

Óscar Esteban Jiménez

Análisis de la incidencia,
características e implicaciones
clínicas de las reacciones
adversas a medicamentos de uso
humano en el medio hospitalario

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio
Lanuzá Giménez, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS
E IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS
REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE
USO HUMANO EN EL MEDIO HOSPITALARIO

Autor

Óscar Esteban Jiménez

Director/es

Pérez Calvo, Juan Ignacio
Lanuza Giménez, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

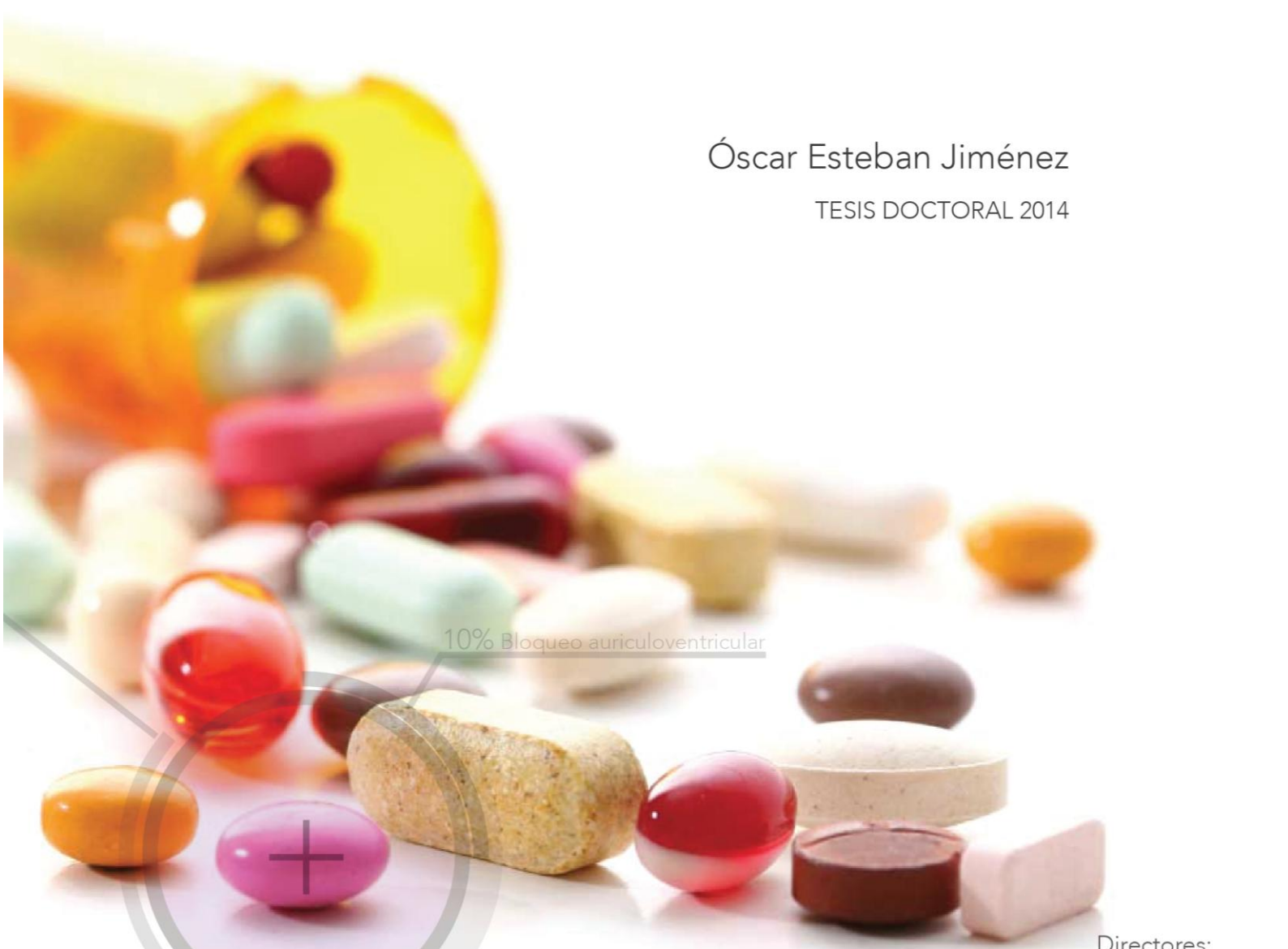
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2014

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA,
CARACTERÍSTICAS E IMPLICACIONES
CLÍNICAS DE LAS **REACCIONES**
ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE USO
HUMANO EN EL MEDIO HOSPITALARIO

Óscar Esteban Jiménez

TESIS DOCTORAL 2014



10% Bloqueo auriculoventricular

7,5% Hiperpotasemia

Directores:

Dr. D. Juan Ignacio Pérez Calvo.
Dr. D. Francisco Javier Lanuza Giménez.

