUINAPRIL	1 angina, 1 insuficiencia cardiaca			
	2		El paciente no informa al médico de los síntomas (NITROGLICERINA)	2 anginas			
B	1		Incumplimiento terapéutico de ACENOCUMAROL	1 Tromboembolismo pulmonar			
N	1		Falta deshabitante de alcohol, por no ir al médico	1 Síndrome de privación etílica			
C	3		Inefectividad NITROGLICERINA por evolución patológica	1 angina			
	1		Dosis de NITROGLICERINA inferior a la recomendada	1 angina			
	1	Inefectividad cuantitativa	Dosis de FUROSEMIDA inferior a la recomendada	1 insuficiencia cardiaca			

EFFECTIVIDAD									DIAGNÓSTICO ORIGINADO
	J	2	1	Inefectividad no cuantitativa	AMOXICILINA /CLULÁNICO no efectivo	1 neumonía atípica			
			1	Inefectividad no cuantitativa	CEFUROXIMA no efectiva	1 pielonefritis			
	H	1	1	Inefectividad cuantitativa	Inefectividad BETAMETASONA por evolución patología	1 lumbociática			
								1 crisis comicial	
SEGURIDAD									2 Intoxicaciones digitales
	C	2	2	Inseguridad cuantitativa	Dosis DIGOXINA superior (Interacción DIGOXINA/ FUROSEMIDA)	2			
	M	2	2		Dosis de KETOROLACO y IBUPROFENO elevada	2 hemorragias digestivas			
					Error administración de MORFINA por el paciente	1 intoxicación por opiáceo			
	N	2	1		Dosis de LORAZEMPAM superior a recomendada	1 insuficiencia respiratoria			
					RAM por contraindicación de LACTULOSA	1 insuficiencia cardiaca			
	A	1	1						
	J	1	1	Inseguridad no cuantitativa	AMOXICILINA /CLULÁNICO no efectivo y produce RAM	1 neumonía			

En la tabla 12 se presentan los medicamentos implicados en las 27 personas que presentaron RNMM.

Tabla 12. Medicamentos implicados en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV con RNMM.

Medicamentos	Nº Casos	(%; IC-95 %)
Antibióticos de amplio espectro	6	22,2 (10,6 a 40,8)
Nitratos	4	14,8 (5,9 a 32,5)
Digitálicos	2	7,4 (2,1 a 23,4)
Penicilinas + Inhibidores betalactamasa	2	7,4 (2,1 a 23,4)
Aines	2	7,4 (2,1 a 23,4)
Inhibidores de la enzima convertidora de angitensina	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Antagonistas del calcio	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Diuréticos del Asa	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Analgésicos opiáceos	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Benzodiacepinas de acción corta	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Laxantes osmóticos	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Corticoides sistémicos	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Anticoagulantes	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Deshabituante de Alcohol	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Antiepilépticos	1	3,7 (0,7 a 18,3)
Cefalosporinas	1	3,7 (0,7 a 18,3)

1.7 Factores asociados con la aparición de ingresos motivados por RNM

A. SEXO

Entre las 80 mujeres que ingresaron en la UARH, 11 lo hicieron por RNMm (13,8 %, IC-95 %: 7,9 a 23,0), mientras que de los 83 varones ingresados 16 (19,3 %, IC-95 %: 12,2 a 29,0) lo hicieron por este problema. El riesgo de tener RNMm en los varones es superior al de las mujeres (OR = 1,50; IC-95 %: 0,65 a 3,46), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Fischer: $p = 0,402$). Probablemente se deba al bajo tamaño muestral, pues con un tamaño muestral cuatro veces superior, manteniendo las mismas proporciones, la OR sí sería significativa, y existiría un mayor riesgo de tener RNMm en el sexo masculino.

B. EDAD

RNMm y edad. La edad media de las 27 personas que tuvieron un RNMm fue de 55,9 años (DE = 18,2; IC: 48,7 a 63,1) y de las 136 personas sin RNMm fue de 66,3 años (DE = 17,6; IC: 63,3 a 69,3).Apreciándose diferencias estadísticamente significativas (t student con la corrección de Welch =2,727; $p = 0,010$). Figuras 16 y 17.

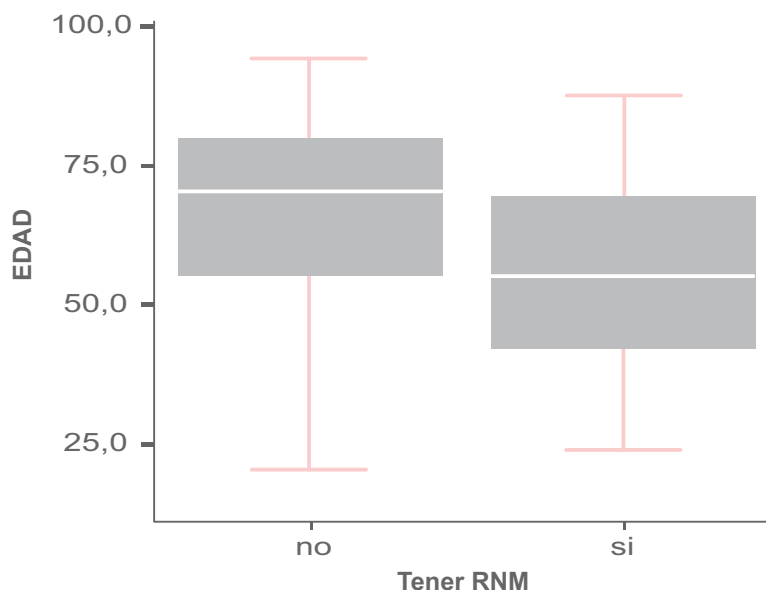


Figura 16. Gráfico de cajas según la edad en los pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV.

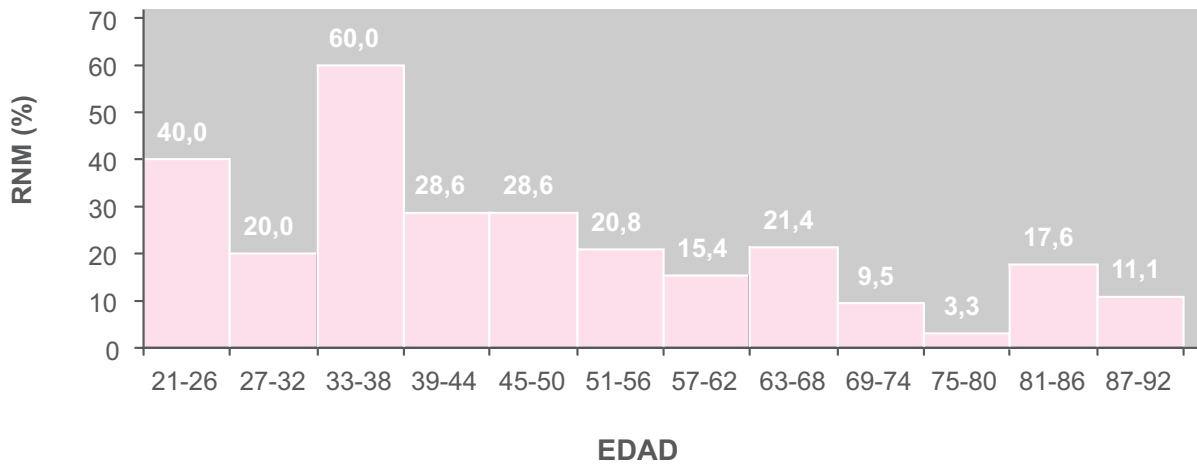


Figura 17. Distribución de RNMm según edad

La edad media de las 11 mujeres con RNMm fue de 49,8 años (DE = 18,1; IC: 37,6 a 61,9) y la de los 16 hombres con RNMm fue de 60,1 años (DE = 17,6; IC: 50,7 a 69,5). No se apreciaron diferencias significativas (t de Student con la corrección de Welch = 1,473; $p = 0,155$). En la figura 18 se aprecia la inexistencia de diferencias de edad entre los sexos, tanto en la población estudiada, como en los pacientes que tuvieron RNMm.

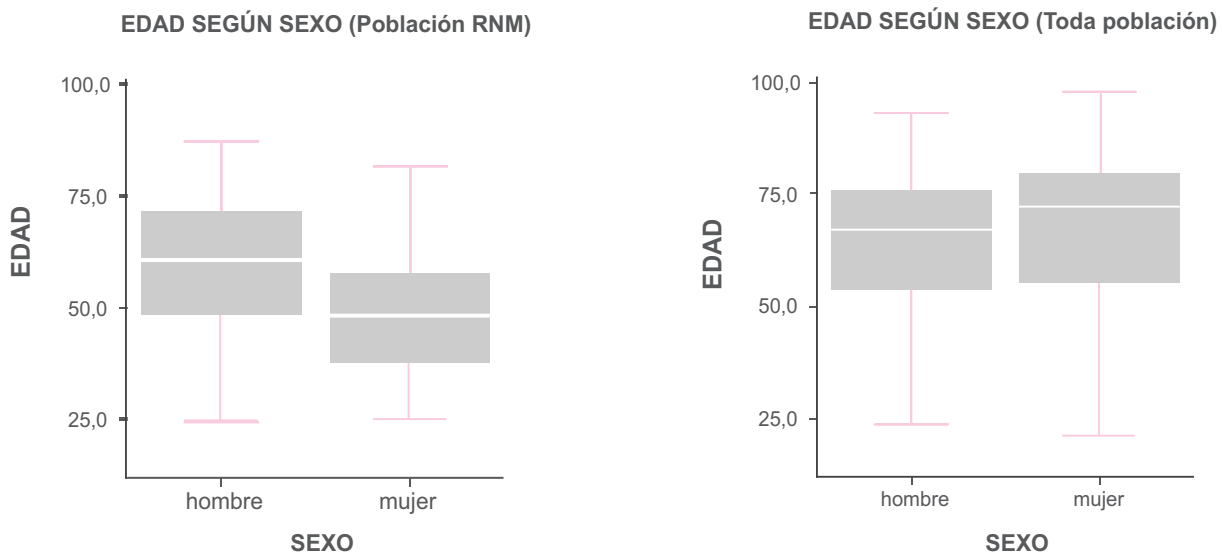


Figura 18. Gráficos de cajas de la edad según el sexo.

La figura de la derecha pone de manifiesto la inexistencia de diferencias de edad entre los hombres y mujeres ingresados en la Unidad de Alta Resolución del hospital universitario Marqués de Valdecilla, y el gráfico de la izquierda tampoco evidencia diferencias entre los pacientes ingresados por RNMM, en cuanto a la edad.

Dimensiones de RNM y edad. Mediante el análisis de la variancia correspondiente se pone de manifiesto que casi hay diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $F = 2,673$; $p = 0,090$) entre la edad y las diferentes dimensiones de RNM.

Cuando se visualiza gráficamente la información, se observa que sí podrían existir diferencias, si el tamaño de la muestra fuera mayor (figura 19) puesto que la media de edad para la dimensión de necesidad es de 48,5 años (DE = 14,7; IC 95 %: 39,2 a 57,7), para la dimensión de efectividad es de 55,0 años (DE = 12,7; IC 95 %: 43,2 a 66,7), y para la dimensión de seguridad es de 67,9 años (DE = 22,5; IC 95 %: 49,1 a 86,7).

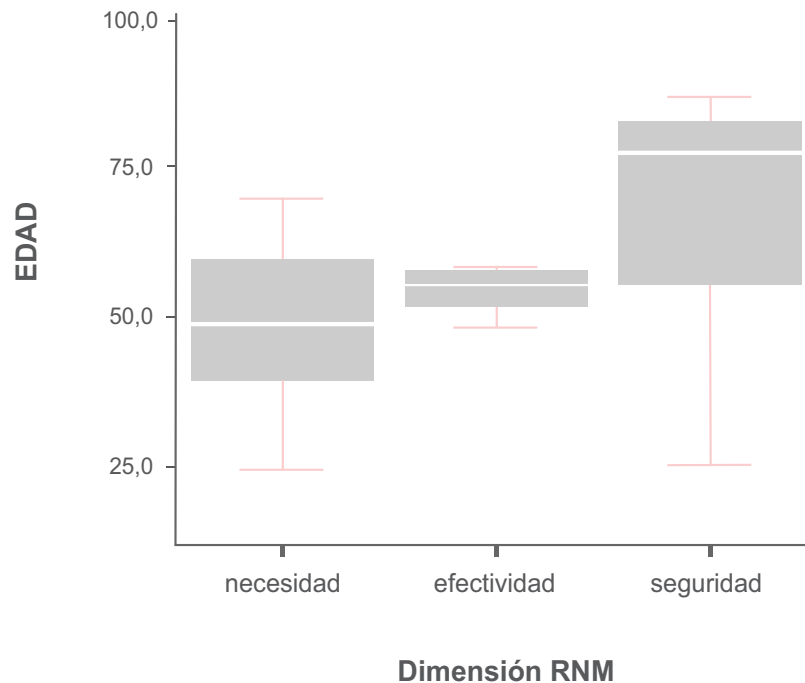


Figura 19. Edad de los pacientes con RNMM según sus dimensiones.

C. CONSUMO DE MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

Entre las 48 personas que utilizaron MEMT y que ingresaron en la UARH, 7 lo hicieron por RNM (14,6 %, IC-95 %: 7,2 a 27,2), mientras que de las 115 personas ingresados que no consumieron MEMT, en 20 (17,4 %, IC-95 %: 11,5 a 25,3) el motivo de ingreso fue por RNM. El riesgo de ingresar por RNM en los consumidores de MEMT es menor que en los no consumidores (OR = 0,81; IC-95 %: 0,32 a 2,07), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Fischer: $p = 0,818$). Es decir, tener RNM no se asocia al consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico.

D. NÚMERO DE MEDICAMENTOS

Cuando se analizó el número de medicamentos consumidos por los pacientes que ingresaron en la UARH (figura 20), se observó que los 27 pacientes con RNMM habían consumido una media de 4,1 medicamentos (DE = 3,30; IC: 2,8 a 5,4), mientras que los 136 sin RNMM habían consumido una media de 4,5 (DE = 2,97; IC: 4,0 a 5,0). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (t con la corrección de Welch $p = 0,567$). Es decir, no se asocia tener RNMM al número de medicamentos consumidos.

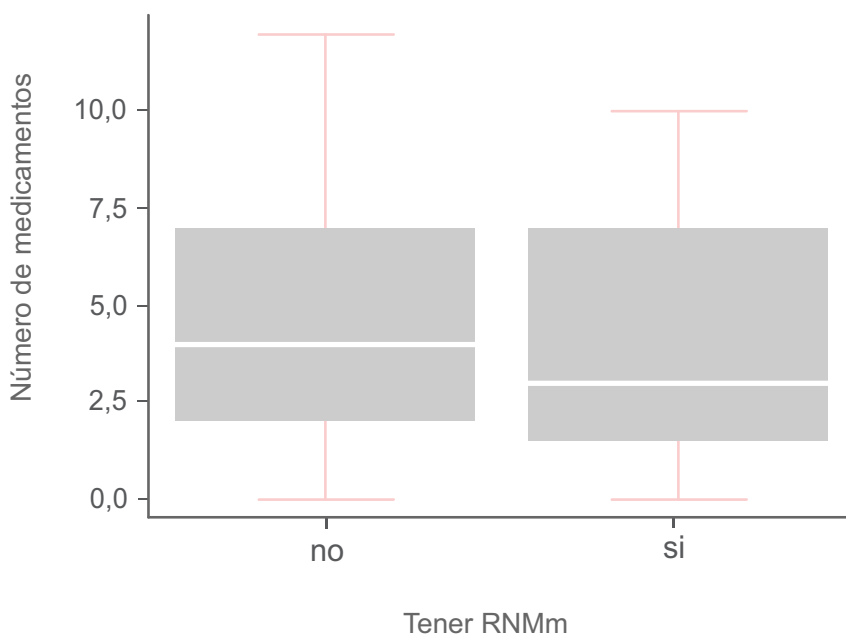


Figura 20. Relación tener RNMM con el número de medicamentos consumidos/paciente

E. PRESENCIA DE ENFERMEDADES DE BASE

Cuando se analizó la patología de base que presentaban las personas que ingresaron en la UARH (tabla 13, figura 21), se evidenció la falta de relación entre estas patologías y la existencia de RNMM (como se aprecia por los intervalos de confianza que contienen el valor 1). En contra de la hipótesis previa de que probablemente las personas con enfermedad de base tomen más medicamentos y por tanto tengan mayor riesgo de tener RNMM. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los pacientes ingresados en la UARH, los pacientes con enfermedad renal son los que presentan la mayor prevalencia de RNMM (18,8 %; IC-95 % 6,6 a 43,0), seguidos de los de asma (14,3 % IC-95 % 2,6 a 51,3) y de los que tenían hipertensión arterial respectivamente (13,2 % IC-95 % 7,3 a 22,6).

Patología de base	Sí RNMM	No RNMM	OR	IC-95 %
Ninguna	14	46	2,11	0,92 a 4,85
HTA	10	66	0,62	0,27 a 1,46
Diabetes	3	29	0,46	0,13 a 1,64
EPOC	1	13	0,36	0,05 a 2,91
EPOC Ó ASMA	2	18	0,52	0,11 a 2,41
Hepatopatía	0	3	0,98	0,95 a 1,00
Nefropatía	3	13	1,18	0,31 a 4,47
Asma	1	6	0,83	0,10 a 7,22

Tabla 13. Relación entre la patología de base y RNMM en las personas ingresadas en la UARH del HUMV

% RNMM SEGÚN PATOLOGÍA DE BASE

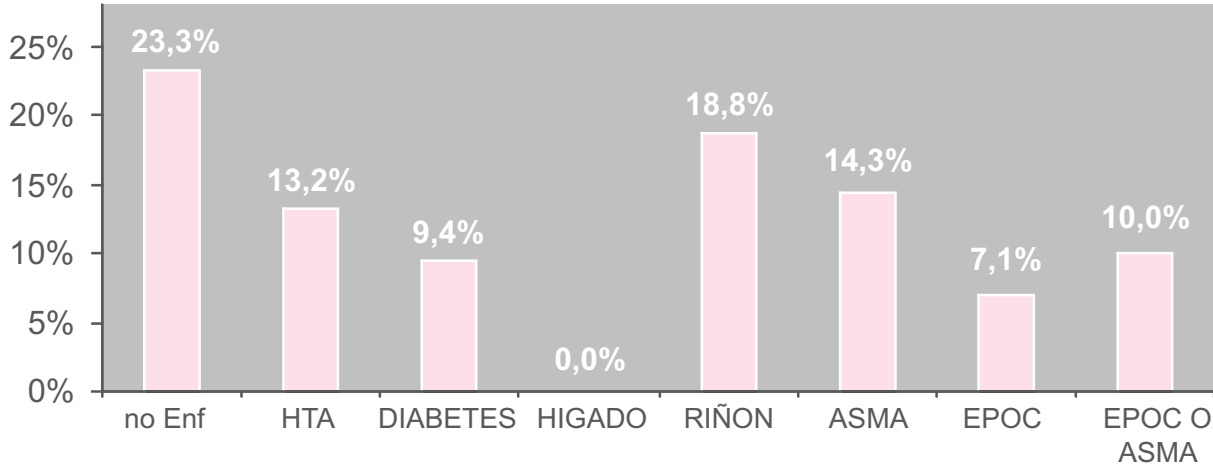


Figura 21. Prevalencia de RNMM según patología de base en los pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV.

Considerando la existencia o no de patología de base, de los 103 con patología de base 13 tenían RNMM (12,6 %, IC-95 %: 7,5 a 20,4), mientras que de los 60 sin patología de base 14 tenían RNMM (23,3 %, IC-95 %: 14,4 a 35,4). El riesgo de tener RNMM es inferior cuando hay patología de base (OR = 0,48; IC-95 %: 0,21 a 1,09), aunque sin significación estadística.

F. AUTOMEDICACIÓN

En este apartado se estudiará la automedicación como posible factor de riesgo de ingresar por RNMM, ya que se anotó como variable el que la persona en general tomara una especialidad farmacéutica de prescripción sin la autorización del médico, independientemente de que fuera esta la que causara el RNMM.

De los 163 pacientes ingresados en la UARH 21 (12,9 %; IC-95 %: 8,6 a 18,9) consumían medicamentos que no habían sido prescritos por ningún médico. De las 21 personas que se automedicaban 3 tuvieron un RNMM (14,3 %; IC-95 %: 5,0 a 34,6), mientras que de las 142 personas que no se automedicaban 24 (16,9 %; IC-95 % 11,6 a 23,9), ingresaron por este problema. Cuando se estudió si existía relación entre automedicarse y la posibilidad tener un RNMM se observó que no había diferencias significativas entre las dos poblaciones (Fischer: $p = 1,000$). Tabla 16.

	<i>Si Automedicación</i>	<i>No Automedicación</i>	<i>OR</i>	<i>IC-95 %</i>
%RNM	14,3 % (5,0 a 34,6)	16,9 (11,6 a 23,9)	0,82	0,22 a 3,00

Tabla 16. Relación entre Automedicación y RNM como causa de ingreso (N =163)

G. NÚMERO DE PRESCRIPTORES

La media de prescriptores entre las 27 personas que tuvieron RNMM fue de 1,19 (DE = 1,11; IC: 0,75 a 1,62) mientras que en las 136 personas que no lo tuvieron fue de 1,54 (DE = 1,26; IC; 1,32 a 1,75). Al analizar la fuerza de asociación entre las dos variables se encuentra que no hay diferencias estadísticamente significativas (t corregida = 1,468 p = 0,150).

De las 141 personas que tenían entre 0-2 prescriptores 24 (17,0 %; IC-95 % 11,7 a 24,1) tenían RNMM, mientras que de las 22 personas que tenían 3 ó más prescriptores 3 (13,6 %; IC-95 % 4,7 a 33,3), lo hicieron por este problema. Cuando se analizó la fuerza de asociación no se observaron diferencias estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher; p =1,000). Tabla 17.

	0-2 PREESCRITORES	> 3 PREESCRITORES	
RNMm	24	3	27
NO RNMm	117	19	136
	141	22	163

Tabla 17. Tabla de contingencia tener RNMM*Número de prescriptores

H. HÁBITO TABÁQUICO

De las 38 personas fumadoras que ingresaron en la UARH 10 (26,3 %; IC-95 %: 15,0 a 42,0) tenían RNMM, mientras que de las 125 personas no fumadoras 17 (13,6 %; IC-95 %: 8,7 a 20,7) ingresaron por la misma causa. Se observa que las personas fumadoras tienen el doble de riesgo de tener RNMM que las no fumadoras (OR = 2,27; IC-95 %: 0,94 a 5,50), y

el resultado encontrado apunta a que podrían existir diferencias si el tamaño muestral fuese mayor (Fischer: $p = 0,081$). Manteniendo las mismas proporciones con el doble de pacientes sí que existirían diferencias significativas presentando más riesgo de ingreso por RNMM las personas fumadoras que las no fumadoras. Ver Figura 22.

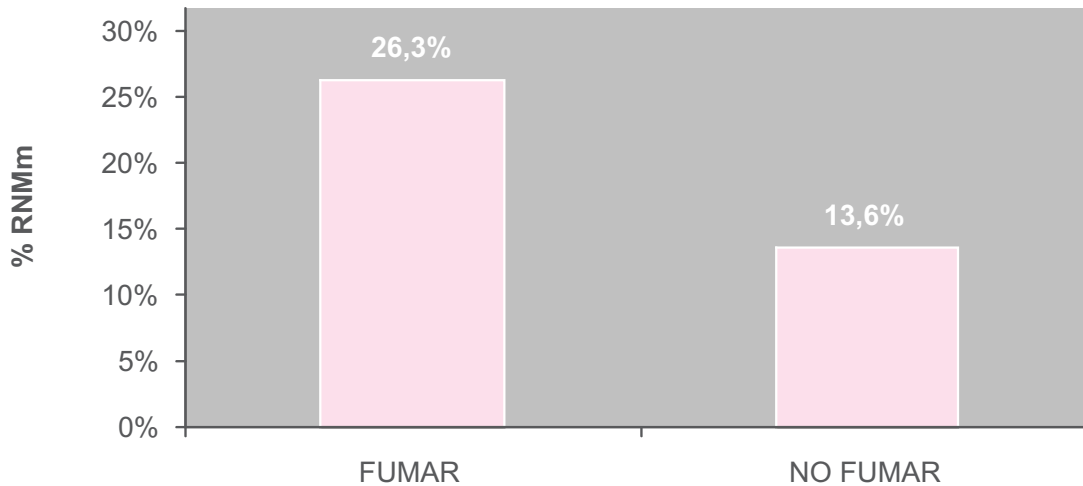


Figura 22. Prevalencia de RNMM en las personas ingresadas en la UARH del HUMV según el hábito de fumar.

I. NIVEL EDUCATIVO

Nivel Educativo	Sí RNM	No RNM	%	OR	IC-95 %
<i>Tener estudios superiores vs no tenerlos</i>	7	25	21,8	1,55	0,59 a 4,07
<i>No ha estudiado vs Resto</i>	7	63	10,0	0,41	0,16 a 1,02
<i>Básico vs Resto</i>	13	48	21,3	1,70	0,74 a 3,92
<i>Diplomado vs Resto</i>	7	16	30,4	2,63	0,96 a 7,18
<i>Licenciado ó superior vs Resto</i>	0	9	0,0	0,24	0,01 a 4,32

Tabla 18. Relación y fuerza de asociación entre el nivel educativo y tener RNMM

Para el análisis de la fuerza de asociación entre los niveles educativos y la existencia de RNMM se calcularon las OR tomando como base el resto de niveles culturales frente a cada uno en concreto. De la tabla 18 se deduce que las personas con más riesgo de tener un RNMM son aquellas que han estudiado una diplomatura. En contra de la hipótesis previa de que probablemente las personas con menos estudios sean las que con más probabilidad ingresen por este problema. Los diplomados tienen más del doble de riesgo de tener RNMM, encontrándose además diferencias estadísticamente significativas frente al resto de la población con distinto nivel educativo. Con este resultado se deduce que hay una tendencia a tener más probabilidad de tener RNMM conforme aumenta el nivel educativo en los pacientes. Sin embargo, esto es cierto hasta que se llega a pacientes con licenciaturas o niveles superiores en los que la prevalencia de RNMM encontrada es del cero por ciento. (Ver Figura 23).