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

*A mi mujer, Goretti, por tanto y por todo;
y a mi hija, Elena, por hacer que cada día sea mejor que el anterior.*

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis Juan Pérez Calvo y Javier Lanuza Giménez, cuya desinteresada ayuda ha permitido que se finalice este trabajo.

Mi gratitud a Manuel Amores Ferreras, por su paciencia, por la cantidad de facilidades que me dio para trabajar en su servicio médico, por hacerme sentir parte de su equipo y sobre todo, por permitirme que en los inicios de esta andadura tuviera un director de tesis.

A Cristina Navarro Pemán, técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, sin cuya guía, apoyo y constante consejo durante muchos años, esta tesis no habría sido posible.

A Francisca González Rubio, mi tutora, a quien debo toda mi formación científica y humana como médico.

Gracias a Ignacio, a todos los compañeros de los centros de salud de Valdefierro y Garrapinillos, al personal del servicio de Medicina Interna B y a todos aquellos que alguna vez me dieron una voz de aliento para continuar este trabajo.

Y por supuesto, a mi familia, por estar siempre a mi lado, por su cariño, generosidad, sacrificio y entrega.

ABREVIATURAS

AAM: Acontecimiento Adverso Medicamentoso.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa (corticotropina o corticotrofina).

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AEPAP: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

ARA II: Antagonistas del receptor de la Angiotensina.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química.

BCDSP: Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria.

BZD: Benzodiazepinas.

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CNFV: Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente.

DMNID: Diabetes mellitus no insulino dependiente.

EEII: Extremidades Inferiores.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas.

GPRD: General Practice Research Database.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

HCTZ: Hidroclorotiazida.

Ig: Inmunoglobulina.

MCA: Medicines Control Agency.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MEMO: Medicines Evaluation Monitoring Group.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

PEM: Prescription Event Monitoring.

PSA: Antígeno Prostático Específico.

RAM/ADR: Reacción Adversa a Medicamentos de Uso Humano.

RNM: Resultados Negativos Medicamentosos.

RR: Riesgo relativo.

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

SEMERGEN: Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista.

SEMFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TAC: Tomografía axial computerizada.

UVI/UCI: Unidad de Vigilancia/Cuidados Intensiva.

VAMP: Value Added Medical Products.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.....	7
1.1. Terminología.....	7
1.2. Mecanismos generales de producción de las reacciones adversas a medicamentos...8	
1.2.1. Reacciones adversas relacionadas con la dosis.....	9
1.2.2. Reacciones adversas no relacionadas con la dosis.....	10
1.2.3. Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada.....	15
1.2.4. Reacciones adversas como fenómenos diferidos.....	15
1.2.5. Reacciones tóxicas directas.....	17
1.3. Clasificación de Rawlins y Thompson de las reacciones adversas.....	17
1.4. Relación de causalidad de reacciones adversas a medicamentos o imputabilidad....	19
2. FARMACOVIGILANCIA.....	25
2.1. Historia de la Farmacovigilancia en España.....	26
2.2. Estructura y organización de la Farmacovigilancia.....	37
2.3. Funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.....	39
3. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	41
3.1. Métodos descriptivos de notificación en Farmacovigilancia.....	41
3.1.1. Sistema de notificación espontánea de reacciones adversas asociadas a medicamentos.....	41
3.2. Bases de datos sanitarias informatizadas y su uso para estudios farmacoepidemiológicos.....	45
3.2.1. Ventajas de las bases de datos informatizadas.....	45
3.2.2. Tipos de bases de datos informatizadas.....	46
3.2.3. Aplicaciones de las bases de datos informatizadas en investigación farmacoepidemiológica.....	47
3.2.4. Explotación de datos informatizados.....	48
3.3. Utilización de bases de datos en Farmacovigilancia.....	59
3.3.1. General practice research database.....	59