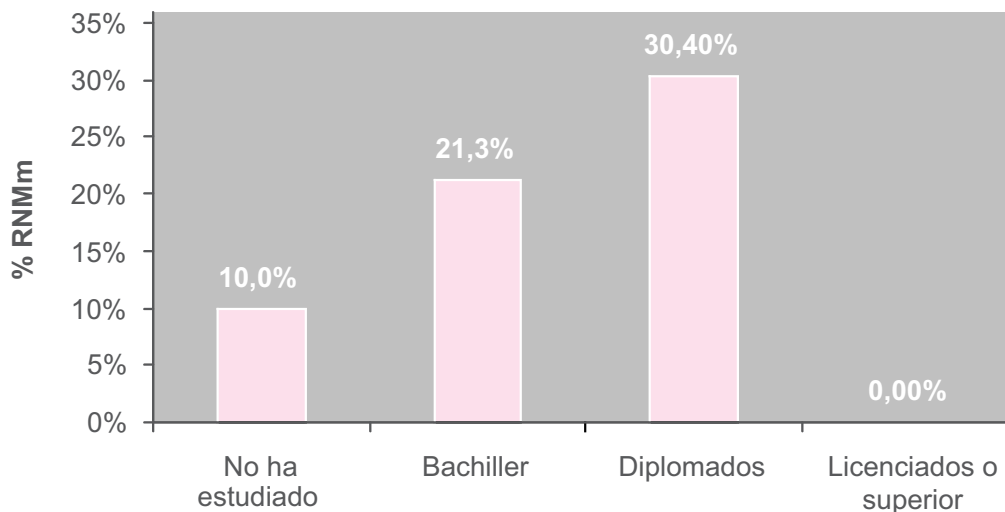


Figura 23. Prevalencia de RNMM según nivel educativo en la población ingresada en la UARH del HUMV de Santander.

J. CONSUMO DE PLANTAS MEDICINALES

De las 50 personas que consumían plantas medicinales 5 (10,0 %; IC-95 %: 4,3 a 21,4) tuvieron RNMM, mientras que de las 113 que no consumían plantas 22 (19,5 %; IC-95 %: 13,2 a 27,7) ingresaron por este problema. Se analizó la posible asociación entre el consumo de plantas y tener RNMM y se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas (Fischer: $p = 0,172$).

K. LUGAR DE RESIDENCIA

Se analizó la posible relación entre la existencia de RNMM y el lugar de residencia, tomando como base cada lugar de residencia frente al resto sin encontrarse diferencias significativas. (Ver tabla 19).

	Sí RNMM	No RNMM	RNMM (%)	OR	IC-95 %
Capital	14	78	15,2	0,80	0,35 a 1,83
Provincia	13	58	18,3	1,25	0,55 a 2,86

Tabla 19. Relación entre el lugar de Residencia y la existencia de RNMM

De la tabla anterior se deduce que tienen las mismas probabilidades de tener RNMM las personas que viven en la capital como las personas que viven en la provincia.

L. ALERGIAS

De las 25 personas que manifestaron cualquier tipo de alergia (medicamentosa, alimentaria, ambiental, animal) 5 (20,0 %; IC-95 %: 8,9 a 39,1) tuvieron RNMM, mientras que de las 138 personas que no presentaron ningún tipo de alergia 22 (15,9 %; IC-95 %: 10,8 a 23,0), presentaron este problema. Cuando se analizó la fuerza de asociación entre las dos poblaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Fischer: $p=0,570$), es decir, que tanto las personas con alergias como las que no las tienen, presentan la misma probabilidad de tener RNMM.

Alergias a medicamentos

De las 17 personas que presentaban alergias medicamentosas 3 (17,6 %; IC-95 % 6,2 a 41,0) tuvieron RNMM, mientras que de las 146 personas ingresadas que no tenían alergias a medicamentos 24 (16,4 %; IC-95 % 11,3 a 23,3) presentaron RNMM. No se encontraron diferencias significativas entre las dos poblaciones, por lo que ambas tienen el mismo riesgo tener RNMM. (OR = 1,09; IC-95 %: 0,29 a 4,08).

Alergias no medicamentosas

De las 9 personas que presentaban otras alergias no medicamentosas 2 (22,2 %; IC-95 % 6,3 a 54,7) tenían RNMM, y de las 154 personas ingresadas que no tenían alergia no medicamentosas 25 (16,2 %; IC-95 % 11,2 a 22,9) tuvieron RNMM. No se encontraron diferencias significativas entre las dos poblaciones, por lo que ambas tienen el mismo riesgo de tener RNMM. (OR = 1,47; IC-95 %: 0,29 a 7,52).

M. ALCOHOL

Consumo diario de alcohol

Al analizar la relación entre la gente que presentó RNMM y la que consumía alcohol a diario, se encontró que no había diferencias significativas. OR = 0,90 (IC-95 % 0,35 a 2,31). Ver tabla 21.

CONSUMIR ALCOHOL A DIARIO

	Factor-sí	Factor-no		
RNM(m)-si	7	20	27	P =0,831 (Chi Cuadrado)
RNM(m)-no	38	98	136	
	45	118	163	P =1,000 (FISCHER)

Tabla 21. Tabla de contingencia tener RNMM*consumir alcohol a diario

Consumo de alcohol durante los síntomas de ingreso

Al analizar la relación entre la gente con RNMM y la que consumió alcohol durante los días previos al ingreso, se encontró que no había diferencias significativas. OR = 0,73 (IC-95 % 0,20 a 2,64). Ver tabla 22.

CONSUMIR ALCOHOL DURANTE SINTOMAS INGRESO

	Factor-si	Factor-no		
RNM(m)-sí	3	24	27	P =0,624 (Chi Cuadrado)
RNM(m)-no	20	116	136	
	23	140	163	P =0,769 (FISCHER)

Tabla 22. Tabla de contingencia tener RNMm*consumir alcohol durante los síntomas de ingreso

N. MEDICAMENTOS COMPLEJOS

En este apartado se estudiará el uso de Medicamentos Complejos (MC) como posible factor de riesgo de ingresar por RNM, ya que se anotó como variable el que la persona en general utilizara unos medicamentos complejos, independientemente de que fuera este el que le causara el RNM.

De las 38 personas que usaban especialidades farmacéuticas complejas (EFC), 2 (5,3 %; IC-95 % 1,5 a 17,3) tuvieron RNMm, mientras que de las 125 personas no los consumían 25 (20,0 % IC-95 % 13,9 a 27,9) ingresaron por este problema. Cuando se analizó la fuerza de asociación entre las dos variables se encontró que había diferencias estadísticamente significativas (OR = 0,22; IC-95 % 0,05 a 0,99). En este caso en contra de la hipótesis previa consumir este tipo de medicamentos se comporta como factor protector, presentando las personas que no las consumen 4 veces más riesgo de ingresar por RNMm que las que no las consumen. De todas maneras son pocos casos y sería necesario un estudio de un mayor tamaño muestral. Ver tabla 23.

	Factor-si	Factor-no		
RNM(m)-sí	2	25	27	P =0,032 (Chi Cuadrado)
RNM(m)-no	36	100	136	
	38	125	163	P =0,044 (FISCHER)

Tabla 23. Tabla de contingencia tener RNMm * Usar Medicamentos Complejos.

Cuando se asoció la variable número de especialidades farmacéuticas complejas con tener RNMM, se vio que la media de MC usadas por la gente que tuvo RNMM fue de 0,15 (DE = 0,60; IC: 0,0 a 0,39), mientras que la media de MC en las personas que no tenía RNMM fue de 0,50 (DE = 0,94; IC: 0,34 a 0,66). Cuando se analizó la fuerza de asociación entre las dos variables se confirma que existen diferencias significativas (t corregida = 2,492; p = 0,016).

O. COMORBILIDAD

De las 27 personas que tenían de base 2 o más patologías crónicas de base 2 (7,4 %; IC-95 % 2,1 a 23,4), presentaron RNMM, mientras que en las 136 personas que presentaban una o ninguna patología de base 25 (18,4 %; IC-95 % 12,8 a 25,7), ingresaron por este problema. Cuando se buscó la posible asociación entre las dos variables no se encontraron diferencias significativas (OR = 0,36; IC-95 % 0,08 a 1,60), es decir que presentan la misma probabilidad de tener RNMM tanto las personas que tienen comorbilidad como las que no la tienen, aunque son pocos casos. Tabla 24.

	Factor-si	Factor-no		
RNM(m)-si	2	25	27	P =0,161 (Chi Cuadrado)
RNM(m)-no	25	111	136	
	27	136	163	P =0,256 (FISCHER)

Tabla 24. Tabla de contingencia tener RNMM * tener comorbilidad

1.8. Prevalencia de RNM según: diagnóstico principal, manifestaciones clínicas, duración de la estancia, ingreso en otras unidades.

DIAGNÓSTICO

Estudio del porcentaje de diagnósticos y tener RNMM. Previamente se agruparon los diagnósticos según la clasificación CIE-9 (utilizada en la codificación de la patología ingresada en los hospitales), tal y como se refleja en la tabla 14.

Diagnóstico	Sí RNM	No RNM	%	IC-95 %
Digestivo	2	23	8,0	2,2 a 25,0
Genitourinario	3	2	60,0	23,1 a 88,2
Circulatorio	9	55	14,1	7,6 a 24,6
Envenenamiento no voluntario	1	0	100,0	20,7 a 100,0
Infecciosas	0	3	0,0	0 a 56,1
Osteoarticular	1	0	100,0	20,7 a 100,0
Piel	1	4	20,0	3,6 a 62,4
Respiratorio	6	25	19,4	9,2 a 36,3
Síntoma mal definido	1	16	5,9	1,0 a 27,0
Sistema nervioso	1	5	16,7	3,0 a 56,4
Trastornos mentales	2	3	40,0	11,8 a 76,9

Tabla 14. Relación entre el diagnóstico y la existencia de RNMM

Las patologías mayormente atendidas en la UARH corresponden a aquellas relacionadas con el sistema circulatorio, respiratorio y digestivo. En estas poblaciones se encontró una prevalencia de RNMM del 14,1 % (IC-95 % 7,6 a 24,6), 19,4 % (IC-95 % 9,2 a 36,3), y del 8,0 % (IC-95 % 2,2 a 25,0) respectivamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando se analizó la relación entre el síntoma principal del ingreso y la existencia de RNMM, tomando como referencia el presentar un determinado síntoma frente al resto, se encontró que existían diferencias casi significativas entre la población que presentó como manifestación clínica principal del ingreso manifestaciones generales, frente a las que presentaron otras (Fischer: $p = 0,098$). La gente que presentó como síntoma principal del ingreso manifestaciones generales tales como astenia, cansancio, edema, fiebre o sudoración, tienen el doble de riesgo de tener RNMM que el resto. Esto puede ser por el tamaño muestral, ya que si lo doblamos y mantenemos las mismas proporciones sí que existirían diferencias muy significativas. Ver tabla 20.

	<i>Sí RNM</i>	<i>No RNM</i>	<i>RNM (%)</i>	<i>OR</i>	<i>IC-95 %</i>
MANIFESTACIONES GENERALES	8	21	27,6	2,31	0,89 a 5,95
MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS	7	32	21,9	1,14	0,44 a 2,93
MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO	3	26	11,5	0,53	0,14 a 1,89
MANIFESTACIONES DIGESTIVAS	3	32	9,3	0,41	0,12 a 1,44
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES	4	18	22,2	1,14	0,35 a 3,68
OTRAS (Psiquiátricas, Piel, Visión, Musculoesqueléticas)	2	8	25,0	1,28	0,26 a 6,39

Tabla 20. Fuerza de asociación entre el síntoma principal del ingreso y la existencia de RNMM

DURACIÓN DE LA ESTANCIA

La duración media de la estancia en la UARH de las 27 personas con RNMM fue de 2,44 días (DE = 1,18; IC: 1,97 a 2,91), mientras que la duración media de la estancia en las 136 personas sin RNMM fue de 2,55 días (DE = 1,60; IC: 2,28 a 2,82). Cuando se analizó la

existencia de diferencias entre las dos poblaciones se encontró que no había diferencias estadísticamente significativas (t corregida = 0,401; $p = 0,690$). Es decir, que la gente con RNMM ingresa durante el mismo tiempo, que la que no ingresa por este motivo.

INGRESO EN OTRAS UNIDADES

De las 27 personas que ingresaron en la UARH con un RNMM el 18,5 % (IC-95 % 8,2 a 36,7), ingresaron en otras unidades. De las 30 personas que ingresaron en otras unidades 5 (16,6 %; IC 95 % 7,3 a 33,6) tenían un RNMM, mientras que de las 133 personas que no ingresaron en otras unidades 22 (16,5 %; IC-95 % 11,2 a 23,8) tenían RNMM, sin encontrarse diferencias significativas (OR = 0,99; IC-95 % 0,34 a 2,87). Ver Figura 24. La prevalencia de RNMM en la población que ingresó en otras unidades es similar a la de los pacientes que fueron dados de alta.

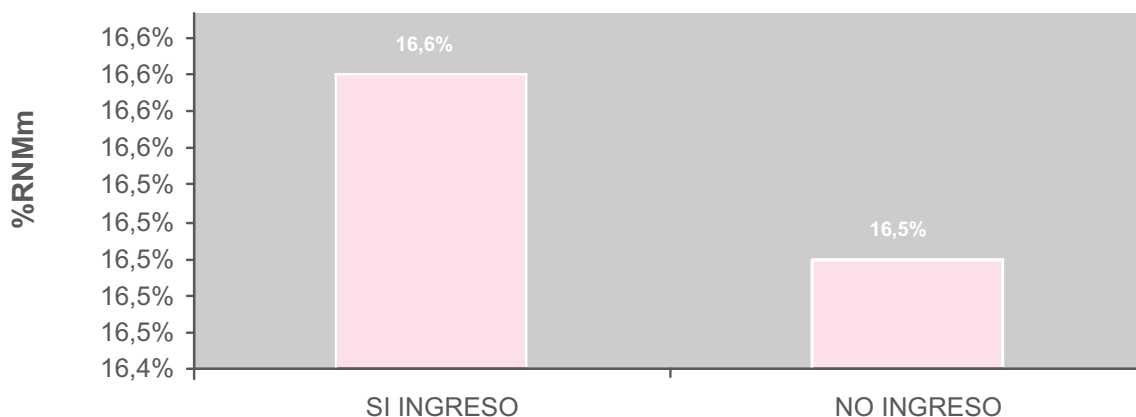


Figura 24. Prevalencia de RNMM según ingreso en otras unidades.

1.9. Prevalencia de ingresos por falta de adherencia al tratamiento

El término cumplimiento o adherencia hace referencia al grado de ajuste del comportamiento y seguimiento de un paciente, de las recomendaciones del tratamiento farmacológico y no farmacológico establecidos por el prescriptor. Teniendo en cuenta esta definición, se ha encontrado que de las 163 personas ingresadas en la UARH, en 5 casos el incumplimiento terapéutico fue la causa principal del ingreso, sin existir otros factores relevantes que lo explicaran. Esto supone que un 3,1 % (IC-95 %: 1,3 a 7,0) de los pacientes ingresados en la UARH ingresaron por este problema. De cada 100 personas ingresadas 3 ingresarán

por incumplimiento. Dentro de las 27 personas ingresadas en la UARH con RNMM, 5 (18,5 %; IC-95 % 8,2 a 36,3) ingresaron por este problema.

El incumplimiento como causa principal de ingreso hospitalario originó dos problemas de salud no tratados. En el primer caso, el paciente tenía prescrito un antibiótico que no tomó y que acabó en ingreso, en el segundo el paciente tenía prescrito acenocumarol, y decidió no tomarlo. La falta de adherencia al tratamiento también originó dos inseguridades cuantitativas. En un caso el paciente tenía prescrito una dosis de ibuprofeno y por su cuenta, aumenta la dosis prescrita e ingresa con una hemorragia digestiva. En el otro caso se originó una intoxicación por morfina en un paciente que tenía prescrito morfina de rescate y por falta de comprensión de la pauta, toma una dosis superior ingresando en el hospital con delirio. El quinto y último caso de incumplimiento originó una ineffectividad cuantitativa en la que el paciente olvidó tomar la dosis prescrita de ácido valproico e ingresa con una crisis comicial. En este caso el incumplimiento queda demostrado definitivamente con la aparición de niveles infraterapéuticos en sangre cuando se midió la concentración del fármaco.

Cuando se valoró en los 27 pacientes con RNMM el grado de adherencia (Bien = cumple bastante o totalmente y Mal = cumple poco o no cumple) se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas (Fisher: $p = 0,663$) entre las dimensiones del RNMM y el grado de cumplimiento (tabla 25).

	CUMPLE BIEN	CUMPLE MAL
NECESIDAD	2 (14,3 %; IC-95 % 4,0 a 39,9)	2 (40,0 %; IC-95 % 11,8 a 76,9)
EFFECTIVIDAD	6 (42,9 %; IC-95 % 21,4 a 67,4)	1 (20,0 %; IC-95 % 3,6 a 62,4)
SEGURIDAD	6 (42,6 %; IC-95 % 21,4 a 67,4)	2 (40,0 %; IC-95 % 11,8 a 76,8)

Tabla 25. Grado de adherencia y dimensiones de RNMM

Se observa que en la tabla anterior el número total de casos con RNMM es de 19 con lo que faltarían 8 casos hasta llegar a los 27 en los que el ingreso fue por este problema. Estos ocho casos corresponden a todos los problemas de salud encontrados en los que no había ningún tratamiento prescrito y en los que al no existir tratamiento, no se podía evaluar el cumplimiento.

1.10. Conocimiento

De las 27 personas ingresadas en la UARH por un RNMM, 11 personas no conocían o conocían poco el medicamento implicado en el RNMM. Esto supone que en un 40,7 % (IC-95 % 24,5 a 59,3) de los pacientes ingresados con RNMM no conocían bien el medicamento responsable del ingreso. Es importante destacar que en los 11 casos encontrados se incluyen los 5 casos de incumplimiento mencionados en el apartado anterior. Con lo que es posible que el desconocimiento del medicamento haya influido en el incumplimiento de la pauta prescrita y por tanto en la aparición de RNMM.

Cuando se valoró en los pacientes con RNMM el grado de conocimiento del medicamento, se encontró que no había diferencias estadísticamente significativas entre las dimensiones del RNMM y el grado de conocimiento (Fisher: $p = 0,725$) (tabla 26).

	CUMPLE BIEN	CUMPLE MAL
NECESIDAD	1 (10,0 %; IC-95 % 1,8 a 40,4)	3 (27,3 %; IC-95 % 9,7 a 56,6)
EFFECTIVIDAD	4 (40,0 %; IC-95 % 16,8 a 68,7)	3 (27,3 %; IC-95 % 9,7 a 56,6)
SEGURIDAD	5 (50,0 %; IC-95 % 23,7 a 76,3)	5 (45,5 %; IC-95 % 21,3 a 72,0)

Tabla 26. Grado de conocimiento y dimensiones de RNMM

1.11. Prevalencia de reacciones adversas que motivan ingreso

Según la metodología Dader y con el algoritmo diseñado para esta tesis (Anexo 4) de las 27 personas con RNMM, 9 (33,3 % IC-95 % 18,6 a 56,2) ingresaron directamente por una RAM. Este resultado referido al total de la población (N =163) indica que un 5,5 % (IC-95 % 2,9 a 10,2) de la población ingresada en la UARH del HUMV de Santander lo hizo por este problema. De las 163 personas ingresadas durante el período de estudio 3 (1,8 %; IC-95 % 0,6 a 5,3) lo hicieron por una RAM definitiva, 4 (2,5 %; IC-95 % 1,0 a 6,1) por una RAM probable, y 2 (1,2 %; IC-95 % 0,3 a 4,4) por una RAM posible. Tabla 27 y 28.

RNM	EXPLICACIÓN
Problema de salud no tratado	RAM por retirada brusca de DILTIAZEM que desencadena angina.
Inseguridad no cuantitativa	<p>RAM por náuseas y vómitos con AMOXICILINA/CLAVULÁNICO.</p> <p>RAM por interacción DIGOXINA/FUROSEMIDA que desencadena bradicardia.</p>
Inseguridad cuantitativa	<p>RAM por interacción DIGOXINA/ Insuficiencia Renal que desencadena intoxicación digitálica.</p> <p>RAM por interacción KETOROLACO /Insuficiencia Renal/CLOPIDOGREL que desencadena hemorragia digestiva.</p> <p>RAM por exceso de Dosis de IBUPROFENO que desencadena Hemorragia digestiva.</p> <p>RAM por interacción LACTULOSA/situación fisiológica desencadena hipopotasemia.</p> <p>RAM por interacción de LORAZEPAM que desencadena depresión respiratoria.</p> <p>RAM por exceso de Dosis de MORFINA que origina síndrome confusional.</p>

Tabla 27. Descripción de RAM que motivaron ingreso por tipo de RNM.

De las 163 personas ingresadas en la UARH según el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, el número de RAM que motivaron el ingreso del paciente fueron 13. Es decir, que un 8,0 % de la población atendida en la UARH (IC-95 % 4,7 a 13,0) ingresó por una RAM. Figura 25. De las 163 personas ingresadas durante el período

de estudio 0 (0,0 %; IC-95 % 0,0 a 2,3) lo hicieron por una RAM definitiva, 7 (4,3 %; IC-95 % 2,1 a 8,6) por una RAM probable, 3 (1,8 %; IC-95 % 0,6 a 5,3) por una RAM posible, y 3 (1,8 %; IC-95 % 0,6 a 5,3) por una RAM condicional.

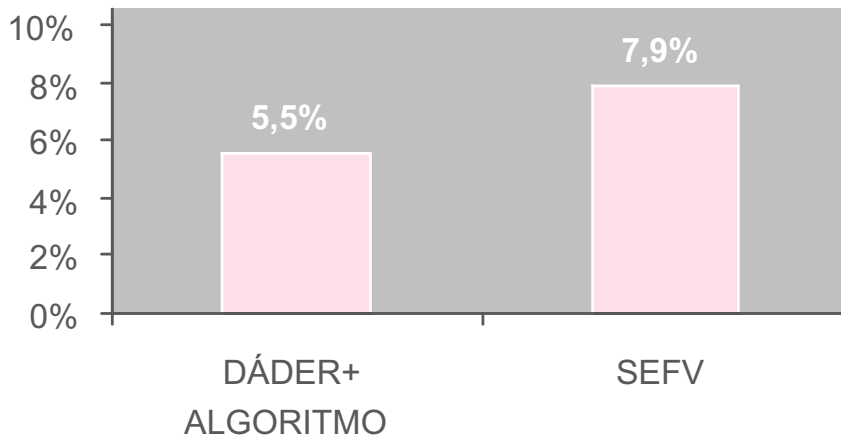


Figura 25. Prevalencia de RAM en la población ingresada en la UARH del HUMV de Santander según algoritmo utilizado.

	Dader + algoritmo	SEFV
DEFINITIVO	3	0
PROBABLE	4	7
POSIBLE	2	3
CONDICIONAL	0	3

Tabla 28. Comparación según diferentes métodos de la prevalencia de RAM como causa de ingreso

$X^2 = 5,27$ $p = 0,072$

Entre los casos nuevos encontrados por el algoritmo del SEFV destaca una bradicardia secundaria a atenolol, una exacerbación de angina por retirada de Diltiazem, una exacerbación de angina por incumplimiento de Diltiazem y un cuadro de hipocoagulabilidad por interacción Acenocumarol/Ciprofloxacino.

En cuanto a las categorías de probabilidad encontradas según la Metodología Dader con apoyo del algoritmo diseñado (Anexo 4) y tal como se describe en la página 83 de material y métodos, se ha encontrado que de las 9 RAM detectadas 3 (33,3 % IC-95 % 12,1 a 64,6) fueron definitivas, 4 (44,4 % IC-95 % 18,9 a 73,3) fueron probables, y 2 (22,2 % IC-95 % 6,3 a 54,7) posibles. En cuanto a las categorías de probabilidad encontradas por el algoritmo del SEFV, de las 13 RAM detectadas 0 (0,0 % IC-95 % 0,0 a 22,8) fueron definitivas, 7 (53,8 % IC-95 % 29,1 a 76,8) fueron probables, 3 (23,1 % IC-95 % 8,2 a 50,3) posibles, y 3 condicionales (23,1 % IC-95 % 8,2 a 50,3). Figura 26.

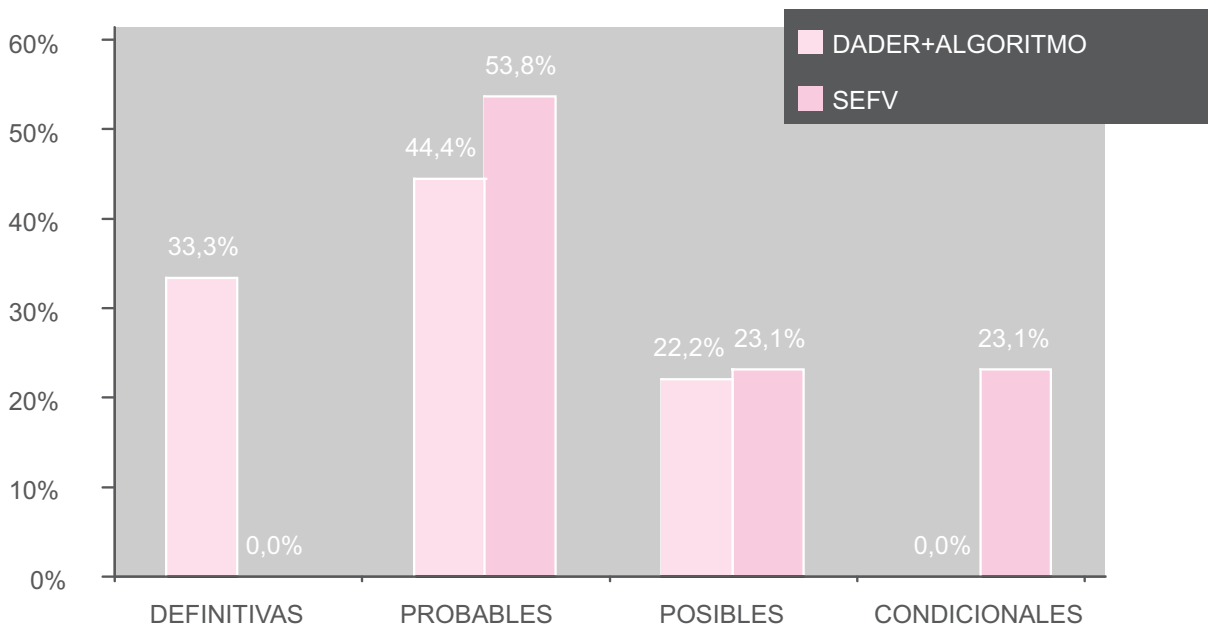


Figura 26. Distribución categorías de probabilidad de RAM según método utilizado

1.12. Prevalencia y descripción de causas relacionadas con la aparición de RNM

A. PREVALENCIA

En los 27 RNMM detectados se ha encontrado que 8 (29,6 %; IC-95 % 15,9 a 48,5) tenían origen la prescripción, 19 (70,4 %; IC-95 % 51,5 a 84,1) en el paciente, y 7 (25,9 %; IC-95 % 13,2 a 44,7) en la monitorización.

Entre las 27 personas con RNMM se ha encontrado que un solo RNM puede tener origen en la prescripción, en el paciente, en la monitorización o en una combinación de los mismos. Un 74,1 % (IC-95 % 55,3 a 86,8) de la población tuvo RNMM con un único origen, pero un 25,9 % (IC-95 % 13,2 a 44,7) de la población tuvo un RNMM en el que podría influir más de una causa.

De las 163 personas incluídas 14 (8,6 %; IC-95 % 5,2 a 13,9) tuvieron un RNMM con origen en el paciente, 6 (3,7 %; IC-95 % 1,7 a 7,8) con origen en la prescripción, 5 (3,1 %; IC-95 % 1,3 a 7,0) con origen en el paciente y en la monitorización, y las 2 personas restantes (1,2 %; IC-95 % 0,3 a 4,4) sufrieron un RNMM con origen en la prescripción y en la monitorización. Figura 27.

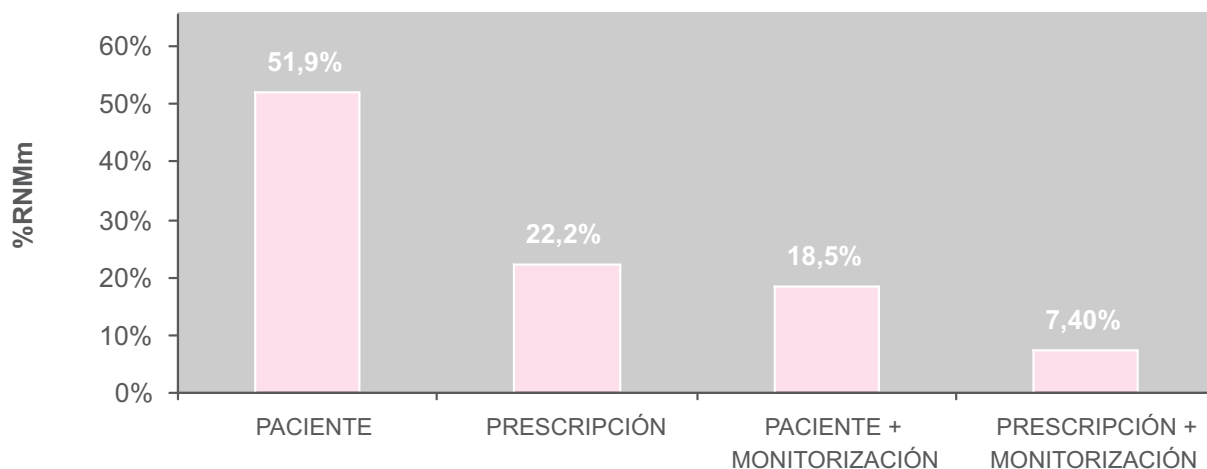


Figura 27. Distribución de los RNM según su origen en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV de Santander con RNMM durante el período del estudio.

B. DESCRIPCIÓN

En la tabla 29 se da una explicación detallada de los RNMM encontrados y las causas relacionadas con su aparición.

Problema salud no tratado	RAM por retirada precoz ó brusca del medicamento.(PA)	2
	Ha pasado tiempo suficiente y el paciente no va al médico.(PA)	7
	Incumplimiento total por el paciente del medicamento prescrito.(PA)	2
	No se detecta la falta de tratamiento por ningún profesional sanitario. (M)	2
	El paciente no comenta síntomas al médico por lo que no se pone tratamiento.(PA)	1
Inefectividad no cuantitativa	Paciente resistente al medicamento a pesar de estar bien seleccionado.(PA)	4
	No se detecta la inefectividad por ningún profesional sanitario.(M)	1
	Inefectividad independiente de la dosis y el paciente no va al médico. (PA)	1
Inefectividad cuantitativa	Inefectividad por infradosificación y el paciente no va al médico.(PA)	2
	Infradosificación por incumplimiento de la pauta prescrita por el médico.(PA)	1
Inseguridad no cuantitativa	Paciente resistente y con RAM al medicamento (PA)	1
Inseguridad cuantitativa	RAM por error en la comprensión de la pauta. (PA)	1
	No se detecta riesgo de inseguridad.(M)	4
	El paciente no comenta los síntomas al médico y no se ajusta la dosis. (PA)	1
	RAM por Interacción medicamento-medicamento(PR)	2
	RAM por prescripción de dosis superior a la recomendada para esa persona por su situación fisiológica ó patología de base (PR)	4

PA: ORIGEN PACIENTE; **M:** ORIGEN MONITORIZACIÓN; **PR:** ORIGEN PRESCRIPCIÓN

Tabla 29. Explicación de los RNMM encontrados según el proceso de la cadena del medicamento en el que se originan.

Con la tabla anterior se obtiene una información sencilla de interpretar para cuando se quieran diseñar estrategias específicas de prevención de RNMM. En primer lugar, habría que fijarse en los RNM más graves y en los más frecuentes. Las causas más frecuentes de RNM han sido las prescripciones inadecuadas según el estado fisiológico de la persona o de su patología de base, seguidos de la falta de monitorización del tratamiento y de las interacciones medicamentosas con origen en la prescripción. Luego estos tres puntos según los resultados de esta investigación podrían ser prioritarios a la hora de prevenir la aparición de los RNM y diseñar estrategias de prevención.

Con esta tabla también se sabe que el error que con más frecuencia cometen los pacientes es el de no acudir o tardar demasiado tiempo en ir al médico ante una incidencia ocurrida con su salud. Este sería otro punto prioritario a tener en cuenta a la hora de diseñar programas de prevención de RNMM.

2. RNM QUE CONTRIBUYEN A INGRESO

2.1. Prevalencia

De las 163 personas ingresadas en la UARH del HUMV 26 (16,0 %; IC-95 % 11,1 a 22,3) presentaron RNMc. Figura 28.

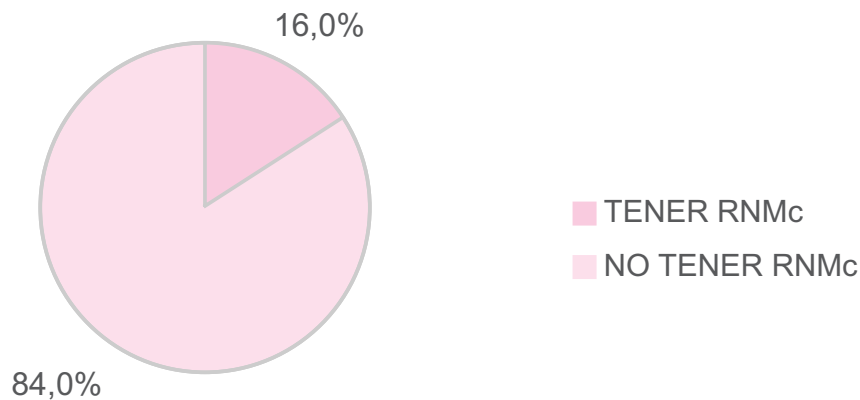


Figura 28. Prevalencia de RNMc en la población ingresada en la UARH del HUMV.

La distribución de los RNMc según su probabilidad de aparición se presenta en la figura 29. De los 26 RNMc encontrados 0 (0,0 %; IC-95 % 0,0 a 12,9) fueron definitivos, 10 probables (38,5 %; IC-95 % 22,4 a 57,5) y 15 posibles (57,7 %; IC-95 % 38,9 a 74,5). Si excluimos los posibles la prevalencia de RNMc en las 163 personas ingresadas en la UARH fue de 6,1 % (IC-95 % 3,4 a 10,9).

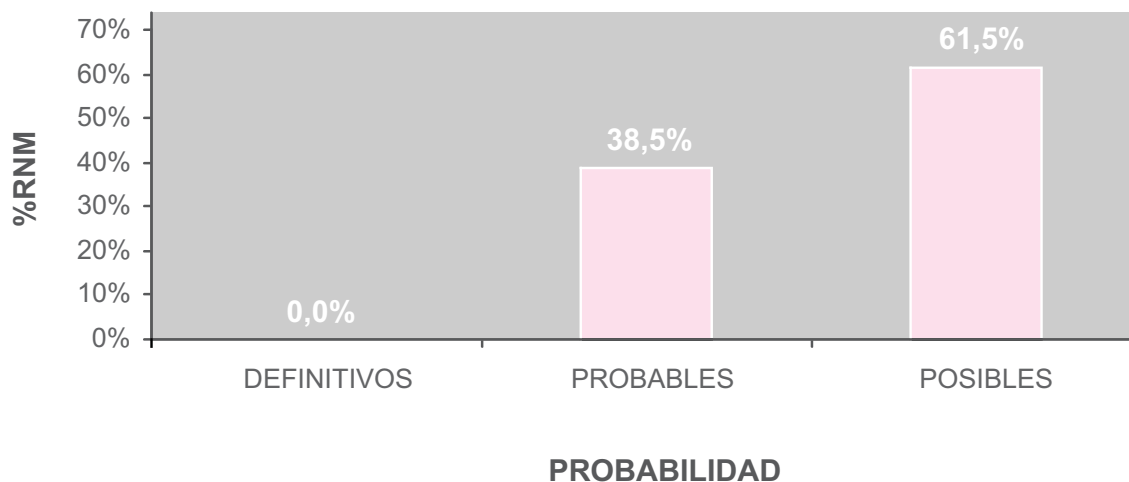


Figura 29. Prevalencia de RNM según probabilidad en la población que presentó RNMc.

2.2. Dimensiones

De las 163 personas ingresadas en la UARH, 7 (4,3 %; IC-95 % 2,1 a 8,6) presentaron un RNMc de necesidad, 14 (8,6 %; IC-95 % 5,2 a 13,9) de efectividad y 5 (3,1 %; IC-95 % 1,3 a 7,0) de seguridad.

2.3. Tipos

Los problemas de ineffectividad relacionados con la dosis son los de mayor prevalencia dentro de la gente que presentó RNMc, seguidos de los problemas salud derivados de no usar un medicamento que el paciente necesita y de los problemas de inseguridad relacionados con la dosis respectivamente. Tabla 30.

Tipo RNMc	Frecuencia	%	IC-95 %
1. Problema de salud no tratado	6	3,7	1,7 a 7,8
2. Medicamento innecesario	1	0,6	0,1 a 3,4
3. (Inefectividad no cuantitativa)	4	2,5	1,0 a 6,1
4. (Inefectividad cuantitativa)	10	6,1	3,4 a 10,9
5. (Inseguridad no cuantitativa)	1	0,6	0,1 a 3,4
6. (Inseguridad cuantitativa)	4	2,5	1,0 a 6,1

Tabla 30. Distribución de tipos de RNM en las 163 personas con RNM en la UARH del HUMV.

Mientras que en los pacientes RNMc predominan los problemas de salud no tratados, inseguridades relacionadas con la dosis e inefectividades no cuantitativas, en los RNMc son las inefectividades cuantitativas relacionadas con la dosis, los problemas de salud no tratados y las inseguridades cuantitativas respectivamente. Figura 30.

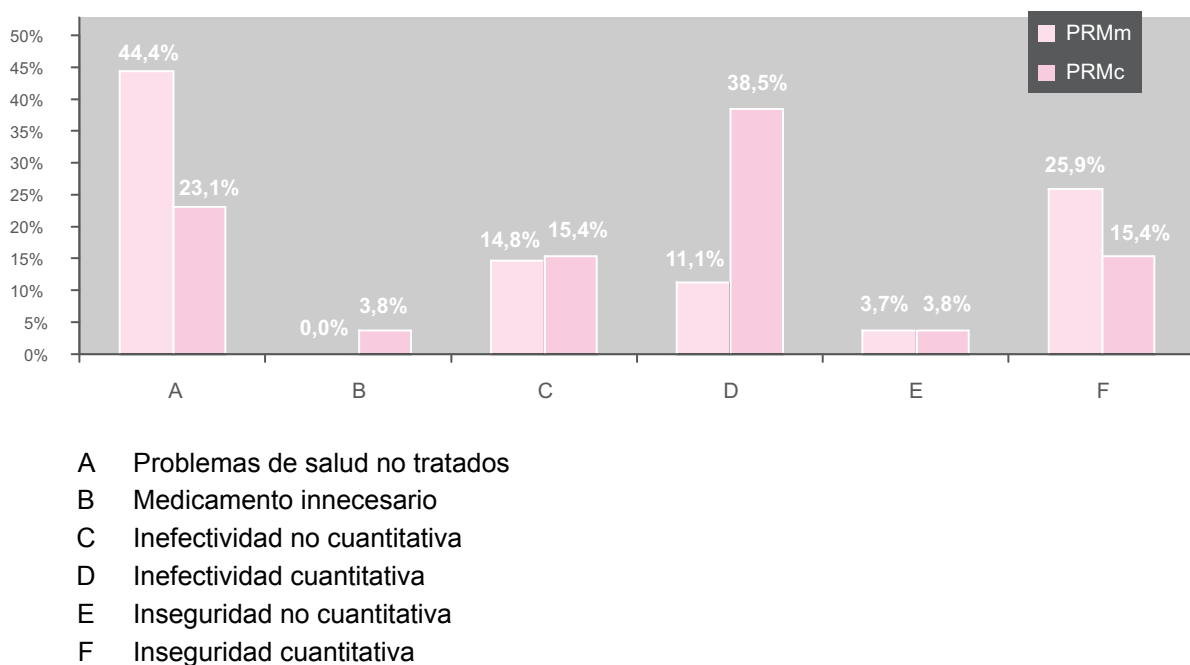


Figura 30. Prevalencia de RNMm y RNMc según tipos en la población de estudio.

De los 10 RNMc por ineffectividades cuantitativas encontrados, 6 (60,0 %; IC-95 % 31,3 a 83,2) fueron originados por incumplimiento terapéutico, 3 (30,0 %; IC-95 % 10,8 a 60,3) porque se prescribió una dosis inferior a la recomendada para esa persona, y 1 (10,0 %; IC-95 % 1,8 a 40,4) porque se prescribió una interacción no beneficiosa entre 2 medicamentos. En un 50 % (IC-95 % 18,8 a 81,2) de los casos de incumplimiento, estaban implicados los fármacos que se emplean para terapia del aparato respiratorio. En la tabla 31 se explica con más detalle las ineffectividades cuantitativas encontradas.

Incumplimiento parcial de <i>MESALAZINA</i> por el paciente.
Se prescribe dosis de <i>FUROSEMIDA</i> inferior a la recomendada en esa persona.
Incumplimiento parcial de dosis ó pauta de <i>ENALAPRIL</i> .
Incumplimiento parcial de <i>TERBUTALINA</i> por el paciente.
Inefectividad de tratamiento para tensión por interacción <i>NIFEDIPINO/FENITOINA</i> .
Incumplimiento parcial de <i>LORAZEPAM</i> por el paciente.
Se prescribe dosis de <i>MESALAZINA</i> inferior a la recomendada en esa persona.
Incumplimiento parcial de <i>BUDESONIDA</i> por el paciente.
Incumplimiento parcial de <i>SALMETEROL/FLUTICASONA</i> por el paciente.
Se prescribe dosis de <i>ATENOLOL</i> inferior a la recomendada en esa persona.

Tabla 31. Explicación de los RNMc encontrados

2.4. Grupos terapéuticos implicadas

De todos los grupos terapéuticos implicados en los RNM que contribuyen a ingreso hospitalario, los más implicados son los empleados para la terapia del aparato cardiovascular (30,7%), los empleados para el sistema respiratorio (19,2%), los de la sangre (11,5%), y los antiinfecciosos sistémicos respectivamente (11,5%). Tabla 32.

Grupo	Descripción	%	IC-95 %
A	Aparato digestivo (antiácidos, antidiabéticos)	2/26(7,7 %)	2,1 a 24,1
B	Sangre y órganos hematopoyéticos (antiagregantes plaquetarios, anti-vitamina K)	3/26(11,5 %)	4,0 a 29,0
C	Aparato cardiovascular (Nitratos, digitálicos, diuréticos, antihipertensivos)	8/26(30,7 %)	16,5 a 50,0
H	Terapia hormonal (corticoesteroides sistémicos)	1/26(3,8 %)	0,7 a 18,9
J	Antiinfecciosos sistémicos (antibióticos)	3/26(11,5 %)	4,0 a 29,0
M	Aparato locomotor (antiinflamatorios derivados del ácido acético y acetamida)	2/26(7,7 %)	2,1 a 24,1
N	Sistema Nervioso (benzodiazepinas, antidepresivos, neurolépticos)	2/26(7,7 %)	2,1 a 24,1
R	Sistema Respiratorio (broncodilatadores)	5/26(19,2 %)	8,5 a 37,9

Tabla 32. Grupos terapéuticos implicados en la población que presentó RNMc.

En la figura 31 se presenta una comparación entre los grupos terapéuticos implicados en los RNmM y los RNMc. En ambos casos se cumple que entre los grupos principalmente implicados se encuentran los fármacos del sistema cardiovascular y los antiinfecciosos sistémicos. Sin embargo, en los RNmM aparecen además los fármacos empleados para el sistema nervioso y aparato locomotor, y en los RNMc los del sistema respiratorio y los de la sangre.

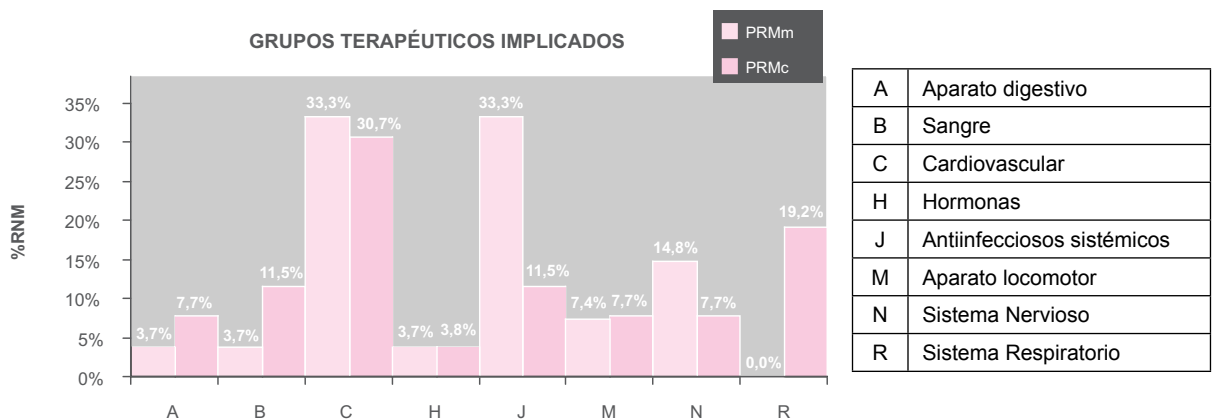


Figura 31. Prevalencia de RNM por grupos terapéuticos en la población con RNmM y con RNMc.

2.5. Evitabilidad

De los 26 RNMc 23 (88,4 %; IC-95 % 71,0 a 96,0) podían haber sido evitados. La evitabilidad de los RNMc fue del 88,9 %; (IC-95 % 71,9 a 96,1).

2.6. Gravedad

De los 26 RNMc encontrados la mayoría fueron de carácter moderado. Ver figura 33.

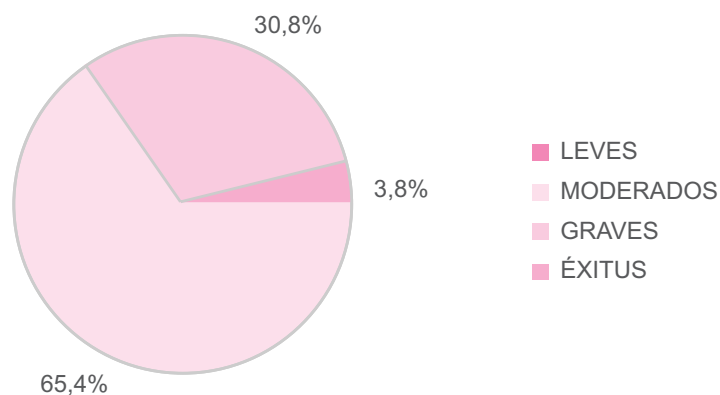


Figura 33. Prevalencia de RNMc según Gravedad.

GRAVEDAD	%; (IC-95%)
Leves	0,0 %; (0,0 a 12,9)
Moderados	65,4 %; (46,2 a 80,6)
Graves	30,8 %; (16,5 a 50,0)
Éxitus	3,8 %; (0,7 a 18,9)

Tabla 33. Prevalencia de RNMc según gravedad

En la figura 34 se observa que no hay diferencias en cuanto a la gravedad entre la gente que presentó RNMm y RNMc.

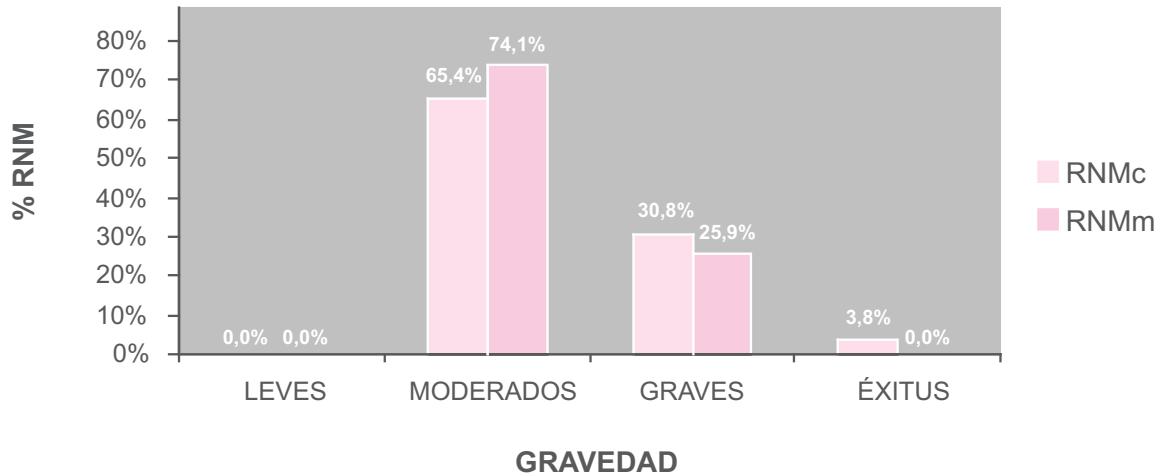


Figura 34. Distribución de gravedad de los RNM entre la gente que presentó RNMc y RNMm

Análisis multivariante. Con esta estrategia no permaneció ninguna variable en el modelo, por lo que únicamente se presenta la estadística bivariable.

V. DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE INGRESOS MOTIVADOS POR RNM

La prevalencia de ingresos motivados por resultados negativos asociados con medicamentos (RNMm) fue del 16,6 %; IC-95 % 11,6 a 23,0. Esto confirma la hipótesis de que los resultados negativos asociados con medicamentos, afectan a gran parte de la población ingresada en la unidad de alta resolución hospitalaria. El porcentaje tan elevado de ingresos por RNMm encontrados en este estudio se debe: al tipo de pacientes que atiende la unidad (ancianos, polimedcados, pluripatológicos, agudos, etc.), a las características del servicio, y a la especialidad de los médicos que los atienden (urgencias o internistas).