3.3.2. El proyecto BIFAP.....	62
4. FARMACOVIGILANCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA.....	65
5. FARMACOVIGILANCIA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS.....	67
6. FARMACOVIGILANCIA EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.....	71
6.1. Estudios de monitorización intensiva en hospitales.....	72
6.1.1. Métodos del BCDSP.....	73
6.2. Ventajas e inconvenientes de la supervisión intensiva hospitalaria.....	76
6.3. La infranotificación.....	77
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	83
1. JUSTIFICACIÓN.....	83
2. HIPÓTESIS.....	86
III. OBJETIVOS.....	87
IV. MÉTODO.....	89
1. PACIENTES.....	90
2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	90
3. RECOGIDA DE DATOS.....	91
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	95
V. RESULTADOS.....	97
1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES.....	97
2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.....	109
2.1. Clasificación según los órganos afectados.....	109
2.2. Clasificación según los High Level Term en FEDRA.....	109
2.3. Clasificación según los Preferred Term en FEDRA.....	109
2.4. Grupos terapéuticos y principios activos.....	115
2.5. Indicaciones terapéuticas de los medicamentos notificados como sospechosos.....	118
2.6. Vías de administración de los medicamentos notificados como sospechosos.....	120
2.7. Gravedad de las reacciones adversas.....	120
2.8. Descripción de las notificaciones por niveles de gravedad.....	121
2.9. Tipo de tratamientos requeridos por las reacciones.....	126
3. ALGORITMO DE CAUSALIDAD APLICADO A LOS 135 MEDICAMENTOS NOTIFICADOS COMO SOSPECHOSOS.....	128

4. ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES.....	131
5. DESENLACE DE LAS REACCIONES ADVERSAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.	131
6. NOTIFICACIÓN.....	133
6.1. Listado de enfermedades concomitantes incluidas en la notificación.	133
6.2. Constancia de la reacción adversa en la evolución clínica o en el alta.....	134
7. ENCUESTA SISTEMATIZADA ENTREGADA AL PACIENTE.	135
8. CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS DERIVADOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS.....	135
VI. DISCUSIÓN.	139
VII. CONCLUSIONES.	165
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	167
IX. ANEXOS.	183

I. INTRODUCCIÓN.

La traducción de la alocución latina *Primum non nocere*, atribuida a Hipócrates, acepta varias formas, aunque se reconocen diferencias sutiles entre ellas: “primero no hacer daño”, “sobre todo no hacer daño”, “ante todo no hacer daño”, “primero que nada no dañar”, “antes que nada no dañar”. Se refiere, entonces, al deber de los médicos de no causar daño, deber que se ubica como una prioridad ética.

Uno de los ejes de la calidad de la asistencia sanitaria es asegurar que los tratamientos y los cuidados que reciben los pacientes no les supongan daños, lesiones o complicaciones más allá de los derivados de la evolución natural de la propia enfermedad que padezcan, y de los necesarios y justificados para el adecuado manejo diagnóstico, terapéutico o paliativo del proceso de enfermedad.

La prescripción de medicamentos forma parte inseparable del acto médico y su importancia y frecuencia es tal que la facturación de farmacia en el año 2012, según datos del Ministerio de Sanidad, era de más de 913 millones de recetas en el Sistema Nacional de Salud¹. Parece obvio que la exposición de la población a los medicamentos es masiva.

En este contexto, no es extraño que las reacciones adversas a medicamentos de uso humano (RAM) se hayan convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que algunos autores denominan de pandemia², obligándonos a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos una vez que son comercializados. Esta actividad recibe el nombre de Farmacovigilancia, y consiste en la detección, evaluación y control de las reacciones adversas resultantes de la utilización de los medicamentos después de su comercialización, pudiendo hacerse a través de métodos normalizados de comunicación o mediante la realización de programas especiales, que nos permitan valorar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos. Algunos autores amplían el concepto e incluyen como objeto de la farmacovigilancia el estudio de cualquier nuevo efecto aparecido tras la administración de un medicamento, tanto si se trata de una RAM, como si es una nueva acción terapéutica.