El intervalo de ingresos por RNM va del 0,45 al 46 % (McKenney and Harrison 1976, Bergman and Wiholm 1981, Bero et al 1991, Courtman and Stallings 1995, Cunningham et al 1997, Smith et al 1997, Easton et al 1998, Güemes et al 1999, Baena et al 2001, Climente et al 2001, Chan et al 2001, Alonso et al 2002, Marco et al 2002, Martin et al 2002b, Bhalla et al 2003, Howard et al 2003, Koh et al 2003, Bertulyte 2004, Easton 2004, Oh Vernon et al 2004, Calderón et al 2005, Cubero et al 2006, Samoy et al 2006, Somers et al 2006). La amplia variabilidad de los resultados encontrados en estos estudios puede explicarse por: la definición empleada, el número de categorías de RNM incluidas, el diseño del estudio, las herramientas de identificación empleadas (notificación voluntaria, revisión de historias, cuestionarios), los criterios utilizados para su identificación, las categorías de causalidad incluidas (definitivo, probable, posible, condicional), el ámbito del estudio (urgencias, medicina interna, etc.) y el tipo de pacientes (niños, ancianos, pluripatológicos, polimedcados...).

A pesar de existir bastante bibliografía sobre el tema, el hecho de que no exista una definición ni una metodología consensuada para medirlo, sigue originando mucha variabilidad en los resultados, y dificulta en gran medida establecer cuál es la prevalencia real de ingresos motivados por RNM.

Si tenemos en cuenta las publicaciones que utilizaron como método de detección la entrevista y que se hicieron en unidades de observación (corta estancia o medicina interna), el intervalo de ingresos por RNM se estrecha y oscila entre el 14 % y el 46 % (Cunningham et al 1997, Climente et al 2001, Oh et al 2004, Calderón et al 2005, Cubero et al 2006). Este intervalo sitúa la prevalencia del 16,6 % encontrada en esta tesis dentro del rango de resultados encontrados en otros trabajos, por lo que nuestro resultado confirma las prevalencias encontradas en estas investigaciones. Los ingresos por RNM constituyen un problema frecuente de ingreso.

En la revisión realizada por Alonso (2002), cuando se incluyen los estudios que utilizaron definiciones más amplias que la de RAM, y métodos de detección intensivos, la prevalencia de ingresos por RNM es del 14 %, muy próxima a la encontrada en esta tesis.

Entre todos los factores que aumentan la prevalencia de RNM, la entrevista destaca por ser uno de los más importantes. Se ha demostrado que utilizar este método de detección puede duplicar el número de RNM encontrados y que el 63 % de los mismos son de relevancia clínica (Vitkil et al 2006).

El contacto directo con el paciente facilita la identificación de problemas de necesidad, incluyendo aquellos problemas relacionados con la falta de adherencia al tratamiento; sin embargo, todavía son pocos los estudios que lo han incluido como herramienta de identificación de RNM debido al coste personal y económico de su aplicación. A pesar de estas barreras, debido a los resultados encontrados, se debería fomentar el empleo de esta herramienta de detección en estudios sobre RNM.

2. INGRESOS MOTIVADOS POR RNM SEGÚN DIMENSIONES

Los RNMM están asociados fundamentalmente a la dimensión de necesidad. Los problemas de necesidad se encuentran representados fundamentalmente por dos grandes grupos: problemas de salud no tratados, y problemas de salud que son consecuencia usar medicamentos innecesarios. Siempre se ha sabido que estos problemas existían y en alguna ocasión se han cuantificado; pero tras la aparición de algunas publicaciones que han utilizado como herramienta de detección de RNM el contacto directo con el paciente, se ha puesto en evidencia que este problema es mayor y origina más ingresos hospitalarios de los que se pensaba. El uso de la entrevista clínica en esta tesis justificaría que la dimensión más frecuente haya sido la de necesidad.

A favor de esta tesis se han encontrado trabajos realizados en diferentes ámbitos afirmando que la dimensión que más ingresos origina es la de necesidad (Smith et al 1997, Baena et al 2005b). Si comparamos con estudios realizados en una unidad de urgencias y de corta estancia (ámbito similar al de la UARH), se encontró que la dimensión de necesidad fue la causante de la mayor parte de los ingresos por RNM (Climente et al 2001).

Algunas publicaciones han demostrado que la dimensión que más ingresos originó fue la de seguridad, sin embargo es preciso señalar que estos trabajos se realizaron en unidades de geriatría. (Cunningham et al 1997, Chan et al 2001). Aunque en la UARH hay un porcentaje elevado de personas de edad avanzada, no se comporta exactamente como una unidad de geriatría, lo que explicaría las diferencias encontradas. Además, el hecho conocido de que los problemas de seguridad son más frecuentes en los ancianos, justifica que esta dimensión sea la más frecuente en estas unidades.

Finalmente y aunque son pocos, también hay trabajos que sostienen que la dimensión de

efectividad es la de mayor prevalencia (Calderón et al 2005, Cubero et al 2006). Sin embargo fueron realizados en la unidad de ingreso del servicio de urgencias, por lo que sus resultados resultan difíciles de comparar con los de esta investigación.

La evolución que ha sufrido la clasificación de las categorías de RNM es una barrera clave a la hora de poder extrapolar y verificar los hallazgos encontrados en este apartado. La mayoría de los trabajos han utilizado la clasificación propuesta por Strand que incluye ocho categorías diferentes sin ningún criterio de agrupación. En esta tesis se han utilizado seis categorías o tipos, reagrupados a su vez en tres grandes grupos o dimensiones. La escasez de estudios que han utilizado estas tres dimensiones impide sacar conclusiones de peso, por lo que son necesarios más estudios que confirmen el resultado encontrado.

3. INGRESOS MOTIVADOS POR RNM SEGÚN TIPOS

Los problemas de salud no tratados, las infectividades no cuantitativas y los problemas de seguridad relacionados con la dosis fueron los tipos de RNM que más ingresos originaron en el ámbito de este estudio. En el trabajo realizado por Baena, que ofrece datos de ingresos por tipos de RNM a través de urgencias utilizando la misma clasificación, demostró que los problemas de salud no tratados, las inefectividades no cuantitativas y las inseguridades relacionadas con la dosis fueron los que más ingresos originaron, que coinciden exactamente con los tipos de RNM que motivaron un mayor número de ingresos en la UARH; sin embargo, en su caso los problemas de seguridad relacionados con la dosis superan a los problemas de salud no tratados, probablemente por las diferencias en las patologías tratadas entre los dos ámbitos.

Se ha encontrado que el que un paciente tenga un problema de salud consecuencia de no recibir un tratamiento necesario, es el tipo de RNM que más ingresos origina y supera en más del doble a los otros tipos de RNM. Este resultado pone en evidencia que no acudir al médico a tiempo, no tomar la medicación prescrita o retirarla de manera inadecuada tiene consecuencias graves, por lo que es necesario proponer estrategias específicas en todos los ámbitos para manejar a estos pacientes.

A favor del resultado encontrado destaca algún trabajo (Smith et al 1997, Climente et al 2001) que encontró a los problemas de salud no tratados como los principales responsables de los ingresos por RNM. De todas maneras la falta de estudios con la clasificación de RNM por tipos utilizada en esta tesis no permite generalizar el resultado encontrado.

Hay otros estudios que no coinciden con este dato (Cunningham et al 1997, Chan et al M 2001, Martin et al 2002b, Baena et al 2005b, Calderón 2005, Cubero et al 2006). Sin embargo,

solamente tres de ellos utilizaron la misma clasificación de tipos de RNM, y ninguno fue realizado en un ámbito similar al de esta tesis.

Los problemas de seguridad cuantitativos fueron los siguientes en originar los ingresos motivados por medicamentos de la UARH. En la mayoría de los casos este tipo de RNM fue originado por contraindicaciones entre el medicamento y la enfermedad de base del paciente y por interacciones entre medicamentos. El resultado encontrado no llama la atención, teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes ingresados en la UARH fue de 65 años. Este dato justifica y corrobora los resultados de otras investigaciones de que los problemas de seguridad relacionados con la dosis son un problema frecuente de ingreso en las unidades de geriatría (Cunningham et al 1997, Chan et al 2001).

Este resultado refleja el camino que aún queda por recorrer por parte de los prescriptores en cuanto a que los medicamentos han de recetarse profundizando más en las enfermedades de base del paciente, su situación fisiológica, así como el resto de medicamentos incluidos su tratamiento habitual. Este tema es especialmente relevante en aquellos ámbitos en los que se atiendan pacientes de mayor edad y pluripatológicos. Teniendo en cuenta que la esperanza de vida en los países desarrollados ha aumentado considerablemente en los últimos años, es momento de identificar y desarrollar estrategias efectivas para prevenir este tipo de RNM.

El estudio que menor prevalencia de ingresos por seguridad encontró fue el de Smith (1997) sin embargo, este trabajo utilizó la revisión retrospectiva de informes como método de detección de RNM, lo que puede haber infraestimado la prevalencia del problema. Mientras que en las unidades de geriatría el porcentaje de ingresos por problemas de seguridad relacionados con la dosis está entre el 46 y 60 % del total de RNM encontrados, en el resto de unidades hospitalarias originan entre el 20 y el 30 % de los mismos.

Los problemas de efectividad no cuantitativos ocuparon el tercer puesto de ingresos por tipos de RNM. Aunque se podía esperar que dentro de los problemas de efectividad fueran más frecuentes los cuantitativos, esto no se ha comprobado en esta tesis. Resolver una inefectividad no cuantitativa implica cambios en la terapia farmacológica de los pacientes que, por diversos factores (estado de salud y mental del paciente, dificultad de comprensión del nuevo tratamiento, miedo del médico al fracaso o a la aparición de nuevos efectos indeseados...), hacen difícil un abordaje correcto de este tipo de RNM, con lo que a veces no se resuelven y terminan ocasionando el ingreso en el hospital. Esto podría explicar la elevada prevalencia de ingresos por este problema. Hay algún estudio (Climente et al 2001, Baena et al 2005b, Calderón et al 2005) que confirma que estos RNM originan un porcentaje elevado de ingresos. Existe otro artículo que lo sitúa como el tipo de RNM que más ingresos origina (Cubero et al 2006). El resto de publicaciones que no coinciden con este resultado se realizaron en unidades de geriatría.

No se ha encontrado ningún ingreso producido porque el paciente use un medicamento que no necesite. La hipótesis previa de que la automedicación con medicamentos no necesarios, pueda originar ingresos, no parece ser cierto para el ámbito en el que se realizó esta tesis.

Es bien conocido el problema que origina la automedicación sobre todo con algunos grupos de fármacos como los antibióticos y las consecuencias que de ello se derivan (aumento de resistencias bacterianas, aparición de efectos graves e indeseados para el paciente...). Como este problema es cierto y existe, entre las posibles explicaciones para no haberlos detectado, es que las características de los pacientes estudiados, el hecho de consumir muchos fármacos, y el tipo de pacientes que se atiende principalmente en la UARH, no sirven para estudiar y conocer la realidad de este problema.

Por otro lado, el hecho de que un paciente que está relativamente grave admita a nivel hospitalario que consume medicamentos no prescritos es difícil. Hay otros estudios que confirman el resultado (Baena et al 2005b, Calderón et al 2005). En el resto de las investigaciones en caso de haberlos encontrado representan los de menor prevalencia respecto al total de tipos de RNM.

Durante la recogida de datos de esta tesis se detectaron medicamentos de automedicación, muchos de ellos innecesarios, pero ninguno produjo una reacción no deseada en el paciente que originara ingreso, por lo que no se originó ningún problema de salud por un medicamento no necesario, al menos en ese momento. Quizá los pacientes ambulatorios sean más adecuados para detectar este tipo de RNM.

Resulta interesante comentar que *muchos de estos medicamentos de automedicación, así como otros de prescripción, no estaban registrados en las historias clínicas*. Este es un aspecto que ya ha sido comentado en alguna otra investigación en la que se revela que a menudo las historias médicas en el momento del ingreso están incompletas. Se cree que el 26 % de los medicamentos que toma un paciente no están registrados en las historias clínicas y que un 67 % de todos los pacientes ingresados tiene uno o más medicamentos sin registrar, muchos de ellos de importancia en el tratamiento crónico del paciente (Lau et al 2000).

El artículo de este autor pone en evidencia que la omisión en las historias clínicas de medicamentos que el paciente usa, es un error mucho más frecuente que la inclusión de medicamentos que el paciente no usa (26 % frente a 3 %). En esta tesis se ha detectado lo mismo. La omisión de medicamentos en las historias es frecuente. Sin embargo, este dato no ha sido registrado ya que no era objeto de esta investigación. Entre las posibles causas para no incluir medicamentos que el paciente usa o incluir medicamentos que el paciente no usa en las historias estaría la carga asistencial de la atención especializada y la dificultad de

los pacientes para recordar en el momento del ingreso toda su medicación. Este problema es relevante porque puede originar RNM por duplicidades, interacciones, contraindicaciones, etc, y debería ser motivo de reflexión para las unidades hospitalarias.

En esta tesis se ha detectado que el hecho de que un farmacéutico sea el que hace la entrevista y que ésta se haga en los boxes, en ausencia del médico responsable, proporciona mucha más información y más detallada relativa a su tratamiento habitual. Posibles soluciones para mejorar el contenido farmacoterapéutico de las historias pasarían por una mejor comunicación entre los ámbitos de primaria (centros de salud y oficinas de farmacia), y por la inclusión de la historia fármacoterapéutica durante toda la hospitalización, siendo necesaria la elaboración de las mismas por parte de profesionales farmacéuticos especializados en este tema.

4. INGRESOS MOTIVADOS POR RNM Y EVITABILIDAD

Cuando se analizó la evitabilidad de los ingresos motivados por RNM se observó que en un porcentaje muy elevado son evitables; nueve de cada diez ingresos por RNM podrían haber sido evitados. Con el término RNM se pueden agrupar muchas situaciones que hasta ahora parecían difícilmente controlables (retiradas inapropiadas de medicamentos, automedicación, incumplimientos, reacciones adversas...). Durante tiempo la complejidad del tema y la falta de estudios que investigaran la cadena que sufren los fármacos desde que se prescriben, hasta el efecto que éstos tienen en el paciente, hizo pensar que todas las situaciones anteriormente comentadas eran inevitables.

Sin embargo, salvo algunas reacciones adversas e inefectividades no cuantitativas que son nuevas o impredecibles, el resto de los RNM en los que puede influir directamente el comportamiento del paciente o del prescriptor puede ser evitado, siempre y cuando se desarrollen y se apliquen herramientas específicas para su correcta detección y prevención.

La evitabilidad de los ingresos motivados por RNM va desde el 40% hasta el 96,8% (Courtman and Stallings 1995, Doucet et al 2002, Samoy et al 2006); luego la evitabilidad de este trabajo se encuentra dentro del rango de evitabilidad de los estudios revisados.

Las diferencias de los resultados en cuanto a evitabilidad se pueden atribuir fundamentalmente a los métodos empleados para evaluar la evitabilidad de los RNM. Algunos estudios no utilizan una metodología definida para la valoración de este aspecto, puesto que no estaba entre los objetivos principales de su estudio, otros lo evaluaron con un algoritmo (Nelson and Talbert 1996, Baena et al 2005b) y otros hicieron la evaluación de forma multidisciplinar (Hallas et al 1992, Otero et al 2006).

En esta tesis aunque se utilizó un algoritmo para la consecución de este objetivo, la evaluación se hizo por un único investigador, lo que podría explicar la alta prevalencia encontrada. Otra de las diferencias en cuanto a la evitabilidad es el grupo de población en el que se realizó el estudio. Normalmente las prevalencias más bajas están en aquellos trabajos que se hicieron en niños o en personas de mayor edad (Chan et al 2001, Doucet et al 2002, Easton 2004). En una revisión sobre este tema realizada recientemente en España se sitúa la evitabilidad de los RNM en un 58,9 % (IC-95 % del 47,0 a 66,8), que es algo inferior a la que aquí se ha encontrado (Alonso et al 2002). Esto puede ser por la heterogeneidad de los estudios incluidos en la revisión y por el hecho de que se ha empleado un algoritmo muy específico y acorde con la definición de RNM utilizada.

Se esperaba que la evitabilidad de los ingresos fuese menor conforme aumentara la edad de los pacientes, pero ese resultado no se confirma en este estudio. Los RNM que motivan ingreso podrían ser igualmente evitables en todos los grupos de edad. A priori se puede pensar que debido a la pluripatología y a la polimedicación de las personas mayores, los posibles efectos no deseados derivados de la farmacoterapia serán muchos, se controlarán peor y se evitarán menos que en la población de otras edades. Sin embargo, el resultado encontrado no verifica esta hipótesis.

En el estudio realizado por Baena (Baena et al 2005b) se encuentra asociación entre la edad y la evitabilidad de los RNM, y una tendencia lineal entre ambas variables, concluyendo que a mayor edad menor evitabilidad de los RNM. En contra del trabajo de Baena está el realizado por Otero (Otero et al 1999, Otero et al 2000, Otero et al 2006), que está orientado específicamente a la evitabilidad de los acontecimientos adversos y que demuestra que existe incremento en la frecuencia de acontecimientos adversos a medicamentos prevenibles al aumentar la edad. Quizá esta tesis con un tamaño muestral superior se hubiera encontrado asociación en algún sentido pero, no ha sido así, no obstante hacen falta más estudios que incidan en este aspecto para contestar a esta pregunta.

Cuando se estudió la evitabilidad por dimensiones se encontró que *la evitabilidad está asociada en primer lugar a la dimensión de necesidad*, seguida de la de seguridad y la de efectividad respectivamente. El trabajo realizado por Baena confirma este resultado tan lógico, ya que por definición principalmente en los problemas de salud no tratados están implicados casos de incumplimiento total de medicamentos y retiradas inadecuadas de fármacos. Es fácil deducir que estas situaciones son más fácilmente evitables que una reacción adversa a un medicamento. Sin embargo en esta investigación no se cumple que la dimensión de seguridad sea la de menor evitabilidad probablemente por el diferente ámbito entre los dos estudios. En la UARH no se atienden las reacciones adversas tipo A, sino que corresponden y son competencia del ámbito de las Urgencias por lo que la evitabilidad por dimensiones en la UARH sigue otro orden que en las Urgencias, siendo en este ámbito los problemas de efectividad los menos evitables.

El hecho de que los problemas de necesidad sean los más evitables es relevante puesto que representan la dimensión más frecuente como causa de ingreso por RNM. Este hallazgo es un punto positivo ya que se podría evitar una gran parte de los ingresos por RNM. Entre las principales estrategias para evitar los ingresos por problemas de necesidad estaría el desarrollo de campañas informativas dirigidas a la población sobre la importancia de participar de manera activa en sus enfermedades y consultar a profesionales sanitarios ante la aparición de cualquier incidencia en su salud.

5. INGRESOS MOTIVADOS POR RNM Y GRAVEDAD

Al clasificar los RNMM en función de su gravedad se encontró que la mayoría fueron de carácter moderado. Al igual que las enfermedades se van haciendo más graves cuanto más próximo se esté del hospital, es lógico encontrar que la gravedad de los problemas originados por fármacos aumente en el momento del ingreso, sin embargo son más frecuentes los ingresos de carácter moderado que los graves. Esto puede ser explicado por el tipo de pacientes y las características específicas de la unidad donde se hizo el estudio, ya que los más graves probablemente se encuentren en las Unidades de Cuidados Intensivos. De todas formas el porcentaje de RNM graves encontrados es importante y ocupa un 26 % del total de ingresos motivados por RNM. Como era de esperar, sí que se cumple que este tipo de RNM afecta a las personas de mayor edad.

El resultado encontrado en esta tesis se asemeja al de la mayoría de los trabajos realizados. Los RNM en este ámbito son en su mayoría de carácter moderado (Wu et al 1996, Baena et al 2001, Doucet et al 2002, Bhalla et al 2003, Calderón et al 2005, Cubero et al 2006, Juntti et al 2006, Otero et al 2006, Samoy et al 2006).

Hay algún trabajo en el que los RNM graves superan al resto de categorías y responden a aquellos realizados en el ámbito de la geriatría (Bhalla et al 2003) y en las unidades de medicina interna (Schnweeiss et al 2002). Estos datos también apoyan el resultado encontrado de que *los RNM más graves se asocian a las personas de mayor edad por lo que este grupo de población debe ser prioritario a la hora de diseñar un plan de prevención de ingresos por RNM.*

6. FACTORES ASOCIADOS A LOS INGRESOS MOTIVADOS POR RNM

6.1. Sexo

Entre los objetivos de este estudio se encontraba la búsqueda de factores asociados a los ingresos motivados por RNM. En cuanto al sexo se ha encontrado que *los hombres ingresan con*

más frecuencia en la UARH por un RNMM que las mujeres, aunque sin diferencias significativas. La UARH atiende muchas patologías cardiovasculares, las enfermedades que se agrupan dentro de este sistema son de más prevalencia en el sexo masculino, con lo que se aumentarían las probabilidades de encontrar más hombres que mujeres con RNMM y se justificaría la mayor prevalencia encontrada en esta tesis para el sexo masculino.

Además las mujeres acuden más que los hombres a los ambulatorios (Jiménez et al 2005), lo cual indica que los hombres tienen menos problemas de salud que las mujeres o van menos al médico. En función de los resultados encontrados se demuestra que los hombres sí que tienen problemas de salud igual que las mujeres, sin embargo puede ocurrir que estos no tienen tanta conciencia de enfermedad como el sexo femenino, se despreocupen más, usen peor los medicamentos y no sean conscientes del riesgo que supone un uso inadecuado, lo que definitivamente se traduzca en más ingresos de RNM en los hombres que en las mujeres.

Respecto a este tema existe una amplia variabilidad de resultados en la literatura. En contraste con este resultado hay estudios que afirman un mayor riesgo de ingresos por RNM para las mujeres (Hallas et al 1992, Cunningham et al 1997, Pouyanne et al 2000, Martin et al 2002a, Pirmohaed et al 2004), y otros que encuentran una mayor asociación de ingresos por RNM para el sexo masculino (Courtman and Stallings 1995).

Otras publicaciones igual que esta investigación, afirman que no hay diferencias en lo que al sexo se refiere (Raschetti et al 1999, McDonnell and Jacobs 2002, Mjörðan et al 2002, Schnweeiss et al 2002, Bhalla et al 2003, Koh et al 2003, Baena et al 2005b, Samoy et al 2006).

La mayoría de los que encontraron asociación para el sexo femenino no realizaron análisis multivariado mientras que los que no la encontraron sí que lo hicieron. Luego a pesar de las discrepancias, parece más evidente concluir que los ingresos por RNM no están asociados ni al sexo masculino ni al femenino. Conclusión que coincide con el resultado de esta tesis.

6.2. Edad

En cuanto a la edad se ha observado que la población con RNMM *era de media 10 años menor* que la que no tuvo este problema, encontrándose diferencias significativas. Esto pone en evidencia que los ingresos por RNMM podrían estar más asociados a la población adulta que a los de mayor edad. Esto podría ser por la falta de conciencia de enfermedad y por una menor preocupación por su estado de salud en esta población. La gente más joven acude con más dificultad al ambulatorio porque tiene menos tiempo, se preocupa menos por su salud y se automedica con más facilidad. Hay algún estudio ha demostrado un mayor número de consultas en los ambulatorios conforme aumenta la edad (Jiménez et al 2005).

Este hallazgo es novedoso y no se ha encontrado ningún trabajo que demuestre que los ingresos por RNM son más frecuentes en la población adulta, probablemente por el ámbito en el que se ha estudiado el problema. Diferentes estudios asocian los ingresos por RNM a la población de mayor edad (Hallas et al 1992, Cunningham et al 1997, Koh et al 2003, Franceschi et al 2004, Baena et al 2005b) y otros, no encontraron asociación con este factor (Courtman and Stallings 1995, Martinez et al 1996, Caamaño et al 2005, Samoy et al 2006). Los trabajos que centraron su investigación en los factores de riesgo de los RNM (Hoigné et al 1990, Simoni and Strickler 2004), sostienen que la edad en sí misma no es un claro factor de riesgo de tener RNM. Hubiera sido interesante realizar una prueba de detección de déficit cognitivo o incluso de estado nutricional en los pacientes ingresados para observar si estos factores estaban asociados a la aparición de ingresos por RNM, pero el ámbito y la situación no facilitaban la realización de estas pruebas y se habría alargado mucho la entrevista con el paciente. No obstante parece una línea de investigación interesante.

Cuando visualizamos el comportamiento de la edad en función de las dimensiones de RNM sí que se confirma la hipótesis previa de que *los problemas de seguridad ocurren con mayor facilidad en las personas de mayor edad y los resultados encontrados apuntan a encontrar diferencias si el tamaño muestral fuese mayor*. La edad media de los pacientes con RNM en la dimensión de necesidad es inferior a la de efectividad y menor que la de seguridad. Este es un hecho muy estudiado (McLean and LeCouteur 2004) que confirma los resultados encontrados en otras investigaciones, por lo que parece que *la edad, está más asociada a los problemas de seguridad cuantitativos y no cuantitativos*.

6.3. Tener enfermedad de base

Cuando se estudió la relación entre tener enfermedades de base y la posibilidad de ingresar por RNM no se encontraron diferencias significativas. Es decir, la gente que presenta enfermedades crónicas de base, no tiene más riesgo que las que no las tienen de ingresar por un RNM. Según este resultado se puede deducir que lo relevante no es que el paciente tenga enfermedades de base sino su comportamiento ante una incidencia en su salud y ante los medicamentos para tratarla, restando importancia a que la enfermedad sea crónica o no.

En la literatura revisada se ha encontrado algún artículo que encuentra asociación entre determinadas enfermedades de base y la posibilidad de ingreso por RNM (Climente et al 2001, Malhotra et al 2001, Doucet et al 2002, Baena et al 2004, Caamaño et al 2005). Alguno de esos estudios tenían en cuenta las RAM y no todos los tipos de RNM y esa asociación perdía significación al realizar análisis multivariante

En esta tesis *aunque no se encontraron diferencias significativas, se ha visto que entre las personas con enfermedad de base, la mayor prevalencia de ingresos por RNM la tienen los pacientes con enfermedad renal previa*. Es un hecho conocido que entre las situaciones en las que hay que tener un especial cuidado a la hora de manejar los fármacos, destaca la presencia de insuficiencia renal (McLean and LeCouteur 2004).

Se sabe que tanto una disminución como un aumento en la excreción renal de un fármaco pueden afectar de manera significativa a su farmacocinética, especialmente la de aquellos medicamentos con un rango terapéutico estrecho, aumentando el riesgo de su toxicidad o de ineffectividad. Esto implica que una alteración a este nivel, puede facilitar la aparición de RNM. Por la alta prevalencia de RNM en pacientes con insuficiencia renal se pone de manifiesto que a pesar de ser un problema conocido desde hace tiempo, todavía no se le presta especial atención. Por lo tanto, se debería insistir a los prescriptores sobre la importancia de una pauta adecuada en pacientes con este problema.

6.4. Fumar

En cuanto al hábito de fumar se ha encontrado una mayor probabilidad de ingreso en las personas fumadoras que en las no fumadoras, aunque sin diferencias significativas. Este resultado es novedoso y no se ha encontrado ningún trabajo que haya encontrado diferencias entre población fumadora y no fumadora. En algún caso se estudió la relación entre este factor y la presencia de RNM, y tampoco se encontraron diferencias significativas (Onder et al 2002, Caamaño et al 2005).

Teniendo en cuenta que algunos componentes del humo del tabaco actúan como inductores leves ó moderados de algunas enzimas hepáticas ocasionando un pequeño aumento del metabolismo de fármacos como betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, teofilina, acenocumarol, y que hay un elevado número de pacientes que se atienden en la UARH con estos medicamentos, se podría justificar el resultado encontrado (Stockley 2004).

6.5. Nivel educativo

Un dato interesante que merece la pena discutir es la relación encontrada entre el nivel educativo y la aparición de RNM. Los resultados de esta tesis indicarían que conforme aumenta la educación de los pacientes más probabilidad de ingresar por un RNM. La hipótesis previa respecto a este problema era la de que a menor educación, las personas tendrían más problemas de comprensión respecto al uso y a la seguridad de los medicamentos de los medicamentos prescritos. Sin embargo a juzgar por el resultado parece que la falta de formación hace que estos pacientes estén más preocupados respecto de los medicamentos que

toman así como de sus enfermedades, y presten más atención en las consultas.

Algunos trabajos encontraron relación entre el nivel educativo y los RNM sin embargo en sentido contrario a esta tesis: a menor educación mayor probabilidad de ingreso por RNM (Mannesse et al 1997, Bergman and Wilholm 1998) Por el contrario otros, no encontraron asociación en ningún sentido (Onder et al 2002, Caamaño et al 2005).

El resultado apunta a que a mayor educación mayor probabilidad de ingreso por RNM y parece que esta teoría se cumple hasta que llegamos a las personas con 5 o más años de formación superior, en los que el porcentaje de ingresos por RNM es del cero por ciento. El nivel educativo no ha sido considerada en la bibliografía sobre RNM revisada en esta tesis, por lo que son necesarios más estudios que confirmen el valor de este resultado.

7. FACTORES NO ASOCIADOS A LOS INGRESOS MOTIVADOS POR RNM

No se ha encontrado asociación entre la posibilidad de ingresar por un RNM y las variables, consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico (MEMT), número de medicamentos, cumplimiento, automedicación, número de prescriptores, y consumo de medicamentos complejos (MC).

7.1. Polifarmacia

De todos estos factores el más nombrado sin duda es la polifarmacia y aparece en 12 de los estudios revisados, como uno de los factores de riesgo más asociados a la aparición de RNM (Courtman and Stallins 1995, Nelson and Talbert 1996, Climente et al 2001, Chan et al 2001, Malhotra et al 2001, Mjördan et al 2002, Bhalla et al 2003, Koh et al 2003, Baena 2004, Franceschi et al 2004, Caamaño et al 2005). Sin embargo, 6 de los 12 artículos que encontraron asociación con esta variable, se hicieron en unidades de geriatría (Courtman and Stallins 1995, Chan et al 2001, Malhotra et al 2001, Bhalla et al 2003, Koh et al 2003, Caamaño et al 2005) y en algunos, no está claro que si se ha hecho análisis multivariado.

En otros cuatro de estos doce estudios que encontraron asociación con esta variable, el incidente estudiado fueron las RAM o los fallos en la terapia (Nelson and Talbert 1996, Mjördan et al 2002, Franceschi et al 2004), con lo que sus resultados no se pueden extrapolar de manera clara a los estudios que han utilizado el concepto de RNM. Con estos datos sólo quedan dos estudios de los doce inicialmente incluidos que sí que utilizaron esta definición, que hicieron análisis multivariado y que encontraron asociación significativa (Climente et al 2001, Baena 2004).

A pesar de los argumentos antes mencionados parece que lo más lógico sería que cuantos más medicamentos consumen los pacientes más probabilidades habría de ingresar por un RNM, pero esto no ha podido ser demostrado en esta tesis.

Se ha encontrado un estudio específico que investiga el comportamiento de la polifarmacia y los RNM teniendo en cuenta la definición propuesta por Hepler and Strand (Vitkil et al 2006). Este artículo establece que la polifarmacia (consumir más de cinco medicamentos) es un indicador de valor limitado a la hora de fijar los RNM ya que demuestra, que existe una tendencia lineal en la que por cada medicamento que se añade a un paciente el número de RNM que se puede encontrar aumenta en un 8,6 %. Pero esto es cierto desde que añadimos el primer medicamento hasta que llegamos a once medicamentos. El mismo autor concluye que establecer el corte de la polifarmacia en cinco medicamentos no tiene demasiado valor teniendo en cuenta además que, más de la mitad de los pacientes ingresados presentan este factor, con lo que la aparición de los RNM debe vigilarse de manera estrecha tanto en los pacientes que consumen pocos medicamentos como en los que consumen más. Es muy interesante discutir en este apartado la interacción que encuentra Baena (Baena 2004) entre la edad y el número de medicamentos. En su investigación encuentra que para todos los grupos de edad el consumir 3 o más medicamentos duplica o triplica el riesgo de padecer RNM respecto al consumo más moderado de 1-2 medicamentos. Profundizando más en su resultado se ve además una disminución del riesgo en los mayores de 65 años. Esto lo justifica por un lado por la existencia de los problemas de salud no tratados en los no consumidores, normalmente más jóvenes, y por el hecho de que las personas mayores están más sensibilizadas por su estado de salud, con lo que vigilan más sus tratamientos.

En la UARH la mayoría de los pacientes presentan enfermedades crónicas y están polimedicados lo que podría haber influido en el resultado encontrado y apoyaría el resultado encontrado por Baena.

7.2. Automedicación, incumplimiento y consumo de medicamentos de estrecho margen terapéutico.

Hay trabajos que han considerado el incumplimiento como un factor de riesgo asociado a la probabilidad de ingresar por RNM (Hallas et al 1992, Nelson and Talbert 1996, Martin et al 2002b, McDonnell and Jacobs 2002, Howard et al 2003, Franceschi et al 2004). En esta tesis no se ha podido comprobar este resultado ya que aunque se ha estudiado el cumplimiento de todos los medicamentos que consumían los pacientes en los días previos a su ingreso en la unidad, no se ha establecido un criterio para medir en general el grado de cumplimiento de todos los medicamentos prescritos. Por lo tanto, no se contradice que el incumplimiento no sea factor de riesgo, sino que simplemente no se planteó una metodología para responder a esta pregunta.

Otros autores han señalado la relación existente entre la aparición de RNM y la automedicación (Otero et al 1999, Tafreshi et al 1999, Medina et al 2000, Climente et al 2001, Baena et al 2005a, Otero et al 2006). Este aspecto sí que ha sido estudiado para toda la población ingresada pero no se ha podido encontrar ninguna asociación. Probablemente se justifica por el hecho de que los pacientes atendidos en la UARH tienen enfermedades crónicas, graves y están polimedicados. Este tipo de pacientes no se corresponde con el perfil de personas que se automedican por la gravedad general de su situación clínica y la cantidad de medicamentos que tienen que tomar.

Algún artículo sitúa al consumo de MEMT como un factor de riesgo de tener o de ingresar por RNM (Otero et al 1999, Otero et al 2000, Bednall et al 2003). En esta tesis no se demuestra esta hipótesis. Lo que se ha podido comprobar es que tanto las personas que los consumen como las que no, presentan el mismo riesgo de ingresar por RNM.

Por un lado se han encontrado pocos casos y por otro, las personas atendidas en la unidad están polimedicadas y son enfermos graves, lo que haría que prestaran mayor atención a estos medicamentos, y se justificara el no haber encontrado diferencias en cuanto al consumo de estos fármacos y el riesgo de ingresar por RNM.

8. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LOS INGRESOS MOTIVADOS POR RNM

El principal grupo farmacológico implicado en los ingresos por RNM fue el empleado para la *terapia del aparato cardiovascular* fundamentalmente nitratos, digitálicos, diuréticos y otros antihipertensivos, originando el 33 % de los ingresos por RNM.

Según una encuesta publicada por el Instituto Nacional de Estadística y el Ministerio de Sanidad y Consumo este grupo de medicamentos fue el más consumido por la población de Cantabria durante el año 2003. Aunque no se dispone de datos del año 2004, se espera un comportamiento similar en cuanto al consumo de estos fármacos. Si es el grupo más consumido, más probabilidades habrá de encontrar ingresos por un uso inadecuado de los mismos, lo que justificaría el resultado encontrado. El hecho de que las patologías del aparato cardiovascular sea uno de los procedimientos frecuentes atendidos en la UARH también podría explicarlo.

La mayoría de los estudios señala a este grupo farmacológicos como el principal responsable de los ingresos ya sea por RAM o por RNM (Einarson 1993, Nelson and Talbert 1996, Smith et al 1997, Güemes et al 1999, Pouyanne et al 2000, Chan et al 2001, Malhotra et al 2001, Alonso et al 2002, Doucetet al 2002, Mjörðan et al 2002, Schnweeiss et al 2002, Runciman

et al 2003, Franceschi et al 2004, Pirmohaed et al 2004, Burgess et al 2005, Cubero et al 2006, Juntti et al 2006, Samoy et al 2006). Se ha encontrado dos estudios específicos de ingresos por RNM en unidades de cardiología (Hallas et al 1990, Hammerman and Kapeliovich 2000) que señalan más concretamente a los diuréticos, betabloqueantes, amiodarona y a los antagonistas del calcio como los responsables de los ingresos por RNM.

Casi todas las investigaciones revisadas confirman el resultado de que los fármacos del aparato cardiovascular especialmente los diuréticos, nitratos, digitálicos y otros antihipertensivos están implicados en los ingresos por RNM.

Otro grupo de medicamentos que originó el mismo porcentaje de ingresos por RNM fue el de los *antibióticos sistémicos*, principalmente penicilinas resistentes a betalactamasas, cefalosporinas y quinolonas. Este resultado sorprende más ya que los antibióticos no entran dentro de los grupos más consumidos en Cantabria. Frente a unas 79.000 personas que consumían fármacos relacionados con el aparato cardiovascular tan sólo unas 8.600 personas consumieron este grupo farmacológico. Sin embargo, es importante tener en cuenta el uso irresponsable que se hace de los antibióticos en España y las consecuencias que de ello se derivan (Lázaro 2006), con lo que no es de extrañar la elevada prevalencia de RNM por este grupo farmacológico.

Son menos los trabajos que han situado a los antibióticos en el primer puesto de ingresos por RNM (McDonnell and Jacobs 2002), pero son muchos los que los incluyen entre los tres primeros grupos, (Einarson 1993, Nelson and Talbert 1996, Aparasu 1998, Otero et al 1999, Doucetet al 2002, Bertulyte 2004, Franceschi et al 2004, Burgess et al 2005, Samoy et al 2006). Con lo que se confirma que el grupo de los antibióticos sistémicos es un grupo relevante a tener en cuenta a la hora de priorizar las estrategias de prevención de los RNM y apoyan el resultado obtenido en esta tesis.

En tercer y cuarto lugar los grupos terapéuticos siguientes que causaron entre un 15 % y un 7 % de los ingresos por RNM respectivamente, fueron los *fármacos del sistema nervioso* tales como las benzodiazepinas, opioides, antiepilépticos, y el grupo de los *antiinflamatorios no esteroideos*. Igual que en el primer caso pertenecen a grupos de fármacos muy consumidos, por lo que la explicación en este caso sería la misma.

Muchos de los antiinflamatorios no necesitan prescripción médica y es conocido el abuso popular y el excesivo consumo de este grupo terapéutico; por lo que pese a que se usan desde hace muchos años, siguen situándose a la cabeza de las listas de grupos farmacológicos que originan ingresos hospitalarios.

Se estima que entre el 21 y el 25 % de los consumidores de AINE presentan reacciones adversas, sobre todo gastrointestinales y renales (Prieto and Vargas 2000). Estos hechos tienen importancia principalmente en pacientes mayores de 65 años, pacientes con antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva por AINES, los que consumen antiinflamatorios a dosis altas de forma prolongada, y en los que consumen simultáneamente anticoagulantes orales o corticoides.

Se han encontrado muchos estudios que incluyen a este grupo entre los principales responsables de ingresos por RNM (Einarson 1993, Cunningham et al 1997, Otero et al 1999, Alcalde et al 2001, Malhotra et al 2001, Alonso et al 2002, Marco et al 2002, Howard et al 2003, Baena 2004, Juntti et al 2006, Samoy et al 2006). Incluso se sabe que los AINES están entre los fármacos que originan el 26 % de los ingresos por AAM evitables (Otero et al 2006). Con esto parece que ya se ha dicho prácticamente todo sobre los AINES y los RNM. Una vez más, se encuentran entre los medicamentos que originan ingresos hospitalarios. Nuestro resultado está de acuerdo con el del resto de las investigaciones revisadas.

Los medicamentos del sistema nervioso central aparecen entre los grupos principalmente responsable de ingresos por RNM en las unidades de geriatría y medicina interna (Chan et al 2001, Doucet et al 2002, Bhalla et al 2003, Samoy et al 2006), lo que confirma el resultado de este trabajo, debido a la edad media de los pacientes ingresados en la UARH. Es muy conocido desde hace tiempo la elevada sensibilidad que presentan las personas de edad avanzada a sufrir reacciones adversas con estos fármacos, fundamentalmente con las benzodiazepinas. Sin embargo, los ansiolíticos siguen originando ingresos hospitalarios, por lo que sería necesario adaptar su prescripción a la situación fisiológica y a la patología de base del paciente en el que se utilizan.

En una revisión realizada en 1993 (Einarson 1993) que incluía a 69.187 pacientes se señala a los fármacos del aparato cardiovascular (diuréticos y digitálicos), antibióticos, AINES y a los psicótrpos, como los grupos farmacológicos principalmente implicados en los ingresos por RNM. En la revisión realizada por Alonso (2002) se encuentra a los fármacos del aparato cardiovascular, los AINES y los psicótrpos entre los principales responsables de los ingresos por RNM. En un estudio reciente realizado en una unidad de medicina interna con características muy similares a la unidad en la que se realizó esta tesis se encontró que los grupos terapéuticos principalmente implicados por orden de frecuencia en los ingresos por RNM fueron los del sistema cardiovascular, los antibióticos, los AINES y los fármacos del sistema nervioso central. Estos resultados coinciden en su totalidad, con los medicamentos que se han encontrado en esta tesis con lo que se corrobora que estos grupos, deben ser los primeros a tener en cuenta a la hora de diseñar estrategias preventivas, prestando además especial atención a los fármacos del sistema nervioso central y a los AINES cuando estas estrategias sean dirigidas a mayores.

9. PREVALENCIA DE INGRESOS MOTIVADOS POR FALTA DE ADHERENCIA.....

En el apartado 7 de la discusión de esta tesis se comentaba que algunos autores encontraron esta variable como posible factor de riesgo a la hora de ingresar por un RNM. En este trabajo no ha sido posible establecer si el cumplimiento es un factor de riesgo para ingresar por un RNM puesto que el cumplimiento se ha medido respecto a los medicamentos que originaron el RNM y no respecto al cumplimiento de la farmacoterapia en general. Una limitación importante para un adecuado análisis de este aspecto es el diseño de este trabajo, ya que para evidenciarlo son necesarios otros diseños como el de casos y controles. En este apartado lo que se va a hacer ahora es describir y discutir la prevalencia y características más relevantes de los ingresos motivados por incumplimiento.

La falta de adherencia al tratamiento prescrito como causa de ingreso se encontró en un 3 % de las personas ingresadas en la UARH. De cada 100 personas ingresadas en la UARH tres ingresarán directamente por este problema. En este sentido la prevalencia de ingresos por incumplimiento en los estudios revisados va desde el 1,11 al 7,6 % (Einarson 1993, Malhotra et al 2001). Con lo que el resultado encontrado se encuentra en el intervalo de los estudios que tuvieron entre sus objetivos principales evaluar el porcentaje de ingresos por este problema.

La prevalencia encontrada de ingresos por incumplimiento es elevada, y es un resultado que no sorprende ya que desde hace tiempo se sabe la dificultad que presentan los pacientes, tanto jóvenes como los mayores, a la hora de cumplir con su farmacoterapia. Quizá el resultado encontrado es más bajo de lo esperado, pero las características de los pacientes que se atiende en la UARH podrían explicarlo. Muchas de las personas tienen un cuidador o un familiar encargado de administrar los medicamentos, por lo que la falta de adherencia podría estar disminuida en este tipo de pacientes.

Es importante señalar que se han encontrado muchos incumplimientos terapéuticos fundamentalmente relacionados con los inhaladores empleados para el tratamiento del asma y EPOC. Sin embargo, debido a la dificultad que implica achacar el ingreso a este problema, no se consideró que estos RNM motivaron el ingreso del paciente, sino que se registraron como posibles o probables RNM que contribuyeron al mismo, ya que además se evidenció la presencia de factores precipitantes de descompensación de la enfermedad u otras causas alternativas que lo justificaban.

En una revisión sistemática reciente de 21 estudios, en la que se incluyen 8 ensayos clínicos se demostró que una baja adherencia al tratamiento farmacológico está asociada a una mayor mortalidad, y que una alta adherencia a terapias potencialmente inseguras está asociada a un incremento 3 veces superior de la misma (Simpson et al 2006). Este aspecto

no ha podido ser evaluado en esta tesis ya que su diseño no pretendía responder a esta pregunta. Simpson propone además a los farmacéuticos como los únicos profesionales que de momento, han evidenciado con sus intervenciones una mejora significativa en la adherencia de los tratamientos.

Otros trabajos apuntan a que las intervenciones combinadas por los médicos y enfermería encaminadas a simplificar el tratamiento, buscar la colaboración familiar y los refuerzos conductuales del paciente parecen estrategias adecuadas para la prevención y resolución de este problema (Orueta 2005). Sin embargo la presión asistencial que sufren estos colectivos, dificulta la incorporación de estas medidas en la práctica clínica diaria. Por esta razón, los farmacéuticos al estar capacitados para abordar este problema, deben integrarse de manera coordinada protocolizada y en colaboración con el resto de profesionales sanitarios en el equipo asistencial. Esta podría ser una vía válida para evitar los ingresos asociados a la falta de adherencia de los tratamientos farmacológicos.

En todos los casos de incumplimiento se ha comprobado que había una *falta de conocimiento* del medicamento implicado en el RNM que originó el ingreso. Con lo que a juzgar por este resultado, se convierte en un indicador de riesgo importante a la hora de prevenir RNM por falta de adherencia. El conocimiento se estudió sólo en la población que ingresó por RNM, por lo que no se ha podido deducir si el conocimiento está asociado a la aparición de ingresos por este problema

No se encontró asociación entre el conocimiento y ninguna dimensión de RNM al igual que ocurre en un artículo de los revisados (Tuneu et al 2000) y en contraposición al resultado encontrado en otro trabajo que sí que la encontró (Baena 2004). Pero teniendo en cuenta que detrás de todos los ingresos por incumplimiento, el conocimiento del medicamento implicado era regular o malo, es preciso tener en cuenta este aspecto en posteriores investigaciones.

Por el porcentaje de ingresos encontrados en nuestro trabajo por incumplimiento y su relación con el conocimiento, la posible asociación entre estas dos variables y la aparición de RNM debería constituir en un futuro una línea de investigación prioritaria con diseños apropiados en los estudios relacionados con la Atención farmacéutica. Este es un aspecto que ya ha sido comentado y que corrobora el resultado de este trabajo (Baena et al 2005a).

10. PREVALENCIA DE INGRESOS MOTIVADOS POR REACCIONES ADVERSAS

La prevalencia de ingresos por reacciones adversas a los medicamentos fue del 5,5 %. Es un dato relevante que confirma la hipótesis de que las reacciones adversas son una causa importante de ingreso hospitalario originando un 33 % del total de ingresos por RNM. En la

UARH se atienden muchos pacientes mayores, polimedicados, con insuficiencia renal y que consumen medicamentos conflictivos por su estrecho margen terapéutico. Estos pacientes se encuentran en situación de riesgo de sufrir este problema, lo que explica el elevado porcentaje de RAM encontrado.

Se confirma de nuevo que entre los medicamentos implicados en las reacciones adversas se encuentran los digitálicos, antihipertensivos, antiinflamatorios, las benzodiacepinas y los opiáceos.

El intervalo de ingresos por RAM encontrado en los trabajos revisados va del 0,76 al 13,8 % (Hallas et al 1992, Einarson 1993, Martinez et al 1996, Wu et al 1996, Lazarou et al 1998, Raschetti et al 1999, Pouyanne et al 2000, Alcalde et al 2001, Malhotra et al 2001, McDonnell and Jacobs 2002, Mjörndal et al 2002, Schnweeiss et al 2002, Pirmohaed et al 2004, Burgess et al 2005, Caamaño et al 2005, Van der Hooff et al 2006). Las principales diferencias que explican las prevalencias encontradas son el diseño del estudio y la intensidad de las herramientas utilizadas para la detección del problema.

De todos estos estudios, hay uno reciente hecho en 681 pacientes en el que utiliza la revisión de informes y la entrevista para detectar la prevalencia de RAM como causa de ingreso que es el que encuentra una prevalencia del 13,8 %, muy superior al del resto de los estudios revisados (Mjörndal et al 2002). Al estudiar el factor que ha podido influir para que este autor encontrara una prevalencia tan elevada se ha visto que en la prevalencia de RAM final incluye las que son causa principal de ingreso y las que contribuyen al mismo de manera indirecta.

Excluyendo este artículo la prevalencia de RAM encontrada va del 0,76 al 7,2 %, intervalo mucho más estrecho que se aproxima más a la realidad del problema y que también incluye la prevalencia encontrada en este trabajo. En la revisión realizada por Einarson en 1993 el porcentaje de ingresos por RAM es del 4,9 % (IC-95%; 2,9 a 6,7) y en la realizada por Lazarou en 1998 es del 4,7 % (IC-95%; 3,1 a 6,2). La prevalencia encontrada en esta tesis se incluye en los intervalos de confianza de las dos revisiones específicas que se han encontrado sobre ingresos motivados por RAM.

En otra revisión reciente sobre el tema se concluye que la prevalencia encontrada ingresos por RAM en 69 estudios fue del 2,6 %. Al incluir únicamente los estudios que se realizaron en Europa se demuestra que esta prevalencia aumenta hasta el 7 %. (Wiffen et al 2002). Por todos los resultados anteriormente comentados se puede concluir que la prevalencia de ingresos motivados por RAM encontrada en esta tesis concuerda con los datos registrados que se han publicado en la literatura especializada.

Cuando se utilizó el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se encontró una prevalencia de RAM del 7,9 % que aunque es superior incluye una categoría más de probabilidad, que es la condicional y que no está incluida en el algoritmo utilizado en esta investigación. Si excluimos esta categoría ya que en todas las investigaciones que utilizaron este algoritmo la excluyeron a la hora de estimar la prevalencia de RAM como causa de ingresos se ve que el porcentaje de ingresos por RAM con este método es del 6,1 %, mucho más cercano al de este trabajo y al de las investigaciones revisadas. La ventaja de haber valorado la prevalencia de RAM con el Método Dáder y el algoritmo utilizado por el SEFV es que se puede comparar de manera más precisa el resultado con el de otras investigaciones.

Además ha permitido comprobar que el algoritmo diseñado en este estudio presenta una alta sensibilidad, es más sencillo y está más adaptado a la definición de RNM. Se propone este algoritmo como herramienta complementaria al Método Dáder para los trabajos que quieran investigar la prevalencia de ingresos por RNM. Con esto se conseguirá protocolizar más la sistemática para su identificación y homogeneizar más los resultados.

11. PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN DE CAUSAS RELACIONADAS CON LA APARICIÓN DE RNM

11.1 Prevalencia

Desarrollando en profundidad este apartado se tiene un conocimiento mayor de los RNMM que sirve: 1) para acercarse a la identificación de las causas reales del problema, 2) para plantear soluciones a corto plazo, y 3) ayudar a comprender mejor la complejidad del problema.

Del total de RNM encontrados los de mayor prevalencia por orden de frecuencia fueron las causas relacionadas con el comportamiento del paciente, seguidos de las que tienen origen en la prescripción y la monitorización respectivamente.

Se ha encontrado algún estudio que clasifica el origen de los RNM como causa de ingreso de esta manera (Howard et al 2003, Otero et al 2006). En el estudio de Otero se concluye que la mayoría de los ingresos por RNM tienen origen en la prescripción y no en el comportamiento del paciente. Sin embargo Otero utiliza una clasificación de origen de RNM diferente a la utilizada en esta tesis. Su clasificación es distinta e incluye RNM con origen en la prescripción, transcripción, dispensación, administración y monitorización.

En esta tesis los RNM con origen en la administración se han incluido dentro de los RNM con

origen en el paciente (ver anexo 6). Un RNM con origen en el paciente además de problemas de salud derivados de una administración inadecuada incluye aquellos casos en los que el paciente no acude al médico, o no comenta al médico el empeoramiento o la aparición de nuevos problemas de salud. Esta definición más amplia, explicaría el elevado porcentaje de RNM con origen en el paciente encontrado. Por otro lado el método de identificación utilizado es diferente al realizado por Otero, lo que explicaría los diferentes resultados.

Destaca otro estudio reciente que demuestra que del total de ingresos evitables por RNM, un 35 % tuvieron origen en la prescripción, un 30 % en el comportamiento del paciente y un 26 % en una monitorización inadecuada (Howard et al 2003). También en este caso los ingresos por RNM con origen en la prescripción superan a los que tienen origen en el comportamiento del paciente probablemente, por la definición utilizada.

La mayoría de los estudios que han utilizado clasificaciones parecidas para estudiar causas relacionadas con los RNM se han realizado en el ámbito hospitalario. En este ámbito los RNM con origen en la prescripción predominan sobre el resto, seguidos de los RNM con origen en la monitorización. Este resultado es muy lógico si tenemos en cuenta que la participación del paciente en el uso de medicamentos y en sus problemas de salud a este nivel es muy limitada y por lo tanto la aparición de RNM con origen en el paciente tiene que ser menor.

Un resultado interesante es que en un porcentaje elevado de personas los RNM están asociados a más de una causa. Es decir, una persona puede tener un RNM con origen en la prescripción y en la monitorización simultáneamente (entendiéndose por este último posibles resultados clínicos negativos consecuencia de no haber realizado seguimiento de los problemas de salud del paciente ó de su tratamiento por parte de todos los profesionales sanitarios que intervienen en la cadena de uso del medicamento, siempre y cuando haya pasado tiempo suficiente para su detección). Ejemplo: Paciente que acude a la consulta y se le prescribe ciprofloxacino, en ese momento el médico está sobrecargado y no detecta que en su tratamiento habitual está el acenocumarol y el paciente tampoco comenta que lo toma. Este mismo paciente va a la farmacia y allí tampoco detectan la interacción. Finalmente va a su casa y sin leer el prospecto se toma el ciprofloxacino. El resultado final es que termina ingresando en el hospital con una hemorragia. ¿Dónde está el verdadero origen del RNM en este caso?. Está muy claro que todos los factores han influido de manera significativa en la aparición del RNM. ¿Por qué tiene que ser más culpable el médico, que el farmacéutico si ambos tienen la obligación de vigilar por la seguridad del paciente?

En el ejemplo anterior ninguno de los dos acontecimientos es más importante que el otro y aunque sea cierto que es en la prescripción donde se origina inicialmente el problema, hay otros puntos con problemas que se tenían que haber detectado y así evitar el RNM.

En el Capítulo IV artículo 84 de la Ley 29/2006, de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios queda establecido que: *“los farmacéuticos como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica”*. En esta Ley queda reflejado de manera clara la obligación que tiene el farmacéutico, junto con el médico y otros profesionales sanitarios, de detectar y prevenir la aparición de RNM, por lo que todos estos profesionales son responsables en la misma medida de evitarlos. Sólo si se sabe que en la aparición de los RNM influyen simultánea y negativamente varias causas, y se conoce aquellas que se producen con mayor prevalencia, se conseguirá evitar su aparición y mejorar su detección.

11.2. Descripción de los RNM con origen en el paciente

Entre los RNM con origen en un comportamiento inadecuado de los pacientes destaca el de no acudir al médico para un problema de salud habiendo pasado más de siete días desde su aparición. Otros problemas frecuentes son: 1) pacientes que no van al médico para ajustar o cambiar tratamientos no efectivos o inseguros, 2) pacientes que suspenden de manera inadecuada su tratamiento y 3) los incumplimientos de la pauta establecida por el médico. En algún otro caso se ha observado que los pacientes sí que van al médico pero por causas desconocidas la comunicación ha sido insuficiente durante la entrevista clínica y no se ha detectado el problema.

El hecho de que a los pacientes en general les cuesta ir al médico sobre todo a las personas jóvenes no es nuevo. Este estudio confirma y pone en evidencia un problema ya conocido y muy palpable en la práctica diaria de las oficinas de farmacia.

Medidas propuestas para evitar su aparición

En este estudio se ha visto que hay muchos ingresos evitables entre los pacientes con síntomas de infección bacteriana y que no acudieron al médico para establecer un tratamiento farmacológico en el momento adecuado. Entre los factores que han podido influir, podría estar la falta de información a los pacientes sobre el patrón de comportamiento que deben seguir ante incidencias con su salud o con el uso de los medicamentos. Posibles medidas para un abordaje conjunto de este problema pasarían por la elaboración y difusión generalizada de *campañas educativas que informen a los pacientes sobre la necesidad de consultar cuanto antes a un profesional sanitario ante la aparición de cualquier problema*

relacionado con su salud. Se debería además incidir en que este aspecto es especialmente importante cuando aparecen síntomas de infección respiratoria.

En estas campañas se debería valorar la posibilidad de considerar que el flujo adecuado a seguir por el paciente pasaría por incluir la farmacia como un punto estratégico primario y muy accesible para consultar sobre estas incidencias, ya que en ellas existen profesionales capacitados para discernir entre un problema banal y un problema que requiere consulta médica, ya sea urgente o no. De esta manera se evitarían colapsos innecesarios en los centros de salud. Otra medida a adoptar para solucionar posibles RNM con origen en la conducta de los pacientes es la necesidad de elaborar *campañas que resalten la importancia de que los pacientes participen de manera más activa en su enfermedad para facilitar a los profesionales sanitarios la detección de posibles problemas de salud*.

Para evitar los problemas de cumplimiento de la terapia es necesaria la elaboración de guías en todos los ámbitos que enseñen a detectar estos pacientes y a cómo manejarlos. Además deberían incluir las funciones y los pasos a seguir por todos los profesionales que puedan influir en un problema que origina un porcentaje muy elevado de los ingresos por RNM. Se debería tener en cuenta que entre los fármacos asociados a incumplimiento se encuentran los utilizados para la terapia del sistema respiratorio, debido a la dificultad de manejo que presentan, especialmente en pacientes mayores.

11.3. Descripción de los RNM con origen en la prescripción

Se sabe que el 5 % de los ingresos en todos los grupos de edad tienen origen en la prescripción (McGavock 2004). Este resultado coincide con el encontrado en esta tesis en la que un 4,9 % de los ingresos por RNM son por esta causa.

Se ha encontrado que los RNM con origen en la prescripción están asociados principalmente a la *dimensión de seguridad*. Entre las explicaciones más frecuentes a la aparición de esta causa de RNM destaca: 1) la prescripción de dosis superiores a las recomendadas para la situación fisiológica o patología de base de un paciente, 2) las interacciones medicamentosas y 3) las retiradas inadecuadas por parte de algunos prescriptores, de medicamentos que requieren una supresión gradual.

A pesar de que en las fichas técnicas de medicamentos y en los libros de consulta se nombra qué medicamentos requieren una suspensión gradual se siguen retirando de manera inadecuada. En este trabajo han destacado las retiradas bruscas de bloqueantes de los canales de calcio, que han desencadenado anginas.

Medidas propuestas para evitar su aparición

Posibles medidas para solucionar estos RNM, que además se encuentran entre los ingresos graves por este problema, serían: 1) concienciación a los prescriptores sobre la magnitud del problema mediante el envío de estudios en boletines de manera periódica, 2) la inclusión de protocolos de seguridad sobre el uso de medicamentos 3) cursos dirigidos a los médicos sobre la prescripción adecuada de fármacos en situaciones especiales y 4) cursos para evitar la prescripción de interacciones medicamentosas. También se podría incluir a los farmacéuticos en los equipos asistenciales tanto en atención primaria como en el hospital y 5) realizar seguimiento farmacoterapéutico en estos ámbitos.

11.4. Descripción de los RNM con origen en la monitorización

La aparición de RNM con origen en la falta de monitorización como causa de ingreso hospitalario pone en evidencia no se sigue de manera estrecha a los pacientes por parte de todos los profesionales sanitarios a nivel ambulatorio. Es posible que la saturación de los servicios así como la falta de concienciación y de formación de todos los agentes que pueden influir en la detección y prevención de RNM, sean los factores que más influyan en este problema.

11.4.1. Medidas propuestas para evitar su aparición

Es urgente la necesidad de elaborar e incluir 1) procedimientos normalizados de trabajo en todos los ámbitos sobre el seguimiento del paciente y de sus tratamientos, ya que el proceso de asistencia no termina con la prescripción sino cuando se han conseguido los objetivos terapéuticos, y aún así, es preciso reevaluar periódicamente a los pacientes con enfermedades crónicas para comprobar que dichos objetivos se siguen cumpliendo.

2) Por otro lado la detección, prevención y resolución de los RNM con origen en la monitorización pasaría por establecer medidas específicas para cada uno de los estratos (paciente, cuidador, médico, farmacéutico, enfermera) que puedan evitarlos.

12. PREVALENCIA DE INGRESOS POR RNM QUE CONTRIBUYEN A INGRESOS HOSPITALARIOS

La prevalencia de ingresos por RNM que contribuyen a ingreso (RNM_c) es similar a la encontrada por RNM_m. Son pocos los estudios que exponen de manera clara la prevalencia de RNM_c (Otero et al 2006). En el artículo de Otero se encuentra una prevalencia mucho

menor que la encontrada en este trabajo (16 % vs. 2,6 %).

De todas maneras, en su estudio utiliza como método para la detección de RNM la notificación voluntaria y los diagnósticos al alta y no se utilizó la entrevista con el paciente. Por otro lado, esta metodología dificulta la obtención de RNM por incumplimiento por el paciente lo que podría infraestimar su resultado. Hay otros estudios (Climente et al 2001) que han tenido en cuenta la existencia de estos RNM y los incluyen en la prevalencia final de ingresos por RNM sin separarlos.

Si tenemos en cuenta el porcentaje total de ingresos por RNM, el 50 % del total de los RNM encontrados motivaron directamente el ingreso del paciente y en el 50 % restante se consideró que contribuían al ingreso sin ser la causa principal del mismo. Este porcentaje es superior al de otro trabajo que sostiene que el 12 % del total de ingresos por RNM fue considerado factor contribuyente del ingreso (Hafner et al 2002), pero también en este caso se utilizó otra metodología, con lo que resulta difícil comparar resultados. La escasez de trabajos que aborden este aspecto hace concluir que son necesarios más estudios que incluyan, definan y evalúen de manera clara los RNM que motivan directamente y los que contribuyen a ingresos hospitalarios, así como las prevalencias encontradas en los dos casos y los posibles factores asociados a su aparición para poder comparar resultados.

VI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de RNM como causa de ingreso en la unidad de alta resolución del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla encontrada en esta tesis fue del 32,5 %, siendo la prevalencia de RNM que motivaron ingresos hospitalarios del 16,6 %, y la prevalencia de RNM que contribuyeron a ingresos del 16,0 %.

2. La dimensión de RNM que motivó más ingresos fue la de necesidad. No usar un medicamento que el paciente necesita es el tipo de RNM que motivó más ingresos, y superó en más del doble a los otros tipos de RNM encontrados.

3. Nueve de cada diez ingresos motivados por RNM podrían haber sido evitados con seguimiento farmacoterapéutico.

4. Los medicamentos principalmente implicados en los ingresos motivados por RNM fueron: nitratos, digitálicos, diuréticos del asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del calcio, penicilinas resistentes a betalactamasas, cefalosporinas, quinolonas, benzodiazepinas, opioides, antiepilépticos, y antiinflamatorios no esteroideos.

5. La mayoría de los RNM que motivaron ingreso fueron de carácter moderado, no obstante el porcentaje de RNM graves encontrados es importante, y ocupa un 26 % del total de ingresos motivados por RNM. Este tipo de RNM afecta principalmente a las personas de mayor edad.

6. La falta de adherencia al tratamiento prescrito motivó un 3 % de los ingresos de la UARH. En todos los casos de incumplimiento se ha comprobado que hay una falta de conocimiento por parte del paciente sobre el medicamento implicado en el RNM.

7. La prevalencia de ingresos motivados por reacciones adversas a los medicamentos fue del 5,5 %, lo que está acorde con las prevalencias registradas en medios similares que se han publicado en la literatura especializada.

8. Dentro de los RNM que motivaron ingreso los de mayor prevalencia fueron los que tenían origen en el comportamiento del paciente, fundamentalmente por no acudir al médico para instaurar un tratamiento farmacológico necesario.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Alcalde P, Dapena M, Nieto de Haro M, Fontecha B. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2001;36:340-344.

Alonso P, Otero M, Maderuelo J. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp (Madrid)*.2002;26:77-89.

Aparasu R. Drug related-injury visits to hospital emergency departments. *Am J Health Syst Pharm*.1998;55:1158-1161.

Aranaz JM. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización. ENEAS 2005. Informe Febrero 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo; Madrid.2006.

Aranaz JM. Sucesos adversos relacionados con los medicamentos ¿Qué podemos aprender?. *Med Clin (Barc)*.2006a;126:97-98.

Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *N Engl J Med*.1992;327:168-173.

Baena MI, Fajardo P, Luque F, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A, Jiménez J, Faus MJ. Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. *Pharm Care*.2001a;3:345-357.

Baena MI, Calleja MA, Romero JM, Vargas J, Zarzuelo A, Jiménez J, Faus MJ. Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharm*.2001b;42:147-171.

Baena MI, Marín R, Martínez J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios de evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de un experiencia con 2558 personas. *Pharm Care*.2002;4:393-396.

Baena MI. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del hospital universitario virgen de las nieves de Granada. [Tesis doctoral].Madrid:Ergon;2004.

Baena MI, Fajardo P, Martínez J, Martínez F, Moreno P, Calleja MA, Luque FM, Sierra F, Parras M, Romero JM, Vargas J, López E, Fernández F, Faus MJ. Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Ars Pharm*.2005a;46:365-381.

Baena MI, Faus MJ, Marín R, Zarzuelo A, Jiménez J, Martínez J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)*.2005b;124:250-255.

Baos V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud*.1999;23:45-54.

Baos V. Estrategias para reducir los riesgos de automedicación. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2000;24:147-152.

Bednall R, McRobbie D, Hicks A. Identification of medication-related attendances at an A & E department. *J Clin Pharm Ther*.2003;28:41-45.

Beijer H, Blaey C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions: a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*.2002;24:46-54.

Beney J, Bero LA, Bond C. Expansión del papel de los farmacéuticos: efectos sobre el uso de los servicios de salud, costos y resultados de los pacientes (Revisión Cochrane Traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus,2006 Número 1 Oxford:Update Software Ltd;2006.

Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol*.1981;20:193-200.

Bergmann MM, Byers T, Freedman DS. Validity of self-reported diagnoses leading to hospitalization: A comparison of self-reports with hospital records in a prospective study of american adults. *Am J Epidemiol*.1998;147:969-977.

Bero LA, Lipton HL, Bird JA. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care*.1991;29:989-1003.

Bertulyte I, Gulbinovic J. Drug related problems and adverse drug reactions as a cause of hospital admission. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.2004;31 Supl 1:A162-A163.

Bhalla N, Duggan C, Dhillon S. The incidence and nature of drug-related admissions to hospital. *PJ*.2003;270:583-586.

Blasco F, Martínez J, Villares P, Jiménez J. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2005;29:152-162.

Blix HS, Vitkil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, Vraalsen TF, Walseth EK. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:651-658.

Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annet JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med.*2005;45:197-206.

Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older australians, 1981-2002. *Med J Aust.*2005;182:267-270.

Caamaño F, Pedone C, Zuccala G, Carbonin P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.*2005;40:45-52.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime). Automedicación riesgos y beneficios. *Bol Ter Andal.*1996;12:1-5.

Calderón B, Calleja MA, Faus MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente en la unidad de observación del área de Urgencias. *Rev OFIL.*2005;15:39-47.

Carmona P, García E, La Cruz P, Font I. Evaluación de un programa de atención farmacéutica en unidades de hospitalización con dispensación individualizada de medicamentos en dosis unitaria. *Farm Hosp. (Madrid).*2001;25:156-163.

Castillo I, Martínez A, Martínez H, Suárez ML, Requena T. Atención Farmacéutica a pacientes ingresados desde la unidad clínica. *Farm Hosp. (Madrid).*2000;24:27-31.

Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J.* 2001;31:199-205.

Clark DW, Donnelly E, Coulter DM, Roberts RL, Kennedy MA. Linking Pharmacovigilance with pharmacogenetics. *Drug Saf.*2004;27:1171-1184.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.*1997;277:301-306.

Classen D. Medication Safety. Moving from illusion to Reality.*JAMA.*2003;289:1154-1156.

Climente M, Jiménez NV. Impacto clínico y farmacoeconómico de las actuaciones farmacéuticas a pacientes hospitalizados. *Aten Farm.*2001a;3:404-413.

Climente M, Quintana I, Martínez G, Atienza A, Jiménez N. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm.*2001;3:9-22.

Comité de Consenso. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm.*2002;43:179-187.

Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Catálogo de plantas medicinales. Colección consejo plus 2006. Madrid (España): Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2006.

Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm.*1995;48:161-166.

Crespi M, Rudis MI, Escalante P, Mallon WK. Prevalence of drug-related problems in patients visiting the emergency department. *Ann Emerg Med.*2006;48:S128.

Cubero S, Torres JM, Campos MA, Gómez del Río S, Calleja MA. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp (Madrid).*2006;30:187-192.

Cunningham G, Dood T, Grant D, McMurdo M, Richards M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing.*1997;26:375-382.

Dago A, Arcos P, Álvarez de Toledo F, Baena MI, Martínez J, Gorostiza I. Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. *Gac Sanit.* 2007;21:29-36.

De Blas B, Laredo LM, Vargas E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28:1-11.

Denneboom W, Dautzenberg M, Grol R, De Smet P. User-related pharmaceutical care problems and factors affecting them: the importance of clinical relevance. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30:215-223.

Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Begaud B, Welsch M, et al. Côt des hospitalisations pour effect indesirable médicamenteaux. *Thérapie*. 2000;55:137-139.

Dick ML, Winship HW. A cost effectiveness comparison of a pharmacist using three methods for identifying possible drug related problems. *Drug Intell Clin Pharm*.1975;9:257-262.

Doucet J, Jego A, Noel D, Geffroy CE, Capet C, Coquard A, Couffin E, Fauchais AL, Chassagne P, Mouton D, Bercoff E. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clin Drug Invest*.2002;22:385-392.

Easton KL, Parsons BJ, Starr M, Brien JA. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admission in children. *Med J Aust*.1998;169:356-359.

Easton KL, Chapman CB, Brien JA. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol*.2004;57:611-615.

Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brors O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*.2001;161:2317-2323.

Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*.1993;27:832-840.

Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41:192-199.

Etminan M, Carleton B, Rochon P. Quantifying adverse drug events. are systematic reviews the answer?. *Drug Saf*. 2004;27:757-761.

Farré R, Clopés A, Sala ML, Castro I, Gámez M, López S, et al. Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp. (Madrid)*.2000;24:136-144.

Fernández F, Martínez F, Faus MJ. Drug-related problems. Concepts and classification system. *Pharm Care Esp*.1999;1:279-288.

Fernández F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim farmacoter*.2004;2:195-205.

Fernández F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguim farmacoter.*2005;3:167-188.

Foro de Atención Farmacéutica: PRM y RNM: conceptos y definiciones. 2006; <http://www.pharmaceuticalcare.org/doccontenidos/novedades/RNMPRM%20V10.doc>.

Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vanozzi F, Di Paolo A, Barbara C, Lastella M, Blandizzi C, Del Tacca M. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. *Pharmacol Res.*2004;49:85-91.

Gandhi T, Weingart M, Borus J, Seger A, Peterson J. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.*2003;348:1556-1564.

García de Bikuña B. La administración de especialidades farmacéuticas complejas por vía inhalatoria: actitudes, aptitudes y herramientas. *Pharm Care Esp.*2004;6:181-189.

González M, Llorente G, Ruano E, Jiménez C. Atención Farmacéutica a pacientes hospitalizados. Repercusión clínica y económica. *Aten Farm.*2002;6:384-396.

Gorgas MQ, Odena E, Pastor F. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp. (Madrid).* 2003;27:280-289.

Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Grupo de Investigación en Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.*2007; 48: 5-17.

Grupo de Investigación en Atención farmacéutica. Universidad de Granada: Seguimiento Farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª Revisión: 2005). *Pharmacy Practice* 2006; 4:44-53

Güemes M, Sanz E, García M. Reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Publica.*1999;73:511-518.

Gurwitz J, Field T, Harrold L, Rothschild J, Debellis K, Seger A, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA.*2003;289:1107-1116.

Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med.*2002;39:258-267.

Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department; frequency and avoidability. *J Intern Med.*1990a;228:379-384.

Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, Damsbo. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.*1990b;228:83-90.

Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K. Drug related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. *Dan Med Bull.*1991;38:417-420.

Hallas J, Davidsen O, Grodum E, Damsbo N, Gram LF. Drug-related illness as a cause of admission to a department of respiratory medicine. *Respiration.*1992a;59:30-34.

Hallas J, Gram L, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.*1992b;33:61-68.

Hallas J. Drug related hospital admissions in subspecialities of internal medicine. *Dan Med Bull.*1996;43:141-155.

Hammerman H, Kapeliovich M. Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. *Isr Med Assoc J.*2000;2:577-579.

Hanlon JT, Artz MB. Drug-related problems and pharmaceutical care. What are they, do they matter, and what's next? *Med Care.*2001;39:109-112.

Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DI. Editors. *Compliance in health care.* Baltimore: John Hopkins. University Press. 1979.

Heininger D, Daxecker M, Ulmer H, Gritsch W, Peachlaner C, Wiedermann C. Problematic drugs in elderly patients presenting to a european emergency room. *Eur J Intern Med.*2003;14:372-376.

Hepler C, Strand L. Oportunidades y responsabilidades en la atención farmacéutica. *Pharm Care.*1999;1:35-47.

Hohl C, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, Adverse drug related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.*2001;38:666-671.

Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions. Epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol.*1990;39:321-325.

Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Patridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit. *Qual Saf Health Care.*2003;12:280-285.

Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohaed M. Wich drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63:136-147.

Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.*2005;57:79-115.

Izco N, Codina C, Tuset M, Manasanch L, Gotsens R, Ribas J. Evaluación de la integración del farmacéutico en equipos de atención en unidades de hospitalización. *Farm Hosp. (Madrid).*2002;26:18-27.

Jiménez R, Montijano AM, Herráiz CI, Zambrana JR. ¿Solicitan las mujeres más consultas al área médica que los hombres? *An Med Interna (Madr).* 2005;22:515-519.

Johnson JA, Bootman LJ. Drug-related morbidity and mortality: A cost of illness model. *Arch Intern Med.*1995;155:1949-1956.

Juntti L, Kuitunen T, Pere P, Neuvonen PJ. Drug-related visits to a district hospital emergency room. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*2006;98:212-217.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*1977;21:247-254.

Koh Y, Fatimah BM, Li SC. Therapy related hospital admission in patients on polypharmacy in Singapore: a pilot study. *Pharm World Sci.*2003;25:135-137.

Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. *Drug Saf.* 2007; 30:379-407.

Lacoste C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther.*2001;69:458-462.

Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy M. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct cost and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol.*2000;55:181-186.

Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol.*2000;49: 597-603.

Lázaro E. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud.*2006;30:10-19.

Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.*1998;279:1200-1205.

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.*1999;282:267-270.

López A, Cabrera L, Saldaña M, Ruiz B, Avendaño C. Consumo de medicamentos alternativos en los pacientes que ingresan en el hospital universitario puerta del hierro. En: XVIII Congreso de la sociedad española de farmacología clínica. Pamplona. Octubre de 2002.

Madurga M, de Abajo FJ, Martín G, Montero D. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la unión Europea. En: El sistema español de farmacovigilancia. Madrid:Grupo IFAS;1998.p.37-62.

Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non compliance. *Postgrad Med J.*2001;77:703-707.

Mannesse CK, Derkx FH, Van der Cammen T, Man in't Veld AJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ.*1997;315:1057-1058.

Marco JL, San Martín MD, Borrás J, Díez A. Ingresos hospitalarios por problemas relacionados con la medicación en el hospital general de Requena (1997-2000). *Pharm Care.*2002;4:286-299.

Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)*.2002a;118:205-210.

Martín MT, Tuset M, Codina Jané C, Ribas J. Importancia de la patología secundaria a medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2002b;26:128-132.

Martínez I, García M, Palop V, Ferrer JM, Estan L, Rubio E, Morales FJ. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*.1996;42:319-324.

McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*.2002;36:1331-1336.

McGavock H. Prescription-related illness: a scandalous pandemic. *J Eval Clin Pract*.2004;10:491-497.

McKenney JM, Harrison WL. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm*.1976;33:792-795.

McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev*.2004;56:163-184.

Medina MA, Puche E, Luna J. Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden al servicio de urgencias de un hospital general: estudio de casos y controles. *Aten Primaria*.2000;26:42-44.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación.Madrid:Ministerio de Sanidad y Consumo;1994.

Mjorndan T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Drug Saf*.2002;11:65-72.

Moore N, Briffaut C, Noblet C, Normand CA, Thuillez C. Indirect drug-related costs. *Lancet*.1995;345:588-599.

Morris CJ, Cantrill JA. Preventing drug related morbidity. The development of quality indicators. *J Clin Pharm Ther*.2003;28:295-305.

Morris CJ, Rodgers S, Hammersley VS, Avery AJ, Cantrill JA. Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care. *Qual Saf Health Care*.2004;13:181-185.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*.1981;30:239-245.

Nelson K, Talbert R. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*.1996;16:701-707.

Nogal B, Martínez C, Río V, Gil A, Cuevas B. Enfoque global de la farmacoterapia en el paciente anciano. *Electron J Biomed*.2006;3:29-38.

Oh MS, Lee JY, Sklar GE. Drug-related hospital admissions to a general medicine service in a tertiary hospital. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.2004;31 Supl 1: A160.

Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ*.2001;323:970-975.

Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre 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.

Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. 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.

Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2005;29:40-48.

Oscanoa TJ. Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores. *An Fac med Univ nac mayor San Marcos*.2005;66:43-52.

Otero MJ, Bajo A, Maderuelo J, Domínguez A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*.1999a;199:796-805.

Otero MJ, Bajo A, Morán D, Domínguez A. Economic study of preventable adverse drug events in an emergency department. En: 59 International Congress of FIP; Barcelona 5-10 de Septiembre de 1999b.

Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. Rev Clin Esp.2000;2:177-192.

Otero MJ, Codina Jané C, TamésAlonso MJ, Pérez M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000. Farm Hosp. (Madrid).2003;27:137-149.

Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Ceruelo J, Domínguez A, Sanchez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos prevenibles por medicamentos que causan ingreso hospitalario. Farm Hosp. (Madrid).2006;30:161-170.

Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos. Pharm Care.1999;20:193-200.

Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? Pharmacotherapy.2002;22:915-923.

Pirmohaed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Averse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ.2004;329: 15-19.

Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. french pharmacovigilance Centres. BMJ.2000;320:1036.

Prieto C, Vargas E. Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. Inf Ter Sist Nac Salud.2000;24:85-91.

Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. Am J Hosp Pharm.1992;49:1696-1700.

Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana JM, Bouget J, Trombert B, Leverage X, Lapostolle F, Borron SW, Adnet F. Emergency department visits caused by adverse drug events. Results of a french survey. Drug Saf.2007;30:81-88.

Ramesh M, Pandit J, Parthasarathi G. Adverse drug reactions in a south Indian hospital, their severity and cost involved. Pharmacoepidemiol Drug Saf.2003;12:687-692.

Rangel JF, Fernández JL, Liso FJ. Estado actual de la investigación en atención farmacéutica. *Farm Hosp (Madrid)*.2005;29:335-342.

Raschetti R, Morgutti M, Menniti F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*.1999;54:959-963.

Reason J. *Human error*. Cambridge: Cambridge University Press.1990.

Rigueira AI. Cumplimiento terapéutico ¿Qué conocemos de España? *Aten Primaria*.2001;27:559-568.

Robertson KE. Process for preventing or identifying and resolving problems in drug therapy. *Am J Health Syst Pharm*.1996;53:639-650.

Rodríguez R, Otero MJ, Rovira J. Assesing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*.2003;21:623-650.

Royal S, Smeaton L, AveryAJ, BH, SheikhA. Interventions in primary care to reduced medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and metanalysis. *Qual Saf Health Care*.2006;15:23-31.

Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care*.2003;15 Supl 1:49-59.

Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy*.2006;26:1578-1586.

Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermitch EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*.1995;52:2415-2418.

Schneeweiss S, Göttler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann A, Riethling AK, Krappweiss J. First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:196-200.

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethlin A, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a

longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*.2002;58:285-291.

Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*.1992;27:538.

Serrano A, Cabrera L, Saldaña M, Ruiz B, Avendaño Solá C. Riesgos de las plantas medicinales en uso concomitante con medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud*.2003;27:161-167.

Silva M, Calleja MA, Tuneu L, Fuentes B, Gutiérrez J. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un servicio de cirugía. *Farm Hosp (Madrid)*.2004;28:154-169.

Simoni L, Strickler G. Risk factors associated with problem use of prescription drugs. *Am J Public Health*.2004;94:266-268.

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*; 2006.p. 15;originally published online 21 Jun 2006; doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.

Smith KM, McAdams JW, Frenia ML, Todd MW. Drug-related problems in emergency department patients. *Am J Health Syst Pharm*.1997;54:295-298.

Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M, Van Bortel L. Hospital admissions of geriatric patients due to drug related problems. [Abstract]. *Br J Clin Pharmacol*.2006;61:481.

Stockley IH. *Stockley Interacciones farmacológicas*.1ªed.Barcelona(España): Pharma Editores;2004.

Stoker LS, Leendertse AJ, Egberts T, Van den Bemt P. Incidence and risk factors of hospital admissions related to medication in the Netherlands (HARM): results of a pilot study. *Drug Saf*.2006;29:911-1010.

Strand L, Morley P, Cipolle R, Ramsey R, Lamsam G. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother*.1990;24:1093-1097.

Strand L, Cipolle R, Morley P, Frakes M. The impact of pharmaceutical care practice on the

practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty five years of experience
Curr Pharm Des.2004;10:3987-4001.

Tafreshi M, Melby M, Kaback K, Nord T. Medication related visits to the emergency department:
A prospective study. Ann Pharmacother.1999;33:1252-1257.

Trifiro G, Calogero G, Ippolito FM, Consentino M, Giuliani R, Conforti A, Venegoni M, Mazzaglia
G, Caputi AP. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian
study. Pharmacoepidemiol Drug Saf.2005;14:333-340.

Tuneu L, García M, López S, Serra G, Alba G, Irala C. Problemas relacionados con los
medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. Pharm Care.2000;2:177-192.

Van den Bemt P, Egberts T, Jong-van den Berg L, Browsers J. Drug-related problems in
hospitalised patients. Drug Saf.2000;22:321-333.

Van der Hooff C, Sturkenboom M, Van Grootheest K, Kingma H, Stricker B. Adverse drug reaction-
related hospitalisations. A nationwide study in the Netherlands. Drug Saf.2006;29:161-168.

Vitkil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is
an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. Br J Clin
Pharmacol.2006;63:187-195.

WHO. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva,Switzerland:World Health
Organization;1975.

Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic
review of the prospective and retrospective studies. Bandolier extra;2002.

Wilson EB. Probable inference, the law of sucession, and statistical inference. J Am Statist
Assoc.1927;22:209-212.

Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions.
Ann Pharmacother. 2002;36:1238-1248.

Wu FL, Yang CC, Shen LJ, Chen CY. Adverse drug reactions in a medical ward. J Formos Med
Assoc.1996;95:241-246.

Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? *Qual Saf Health Care*.2005;14:358-363.

Zargazadeh A, Emami M, Hosseini F. Drug-related hospital admissions in a geriatric pharmaceutical system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:494-498.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de detección de RNM

Cuestionario n° _____

Fecha entrevista ___/___/___

Hora ___:___

1*.- Fecha de ingreso UARH ___/___/___

Fecha de alta UARH ___/___/___

2*.- ¿Ingresó el paciente en otras unidades del hospital? (A rellenar por el entrevistador)

SI NO NS

3.- Historia Clínica Número: _____ (A rellenar por el entrevistador)

HISTORIA CLÍNICA

3.- Motivo de ingreso (se recogerán los síntomas que relate el paciente, familiar, amigo)

	SÍNTOMAS
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

4.- Enfermedades de base

(Se recogerán las enfermedades que relate el paciente, familiar, amigo...)

	CIE - 9

5.-Diagnóstico médico: (No rellenar durante la entrevista. Se recogerá posteriormente el diagnóstico médico de la ficha de urgencias)

	CIE - 9

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

6.- ¿ Está tomando algún medicamento? Sí No Ns/Nc

7*.- ¿Conoce si tiene alergia a algún medicamento? Sí No Ns/Nc

MEDICAMENTO

¿Otras alergias? Sí No Ns/Nc

- Marcar:
- 1: Alimentarias
 - 2: Ambientales
 - 3: Plantas
 - 4: Animales

8.- ¿Desde cuándo presenta los síntomas que le ha comentado al médico? ___/___/___

Mas de una semana: 1

Menos de una semana: 2

SI NO TOMA MEDICAMENTOS IR A LA PREGUNTA N° 27

EVALUACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

9	¿Qué medicamentos toma?	
	DCI	

Y hablando de éste medicamento.....

10	¿Sabría decirme de cuánto? (dosis)	SI NO NS	MG	SI NO NS	MG
11	¿Cuándo lo toma? (posología)	MA ME TA	NO	MA ME TA	NO
12	¿Cómo lo toma?(vía)	OR IN OTROS		OR IN OTROS	
13*	¿A qué horas desayuna, come y cena?	—:— —:— —:—		—:— —:— —:—	
14*	¿A qué horas toma este medicamento?	—:— —:— —:—		—:— —:— —:—	
15*	¿Desde cuándo toma éste medicamento aproximadamente?	___/___/___		___/___/___	
16	Lo toma todos los días o tiene periodos de descanso?	Continuada___ Intermitente___		Continuada___ Intermitente___	
17*	¿tomó ayer el medicamento como le mandó el médico?	SI NO NS/NC		SI NO NS/NC	

18*	¿y antes de ayer?	SI	NO	NS/NC	SI	NO	NS/NC
19*	¿ y en los últimos 5 días lo tomó como se lo mandaron?	SI	NO	NS/NC	SI	NO	NS/NC

Entonces, hemos quedado que está usted tomando este medicamento ahora verdad?

20	¿Quién le mandó el medicamento?	MG/ E/ F/ AM			MG/ E/ F/ AM						
21	¿Podría decirme para qué se lo mandaron/ para qué lo usa?										
22	¿Sabe, hasta cuando se tiene que tomar este medicamento aproximadamente?	DI/SEM/MES/AÑ/SIEM/NS			DI/SEM/MES/AÑ/SIEM/NS						
23*	¿Cómo le va éste medicamento?	MM	M	R	B	MB	MM	M	R	B	MB
24	Medicamento incluido en listado de estrecho margen? (A rellenar por el entrevistador)	SI	NO	Preg.27	SI	NO	Preg.27				
25	¿Le sacan sangre periódicamente para controlar éste medicamento?	SI	NO	NS/NC	SI	No	NS/NC				

26.-Nº de medicamentos que toma actualmente:(A rellenar por el investigador)

27.-¿ Toma usted alguna planta medicinal? Si No (Ir a pregunta 32)

28.-¿Qué planta toma?_____

29*.-¿Sabría decirme de cuánto?(dosis)Si _____mg NO NS/NC

30.-¿Con qué frecuencia la toma?

Continuada_____ MA/MED/TA/NO

Intermitente_____

31*.-¿Desde hace cuanto tiempo toma ésta planta? ___/___/___

32*.-¿Fuma? SI (continuada) Nºcig/día:_____

Intermitente

NO

NS/NC

33*.-¿Toma alcohol? SI (continuada) gramos de etanol/ día_____

Intermitente

NO

NS/NC

34.- ¿Durante el período de los síntomas que usted presenta, ¿Ha tomado alguna bebida, tipo cerveza o similar?

SI

NO

NS/NC

DATOS DEMOGRÁFICOS

35*.-Sexo: Mujer I (Ir a pregunta 36)

Hombre (Ir a pregunta 37)

36.- ¿ Está usted embarazada? SI NO NS/NC

¿ Está usted dando el pecho? SI NO NS/NC

37*.- Fecha de nacimiento: ___/___/___

38*.- ¿Qué estudios posee? 0 1 2 3 4

0.-No ha estudiado

1.-Básico

2.-FP2 y Diplomaturas

3.-Universidad

4.-Doctorados y superiores

En caso de que no recuerde algo sobre los medicamentos que toma, preguntarle al paciente:

¿Le importaría darnos un teléfono de contacto para preguntarle aquellas cuestiones que no recuerda sobre sus medicamentos?

Teléfono de contacto:

39*.-¿Dónde vive?: _____

1: Santander Capital

2: Provincia Cantabria

3: Otras Provincias

40.- ¿Quién responde? Paciente/ Familiar o Cuidador

41.- Hora fin: __: __

42*.- ¿Por cierto, ha ingresado alguna otra vez en esta unidad?

Sí (Ir a la pregunta 43)

NO

43.-¿Cuándo? __/__/__

OBSERVACIONES: _____

FIN DEL CUESTIONARIO

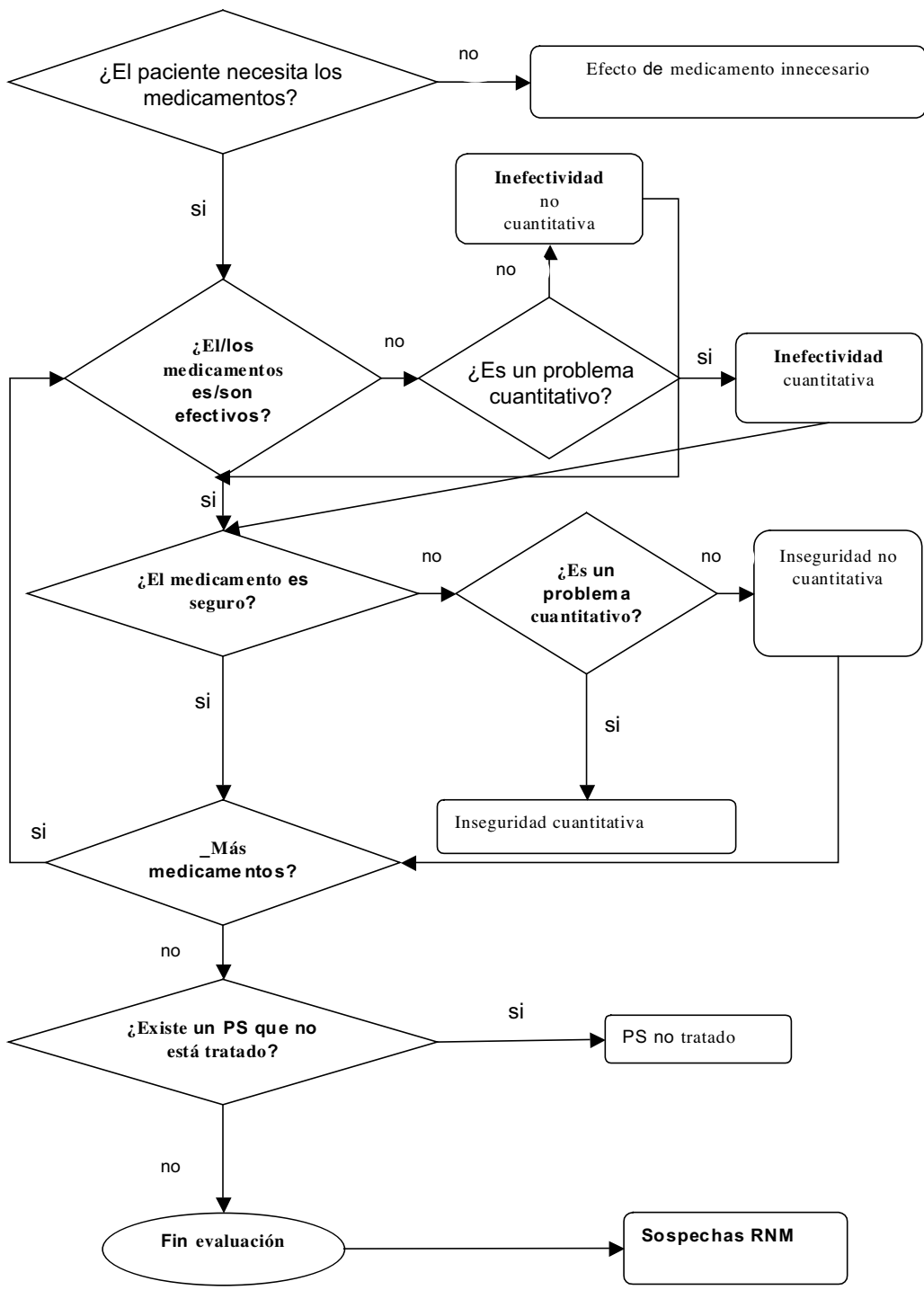
Nota: Las preguntas con asterisco(*) han sido modificadas respecto al cuestionario de Baena con el objeto de adaptarlo al ámbito de este estudio y/o obtener más información sobre aquellas cuestiones que se consideraron relevantes para la identificación de PRM.

Anexo 2: Estado de situación

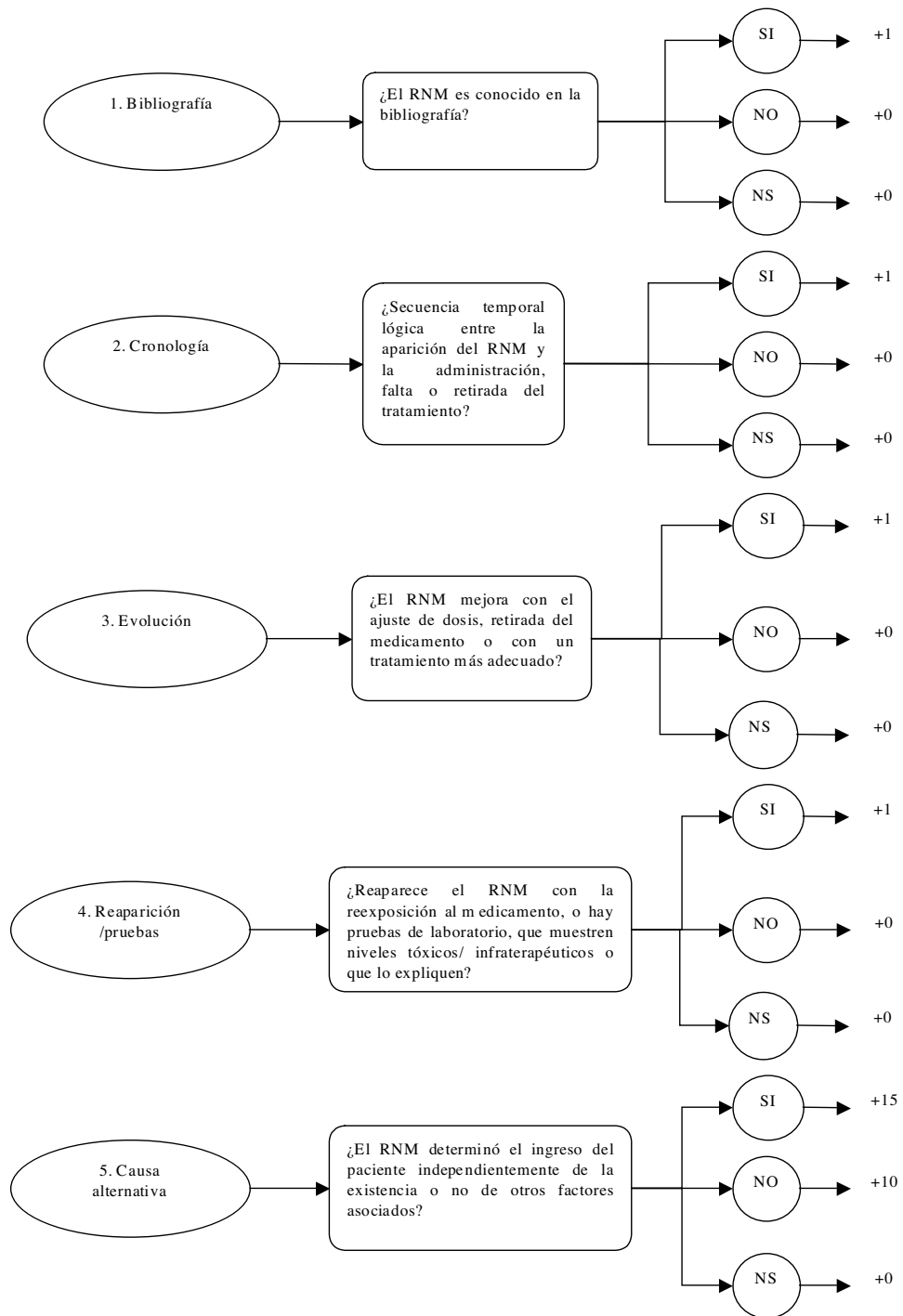
PROBLEMAS DE SALUD	DESDE	CONTROL	PREOCUPA	INICIO	MEDICAMENTO	PAUTA	CU/CO	N	E	S	SOSPECHA RNM	
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:											FECHA	PARÁMETROS

OBSERVACIONES:

Anexo 3: Algoritmo de identificación de sospechas de RNM



Anexo 4: Algoritmo de contribución al ingreso y probabilidad de aparición de resultados negativos asociados con los medicamentos



La puntuación total respecto a las categorías de probabilidad ya la contribución al ingreso se establecen de acuerdo a las nueve categorías siguientes:

- RNM que motiva el ingreso definitivo. 19 puntos
- RNM que motiva el ingreso probable. 18 puntos
- RNM que motiva el ingreso posible. 17 puntos
- RNM que motiva el ingreso no valorable. 16-15 puntos
- RNM que contribuye al ingreso definitivo. 14 puntos
- RNM que contribuye al ingreso probable. 13 puntos
- RNM que contribuye al ingreso posible. 12 puntos
- RNM que contribuye al ingreso no valorable. 11 -10 puntos
- Sospecha de RNM no valorable. < o igual a 4 puntos.

Anexo 5: Criterios de evitabilidad de RNM

- 1) ¿El tiempo de evolución del problema que presenta el paciente, es el suficiente para recibir tratamiento y aún así, no tiene prescrito o indicado el/los medicamentos que necesita?
- 2) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento no necesario?
- 3) ¿El problema de salud que presenta es consecuencia de una ineffectividad prolongada a pesar de estar tratado con dosis terapéuticas recomendadas para su situación clínica?
- 4) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una interacción medicamentosa?
- 5) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar dosis de medicamento inadecuadas (alta o baja) por incumplimiento del paciente?
- 6) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tener prescrita una dosis no adecuada de medicamento (alta o baja) para su edad, índice de masa corporal o estado clínico?
- 7) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una duración de tratamiento distinta a la recomendada para la situación clínica (mayor o menor)?
- 8) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una automedicación incorrecta?
- 9) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de un error en la administración del medicamento por parte del paciente?
- 10) ¿El problema que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento (bien de estrecho margen terapéutico, bien de efectos adversos previsibles), que requiere monitorización y/o control de laboratorio, el cual no se lleva a cabo?
- 11) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar medicamentos contraindicados para sus características o su patología subyacente?
- 12) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una reacción adversa previamente manifestada en el paciente?
- 13) ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para evitar una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirlo?

*** Nota Trece preguntas a cada RNM**

La respuesta afirmativa de una ó más de esas preguntas implica que el RNM es evitable. Más de una respuesta afirmativa no supondrá una mayor evitabilidad.

Anexo 6: Clasificación de resultados negativos asociados con medicamentos según las causas relacionadas con su aparición

RNM ORIGEN PRESCRIPCIÓN

- Falta de prescripción de profilaxis anticoagulante, gastroprotector, estatina, etc...
- Olvido de prescripción de tratamiento necesario.
- El prescriptor produce RAM por retirada precoz ó brusca del tratamiento por el prescriptor.
- Por error en el diagnóstico se decide no prescribir tratamiento necesario.
- Reacción adversa con medicamento de prescripción para el que no hay indicación.
- Reacción adversa de medicamento prescrito para tratar RAM evitable producida por otro fármaco.
- Se prescribe dosis/posología/duración inferior a la recomendada.
- Prescripción de interacción entre medicamentos que produce inseguridad o ineffectividad de algún tratamiento.
- Prescripción de medicamento que produce alergia inevitable.
- Prescripción de medicamento contrindicado que produce una reacción adversa.
- Se prescribe dosis/posología/duración superior.

RNM ORIGEN PACIENTE

- El paciente no va al médico.
- Retira de manera inadecuada el tratamiento prescrito.
- Incumplimiento total ya sea voluntario o involuntario.
- Alergia con medicamento de automedicación
- Paciente resistente al tratamiento.
- Falta de comunicación paciente/ médico.

- Administración de medicamento de automedicación contraindicado que produce un problema de salud.
- El paciente hace mal la técnica administración.
- Administración de dosis/posología/duración superior de un medicamento.
- Administración de dosis/posología/duración inferior de un medicamento.
- Hacer mal técnica de administración y se produce inseguridad o ineffectividad.
- Administración de medicamento de automedicación que interacciona con la enfermedad y/o el estado fisiológico del paciente y que produce un problema de salud por inseguridad y/o ineffectividad.

RNM ORIGEN DISPENSACIÓN

- Olvido de dispensación de un medicamento necesario.
- Dispensación de medicamento no necesario.
- Dispensación de dosis superior.
- Dispensación de dosis inferior.
- Dispensación de EFP que interacciona con otros medicamentos y que produce inseguridad o ineffectividad.
- Dispensación de EFP contraindicado para su enfermedad y que produce un problema de salud de inseguridad.

RNM ORIGEN MONITORIZACIÓN

- No se detecta la falta de tratamiento.
- No se detecta el uso de tratamiento no necesario.
- No se detecta la ineffectividad de un medicamento o tratamiento.
- No se detecta la inseguridad de un medicamento.

Anexo 7: Hoja de registro de resultados negativos asociados con medicamentos

CASO Nº

CAUSA PRINCIPAL:

FACTOR CONTRIBUYENTE:

DIMENSIÓN RNM:

TIPO RNM:

MEDICAMENTO:

GRUPO TERAPÉUTICO:

EXPLICACIÓN:



ORIGEN:



PRESCRIPCIÓN:

PACIENTE:



DISPENSACIÓN:



MONITORIZACIÓN:



MANIFESTACIÓN CLÍNICA:



DIAGNÓSTICO:



EVITABILIDAD:



SI



NO

SOLUCIONES:



GRAVEDAD:



LEVE



MODERADO



GRAVE



ÉXTUS

PROBABILIDAD:



DEFINITIVO



PROBABLE



POSIBLE



NO VALORABLE

Anexo 8: Hoja de registro de resultados negativos asociados con medicamentos

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Alcalde 2001 ESPAÑA	RAM	Ingresos de > 65 años en unidad de agudos de geriatría • Revisión Historias Clínicas. Notificación Voluntaria • Retrospectivo con grupo control	610
Alonso 2002 ESPAÑA	RAM AAM FT PRM	Ingresos de adultos en diferentes unidades • Revisión de estudios publicados • Revisión de 22 estudios	107.536
Aparasu 1998 EEUU	PRM	Visitas e ingresos de adultos desde urgencias • Revisión de informes • Retrospectivo	12.391
Baena 2001 ESPAÑA	PRM	Visitas e ingresos de adultos desde urgencias • Revisión de historias y entrevista • Observacional	2.304
Bergman 1981 SUIZA	PRM RAM IC	Ingresos de adultos en dos unidades del hospital	285
Bero 1991	PRM	Ingresos de > 65 años en unidad de geriatría	706

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
7,2	Cardiovascular (antiarrítmicos, IECA, diuréticos) Locomotor (AINEs) SNC (neurolepticos, antiparkinsonianos, antiepilépticos)	76,0	Éxitus (2,3)	No descrito
4,2	Cardiovascular AINEs Antidiabéticos Anticoagulantes Psicótropos Corticoides	58,9	No descrito	No descrito
1,16 visitas 0,12 ingresos	Antibióticos Hormonas Psicótropos	No descrito	No descrito	Sexo (mujer) Edad
33,2 visitas 36,8 ingresos	AINEs Hipoglucemiantes Sangre Cardiovasculares Antiepilépticos	73,1v 74,3 i	Leves (7,13) Moderados, Graves y Éxitus (92,9)	Edad Polifarmacia
16 PRM 5,6 RAM 7,3 IC	Antihipertensivos Antiepilépticos Antidiabéticos Analgésicos	No descrito	No descrito	No descrito
6,4	No descrito	76	No descrito	No descrito

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Bertulyte 2004 LITUANIA	PRM RAM	Ingresos de adultos en urgencias • Revisión de Historias • Retrospectivo	200
Bhalla 2003 INGLATERRA	PRM	• Ingresos de > 65 años en unidad de geriatría y medicina general. • Revisión de historias y entrevista • Prospectivo	840
Burgess 2005 AUSTRALIA	RAM	Ingresos > 60 años en hospitales • Revisión de ingresos con diagnósticos alertantes • Caso serie de casos	43.380
Caamaño 2005 ITALIA	RAM	Ingresos de > 65 años en hospital • Revisión de historias • Observacional	19.070
Calderón 2005 ESPAÑA	PRM	Ingresos de adultos en observación • Revisión de Historia y entrevista • Prospectivo	50

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
14,0 PRM 3,5 RAM	Anticoagulantes Antibióticos Antihipertensivos Antidepresivos	No descrito	No descrito	No descrito
10,1	SNC (42,7) Cardiovascular (32,3) Locomotor (AINEs) (12,5) Endocrino (9,4) Respiratorio (1,0)	No descrito	Leves (12,0) Moderados (40,0) Graves (44,0) Éxitus (4,0)	Polifarmacia
0,8	Cardiovascular (antihipertensivos) (17,5) Locomotor (AINEs) (16,5) Antibióticos (9,0) Sangre(anticoagulantes) (9,0)	No descrito	No descrito	Edad
4,3	Ácido acetil salicílico (5,5) Digoxina (4,6) Furosemida (4,0) Diclofenaco (2,5) Hidroclorotiazida (2,1)	No descrito	No descrito	Estado nutricional Polifarmacia Insuficiencia renal Estado cognitivo
46,0	Aparato respiratorio Aparato Cardiovascular Aparato digestivo	65,2	Leves (8,7) Moderados (82,6) Graves (8,7)	Edad Sexo (hombres) Polifarmacia

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Chan 2001 AUSTRALIA	PRM	Ingresos > 75 años en unidades de agudos. • Revisión de informes y entrevista • Transversal	219
Climente 2001 ESPAÑA	PRM	Ingresos de adultos en unidad corta estancia del hospital • Revisión informes y entrevista de diagnósticos alertantes. • Transversal	208
Courtman 1995 EEUU	PRM	Ingresos de > 65 años en unidad de geriatría • Revisión de informes • Transversal	150
Cubero 2006 ESPAÑA	PRM	Ingresos de adultos en observación • Revisión de historias y Cuestionario. • Observacional.	125
Cunningham 1997 INGLATERRA	PRM	Ingresos de > 65 años en hospital • Revisión Historias y cuestionario • Antes y después con intervención	1011

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
30,4	Cardiovascular (48,4) SNC (20,5) AINEs (10,6) Sangre (5,7)	53,4	Moderados (84,3) Graves (15,7)	Polifarmacia
22,6	Inhaladores (20,0) AINEs (10,0) Diuréticos (9,0) Acenocumarol (7,0) Digoxina (6,0)	67,8	No descrito	Diabetes Comorbilidad Polifarmacia
14,0	Antihipertensivos (24,0) Hipoglucemiantes (16,0) Digoxina (13,0) AINEs (8,0)	96,8	No descrito	Polifarmacia Sexo masculino
27,2 PRMp 29,6 PRMs	Cardiovascular (diuréticos) Sistema nervioso Respiratorio AINEs Acenocumarol	69,5	PRMp y PRMs Leves (38,0) Moderados (44,0) Graves (18,0) PRMp Moderados (53,2)	No descrito
14,2	AINEs (28,0) Cardiovascular (9,2) Corticoides (9,2) Opioides (5,5) Antiparkinsonianos (5,5)	79,6	No descrito	Sexo (mujer) Edad Polifarmacia

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Doucet 2002 FRANCIA	AAM	Ingresos >70 años en unidad geriátrica. • Revisión historias y entrevista • Prospectivo	2.814
Easton 2004 AUSTRALIA	PRM	Ingresos de niños en el hospital • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	2933
Easton 1998 AUSTRALIA	PRM	Ingresos de niños en el hospital • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	1682
Einarson 1993 EEUU	RAM IC	Ingresos en diferentes unidades • Revisión internacional de estudios publicados. • Revisión de 36 estudios europeos	69.187
Franceschi 2004 ITALIA	FT	Ingresos en unidad urgencias • Revisión informes y entrevistas • Prospectivo	607
Güemes 1999 ESPAÑA	PRM RAM	Ingresos desde urgencias • Revisión de informes • Transversal	219

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
17,8	Cardiovascular (43,7) SNC (31,1) Antibióticos (6,6) Anticoagulantes (4,3)	40,0	Moderados (58,0) Graves (42,0) Éxitus (0,4)	Interacciones
4,3	Beclometasona Flucloxacilina Insulina Paracetamol Valproico Budesonida	46,9	No descrito	No descrito
3,4	No descrito	66,6	No descrito	No descrito
5,1 RAM 22,7 del total de RAM son por incumplimiento	Cardiovascular (diuréticos, digitálicos) Antibióticos Psicótrofos AINEs	No descrito	Éxitus (3,7)	In-cumplimiento
24,4	Cardiovascular (25,0) Antibióticos (4,0) SNC (4,0) Glucocorticoides (3,0) Antidiabéticos (3,0)	No descrito	No descrito	Edad Polifarmacia In-cumplimiento
9,6 PRM 4,1 RAM	Cardiovascular SNC	No descrito	No descrito	No descrito

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Hallas 1992 DINAMARCA	RAM FT	Ingresos en diferentes unidades (entre ellas geriatría) • Revisión de informes y entrevista • Prospectivo	1.999
Hallas 1992 DINAMARCA	RAM FT	Ingresos en unidad neumología • Revisión de informes • Prospectivo	313
Hallas 1990 DINAMARCA	RAM FT	Ingresos en unidad cardiología • Revisión de informes • Prospectivo	366
Hammerman 2000 ISRAEL	RAM	Ingresos en unidad de cardiología intensiva.	2.559
Howard 2003 INGLATERRA	PRM	Ingresos en una unidad • Revisión informes y entrevista • Observacional	4.093

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
8,4 RAM 3,0 FT	AINES,opioides Cardiovascular (Diuréticos) Psicótropos (Benzodiacepinas, Neurolépticos) Antidiabéticos Respiratorio (antiasmáticos) Corticoides Antiulcerosos Antiepilépticos Antibióticos (nitrofurantoína, eritromicina)	47,0	No descrito	In- cumplimiento Edad Mujer Polifarmacia
3,5 RAM 4,5 FT	Teofilina Corticoides	27	No descrito	No descrito
4,1 RAM 1,6 FT	Diuréticos Digoxina	No descrito	No descrito	No descrito
2,5	Betabloqueantes Amiodarona Antagonistas del calcio	64,0	No descrito	No descrito
6,5	AINES Sangre (antiagregantes) Cardiovascular (diuréticos, betabloqueantes, digoxina) Antiepilépticos	67,0	No descrito	In- cumplimiento

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Junti 2006 FINLANDIA	RAM SD	Visitas e ingresos desde urgencias • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	7113
KOH 2003 SINGAPUR	PRM	Ingresos de ancianos en hospital • Revisión de historias • Retrospectivo	347
Lazarou 1998 EEUU	RAM	Ingresos de adultos en diferentes unidades • Metanálisis • Metanálisis de 39 estudios prospectivos	28.017
Malhotra 2001 INDIA	RAM IC	Ingresos de > 65 años desde urgencias • Revisión de historias y entrevista • Observacional	578
Mannesse 1997 HOLANDA	RAM	Ingresos de > 70 años en medicina interna y geriatría • Revisión de informes y entrevista • Observacional	106

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
2,3 visitas 1,0 ingresos	Antibióticos Cardiovascular AINEs Ansiolíticos Antipsicóticos Antidepresivos	No descrito	Éxitus (0,01)	No descrito
10,8 PRM 7,76 PRMp 3,04 PRMfc	No descrito	Mayoría evitables	No descrito	Edad
4,7	No descrito	No descrito	Graves (4,7)	No descrito
6,7 RAM 7,6 INCUM 11,6 PRMp 2,7 PRMfc	Aparato cardiovascular Antidiabéticos Aparato respiratorio Antineoplásicos AINEs Antiepilépticos Antibióticos	No descrito	No descrito	Diabetes Neoplasias Polifarmacia Memoria Prescriptores Sexo (Mujer) EFC Precio
42,0	Anticoagulantes Diuréticos AINEs Neurolépticos	No descrito	Graves (24,0)	RAM GRAVES: Caídas Hemorragias Polifarmacia

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Marco 2002 ESPAÑA	PRM	Ingresos en todo el hospital • Revisión de diagnósticos alertantes en libro de admisión, notificación, base de datos del hospital. • Retrospectivo	96.942
Martín 2001 ESPAÑA	PRM IC	Ingresos desde urgencias • Revisión de historias y entrevista • Prospectivo	1.661
Martínez 1996 ESPAÑA	RAM	Ingresos de niños de 1 a 2 años en hospital pediatría • Revisión de historias y entrevista • Prospectivo	490
McKenney 1976	PRM	Ingresos en el hospital • Revisión de informes y entrevista • observacional	216
Mjordan 2002 SUIZA	RAM	Ingresos en unidad medicina interna • Revisión de historias y entrevista • Prospectivo	681

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
0,45	AINEs (62,4) Digoxina (20,4) Antidiabéticos (8,6) Antiepilépticos (4,5) Anticoagulantes (4,1)	No descrito	No descrito	No descrito
11,9 5,5	Ácido acetil salicílico (31,0) Acenocumarol (5,7) Diclofenaco (4,1) Digoxina (4,1) Furosemida (3,3) Litio (3,3) Piroxicam (3,3)	68,4	No descrito	Nivel socio-económico Antecedentes de ingreso PRM In-cumplimiento
4,3	Respiratorio (35,0) Antiinfecciosos (25,0) SNC (15,0) Piel (10,0)	No descrito	Leves (4,8) Moderados (57,1) Graves (38,1)	No Sexo
27,3	Diuréticos Digoxina Ácido aminosalicílico	No descrito	No descrito	No descrito
12,0	Cardiovascular (36,3) Anticoagulantes (11,3) Gastrointestinales (9,7) Corticoides (8,1) Psicótrpos (7,2) Antineoplásicos (5,6)	No descrito	Graves (23,2)	Polifarmacia

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
McDonnell 2002 EEUU	RAM	Ingresos en todo el hospital • Sistema de notificación voluntaria multidisciplinar, revisión de diagnósticos alertantes • Retrospectivo	20.166
Nelson 1996 EEUU	RAM FT	Ingresos en UCI y medicina interna • Revisión de informes • Prospectivo	452
Oh 2004 SINGAPUR	PRM	Ingresos en medicina interna • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	397
Onder 2002 ITALIA	RAM	Ingresos en medicina interna y geriátrica. • Revisión de informes entrevista • Prospectivo	28411
Otero 1999 ESPAÑA	AAM	Visitas/ingresos desde urgencias • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	33.975

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
0,76	Antineoplásicos (15,6) Anticoagulantes (14,3) Antidiabéticos (11,0) Cardiotónicos (11,0) Antiepilépticos (8,4) Antihipertensivos (8,4)	62,3	Graves (24,0)	In-cumplimiento
16,2	Cardiovascular (23,8) Hipoglucemiantes (15,8) Antibióticos (11,8) Psicótrópos (9,2) Digestivo (9,2) AINEs (5,3)	49,3	No descrito	Polifarmacia In-cumplimiento
14,0	Antidiabéticos (45,0) Antiepilépticos (26,0)	Mayoría evitables	Moderados (90,5)	No descrito
3,4	Diuréticos (17,0) Antagonistas del calcio (9,0) Digoxina (8,0) AINEs (8,0)	No descrito	Graves (20,0) Éxitus (4,0)	Sexo (mujer) Polifarmacia Uso de Alcohol RAM Graves: Edad, comorbilidad, Polifarmacia
2,3 visitas 3,2 ingresos	AINEs (29,3) Digoxina y diuréticos (14,0) Anticoagulantes (12,9) Antibióticos (6,7) Corticoides (6,2)	66,9(i) 43,3(c)	Leves (56,7) Moderados (24,7) Graves (16,7) Éxitus (1,9)	PRM evitable MEMT RAM tipo A Edad Auto-medicación

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Otero 2006 ESPAÑA	AAM	Ingresos en medicina interna, digestivo, neumología, neurología • Revisión de historias, notificación voluntaria, entrevista (si procedía), y diagnóstico al alta. • Observacional	2.643
Pirmohaed 2004 INGLATERRA	RAM	• Ingresos de > 16 años desde urgencias, agudos, cirugía. • Revisión historias y entrevista si procedía • Prospectivo	18.820
Pouyanne 2000 FRANCIA	RAM	• Ingresos en unidades médicas • Revisión historias • Prospectivo	3.137
Ramesh 2003 INDIA	RAM	Ingresos en el hospital • Revisión de informes y entrevista • Observacional	3717
Raschetti 1999 ITALIA	RAM	Visitas e ingresos hospitalarios desde urgencias • Revisión informes urgencias • Prospectivo	5.497

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
6,7 AAMm 2,6 AAMc	AINEs (25,9) Diuréticos (14,4) Sistema nervioso (11,7) Antihipertensivos (8,4) Antiinfecciosos (7,2) Corticoides (5,7) Anticoagulantes (5,7)	70,6 AAMp 41,4 AAMfc	Leves (18,0) Moderados (53,0) Graves y Éxitus (29,4)	PRM evitable MEMT Edad Automedicación
6,5	Cardiovascular (44,7) AINEs (29,6) SNC (13,1) Sangre (12,9) Prednisona (2,9)	72,0	Éxitus (0,15)	Edad Sexo (mujer)
3,2 134.159 ingresos por RAM al año	Cardiovascular (17,0) Antineoplásicos (8,0) Sangre (8,0)	No descrito	Moderados (78,0) Graves (9,0) Éxitus (9,0)	Edad Mujer
0,7	Cardiovascular (18,1) Antibióticos (17,0) Antituberculosos (11,4) AINES (10,0) Broncodilatadores (8,8)	No descrito	Leves (43,0) Moderados (47,0) Graves (10,0)	Edad Mujer
4,3 visitas 2,6 ingresos	Hipoglucemiantes (27,0) Cardiovasculares (25,0)	55,5(i)	Éxitus 1 X 1000	Edad y sexo no influye

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Runciman 2003 AUSTRALIA	AAM EM	Ingresos en diferentes unidades • Revisión bases de datos • Retrospectivo	No descrito
Samoa 2006 CANADA	PRM	Ingresos en el hospital • Revisión de informes y entrevista • Observacional	565
Schneeweiss 2002 ALEMANIA	RAM	Ingresos en unidades de medicina interna y urgencias. • Revisión de informes y entrevistas • Cohortes prospectivo	41.375
Smith 1997 EEUU	PRM	Visitas e ingresos a través de urgencias. • Revisión de historias • Retrospectivo	5757
Somers 2006 BELGICA	PRM	Ingresos de > 65 años en unidad geriátrica • Revisión de historias y notificación voluntaria • Observacional	110
Stoker 2006 ALEMANIA	PRM	Ingresos en hospital • Revisión de informes • Observacional	2508

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
2,0-4,0	Cardiovascular (12,3) Antineoplásicos (11,8) Anticoagulantes (7,5) Opióides (7,0) Antiinflamatorios (5,0) Corticoides (5,0)	75,0	No descrito	Edad
24,1	Cardiovascular (27,5) Antibióticos (23,4) AINEs (13,2) Sistema Nervioso (7,8) Anticoagulantes (5,4) Antidiabéticos (4,8)	72,1	Leves (8,1) Moderados (83,8) Graves (7,4) Éxitus (0,7)	No encuentra
2,4	Analgésicos y AINES Cardiovascular Antidiabéticos Antiagregantes y Anticoagulantes	No descrito	Graves (44,0) Éxitus (0,05)	Edad
4,2 visitas 14,8 de visitas por PRM ingresan.	Antiasmáticos Antagonistas del Calcio Antiepilépticos Antidiabéticos	No descrito	Graves (14,8)	No descrito
15,0 PRMm 9,0 PRMc	No descrito	No descrito	No descrito	No encuentra asociación
2,5 5,9 del total de ingresos agudos del hospital	Antiagregantes Anticoagulantes	50	No descrito	Polifarmacia

Referencia/Año/ Localización	Tipo de incidente	Población de estudio/ámbito • Método/s detección • Tipo de estudio	Total de ingresos
Trifiro 2005 ITALIA	AAM	Visitas e ingresos desde 22 unidades de Urgencias de diferentes hospitales • Revisión de informes y entrevista • Observacional	18.854
Van der Hooft 2006 ALEMANIA	RAM	Ingresos en hospital • Revisión de diagnósticos al alta • Observacional	668.714
WU 1996 TAIWAN	RAM	Ingresos en unidad de medicina general • Revisión de Historias • Observacional	666

Ingresos por incidentes (%)	Grupos terapéuticos	Evitabilidad (%)	Gravedad (%)	Factores de riesgo
3,3 Visitas 4,3 Ingresos a través urgencias	AINEs	(16,5)	Leves (79,1) Moderados (12,7) Graves (7,8) Éxitus (0,4)	Edad
	Antibióticos	(12,9)		
	Analgésicos	(8,4)		
	Psicolépticos	(7,9)		
	Anticoagulantes	(4,9)		
	IECA	(4,5)		
1,8	Anticoagulantes Inmunosupresores Diuréticos Insulina Antidiabéticos orales AINEs	No descrito	6% del total de RAM (éxitus)	Sexo (mujer) Edad
3,5	No descrito	No descrito	Moderados/ Graves (80,5)	No descrito

ABREVIATURAS

AAM = acontecimientos adversos por medicamentos

AAMc = acontecimientos adversos por medicamentos que contribuyen a ingresos hospitalarios

AAMm = acontecimientos adversos por medicamentos que motivan ingresos hospitalarios

AINEs = antiinflamatorios no esteroideos

EM = errores de medicación

FT = fracaso terapéutico relacionado con la dosis

IC = incumplimiento

IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

PRM = problemas relacionados con medicamentos

PRMc = problemas relacionados con medicamentos que contribuyen a ingresos hospitalarios

PRMfc = problemas relacionados con medicamentos como factores que contribuyen al ingreso

PRMm = problemas relacionados con medicamentos que motivan ingresos hospitalarios

PRMp = problemas relacionados con medicamentos causa principal del ingreso

PRMs = problemas relacionados con medicamentos causa secundaria

RAM = reacción adversa a medicamentos

SNC = sistema nervioso central

UCI = unidad de cuidados intensivo

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1 Factores asociados con la aparición de RNM	51
Figura 2 Distribución de la población ingresada por grupos de edad	99
Figura 3 Distribución población ingresada por lugar de residencia	100
Figura 4 Distribución de la población estudiada por enfermedad de base	100
Figura 5. Distribución de la población estudiada por diagnóstico	101
Figura 6. Distribución de población estudiada por número de medicamentos	102
Figura 7. Prevalencia y características de los RNM como causa de ingresos en la UARH	104
Figura 8. Prevalencia de RNM como causa de ingreso	105
Figura 9. Distribución de RNM según probabilidad de aparición.	105
Figura 10. Dimensiones del RNM en las 27 personas que ingresaron en una Unidad de Alta Resolución del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla debido a un RNM.	106
Figura 11. Distribución porcentual de los tipos de RNM en los pacientes que ingresaron por RNM.	108
Figura 12. Edad y evitabilidad en los 27 pacientes ingresados en la UARH del HUMV por RNM.	110
Figura 13. Gravedad de los RNM en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV.	111
Figura 14. Gravedad de RNM y edad de los pacientes ingresados en la UARH del HUMV por RNM	112

Figura 15. Distribución de RNM según grupos terapéuticos	114
Figura 16. Gráfico de cajas según la edad en los pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV.	119
Figura 17. Distribución de RNM según edad	120
Figura 18. Gráficos de cajas de la edad según el sexo.	120
Figura 19. Edad de los pacientes con RNM según sus dimensiones.	121
Figura 20. Relación tener RNM con el número de medicamentos consumidos/paciente	122
Figura 21. Prevalencia de RNM según patología de base en los pacientes que ingresaron en la UARH del HUMV	124
Figura 22. Prevalencia de RNM en las personas ingresadas en la UARH del HUMV según el hábito de fumar.	126
Figura 23. Prevalencia de RNM según nivel educativo en la población ingresada en la UARH del HUMV de Santander.	127
Figura 24. Prevalencia de RNM según ingreso en otras unidades	134
Figura 25. Prevalencia de RAM en la población ingresada en la UARH del HUMV de Santander según algoritmo utilizado.	138
Figura 26. Distribución categorías de probabilidad de RAM según algoritmo utilizado	139
Figura 27. Distribución de los RNM según su origen en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV de Santander con RNM durante el período del estudio.	140
Figura 28. Prevalencia de RNM _c en la población ingresada en la UARH del HUMV.	142
Figura 29. Prevalencia de RNM según probabilidad en la población que presentó RNM _c .	143

Figura 30. Prevalencia de RNM y RNMc según tipos en la población de estudio.	144
Figura 31. Prevalencia de RNM por grupos terapéuticos en la población con RNM y con RNMc.	146
Figura 32. Comparación en cuanto a evitabilidad entre las personas que presentaron RNM y RNMc	
Figura 33. Prevalencia de RNMc según Gravedad.	147
Figura 34. Distribución de gravedad de los RNM entre la gente que presentó RNMc y RNM	148

TABLAS

Tabla 1. Clasificación adoptada en el año 2002 por el Segundo Consenso de Granada de Problemas Relacionados con Medicamentos.	35
Tabla 2. Medicamentos principalmente implicados en los ingresos por RNM.	48
Tabla 3. Número de ingresos por servicios durante el año 2004 en la UARH	82
Tabla 4. Tipos de RNM en la población estudiada (n = 163)	107
Tabla 5. Tipos de RNM en los pacientes ingresados por RNM en la Unidad de Alta Resolución, del hospital universitario Marqués de Valdecilla de Santander, por este problema	107
Tabla 6. Grado de evitabilidad de los RNM según sus dimensiones	109
Tabla 7. Gravedad de los RNM según sus dimensiones	111
Tabla 8. Gravedad de los RNM y sexo	113
Tabla 9. Gravedad de los RNM y Evitabilidad	113

Tabla 10. Grupos terapéuticos implicados y RNM en las 27 personas que ingresaron por este problema	115
Tabla 11. Explicación de los casos de RNM por dimensión y por grupo terapéutico	116
Tabla 12. Medicamentos implicados en las 27 personas ingresadas en la UARH del HUMV con RNM.	118
Tabla 13. Relación entre la patología de base y RNM en las personas ingresadas en la UARH del HUMV	123
Tabla 14. Relación entre el diagnóstico y la existencia de RNM	132
Tabla 15. Fuerza de asociación entre los diagnósticos y la presencia de RNM en los pacientes ingresados en la UARH del HUMV de Santander	
Tabla 16. Relación entre Automedicación y RNM como causa de ingreso (N =163)	125
Tabla 17. Tabla de contingencia tener RNM*Número de prescriptores	125
Tabla 18. Relación y fuerza de asociación entre el nivel educativo y tener RNM	126
Tabla 19. Relación entre el lugar de Residencia y la existencia de RNM	128
Tabla 20. Fuerza de asociación entre el síntoma principal del ingreso y la existencia de RNM	133
Tabla 21. Tabla de contingencia tener RNM*consumir alcohol a diario	129
Tabla 22. Tabla de contingencia tener RNM*consumir alcohol durante los síntomas de ingreso	130
Tabla 23. Tabla de contingencia tener RNM * Usar Especialidades Farmacéuticas Complejas	130
Tabla 24. Tabla de contingencia tener RNM * tener comorbilidad	131

Tabla 25. Grado de adherencia y dimensiones de RNM	135
Tabla 26. Grado de conocimiento y dimensiones de RNM	136
Tabla 27. Descripción de RAM que motivaron ingreso por tipo de RNM.	137
Tabla 28. Explicación de los RNM encontrados según el proceso de la cadena del medicamento en el que se originan	138
Tabla 29. Distribución de tipos de RNM en las 163 personas con RNMc en la UARH del HUMV.	141
Tabla 30. Explicación de los RNMc encontrados	144
Tabla 31. Prevalencia de Grupos terapéuticos implicados en la población que presentó RNMc.	145