Probablemente, la medida más fiable de este problema, aunque sólo sea la punta del iceberg, es la incidencia de reacciones adversas que motivan los ingresos hospitalarios

así como las que se producen durante el ingreso aunque la causa del mismo no haya sido una RAM.

ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

La seguridad de un medicamento se persigue en todas sus fases: en la investigación, en el desarrollo, en las pruebas con animales y personas y después de la comercialización.

Sin embargo, los estudios obligados y previos a la comercialización de un fármaco tienen algunas limitaciones: las muestras que se utilizan son seleccionadas y mucho menores que el grupo total de población afectada susceptible de tratamiento, se analizan durante un espacio de tiempo relativamente corto y, además, los estudios a veces son poco objetivos.

El resultado es la llegada al mercado de un producto farmacéutico que debe considerarse “razonablemente” seguro para el uso recomendado, a pesar de los controles establecidos por la ley.

Para obtener ese grado de seguridad, las etapas más importantes que debe superar un nuevo compuesto antes de ser autorizado son dos³ (Ilustración 1):

– Etapa preclínica de investigación y desarrollo. En ella se comprueba que la sustancia funciona según lo diseñado y que es segura, experimentando *in vitro* (cultivo celular) e *in vivo* (con animales).

En esta fase se presta especial atención para comprobar que la sustancia no sea tóxica y, en particular, que no sea cancerígena, mutagénica (que pueda producir cambios en el material genético) o teratogénica (que pueda causar malformaciones fetales). También se comprueba su absorción y su eliminación en los organismos vivos (animales).

– Etapa clínica. Una vez superada la etapa anterior, las pruebas se realizan con personas voluntarias. Suele ser la parte más larga (de 2 a 10 años) y se compone de cuatro fases:

- Fase I. Las pruebas se hacen con grupos pequeños de voluntarios sanos, excepto con sustancias oncológicas o potencialmente tóxicas, que se realizan directamente con enfermos que pueden beneficiarse de los efectos terapéuticos.

En esta fase se valora cómo actúa el organismo sobre el fármaco y también lo que la sustancia produce al organismo. Todos los fármacos pueden tener efectos negativos y aunque cuando llegan al mercado son razonablemente seguros, siguen sometidos a un control permanente, la farmacovigilancia.

- Fase II. Las pruebas se hacen con un número mayor de pacientes diagnosticados pero sin tratamiento. Puede durar de varios meses a varios años. En este caso lo que se quiere comprobar es la eficacia, la dosis adecuada y ampliar datos de la seguridad.
- Fase III. Se realizan pruebas aleatorias y controladas con un placebo (sustancia sin efecto) o con una sustancia frecuentemente usada para tratar la enfermedad. De esta manera se compara la eficacia del nuevo fármaco con otro ya existente o, si se hace con un placebo, con el hecho de no tratar. Requiere un amplio número de pacientes (de 1.000 a 3.000). Esta fase puede durar varios años.

Todos los datos sobre la información (ficha técnica, prospecto, informes de expertos...), la calidad (características de la materia prima...), la seguridad y la eficacia (resultados de los estudios realizados) se envían a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o a la Agencia Europea del Medicamento (cuando se trata de ámbito europeo) para obtener la licencia de comercialización. Allí se revisan, y en caso necesario solicitan más datos, en un proceso que puede prolongarse un año o más. Si no existen problemas y se demuestra que el medicamento cumple los requisitos, se registra para que haga su entrada en el mercado.

Una vez que el nuevo medicamento ha pasado todos los controles previos y recibe la autorización para ser comercializado, empieza una nueva etapa de control.

- Fase IV. Vigilancia postcomercialización. En estos momentos se pone a prueba la efectividad y seguridad del fármaco cuando se emplea en un gran número de pacientes durante un largo periodo de tiempo. Para controlar este proceso se pone en marcha la farmacovigilancia, que se ocupa de las actividades relacionadas con la detección, valoración, conocimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el fármaco.

Este modelo de estudios en fases tienen sus limitaciones: los modelos animales son insuficientes para predecir la toxicidad en el hombre; además, los pacientes estudiados en los ensayos clínicos son seleccionados y limitados en número (unos miles), las condiciones de su utilización difieren de las de la práctica clínica habitual y la duración de estos ensayos es reducida. Como consecuencia, no siempre existe información, o si existe es a menudo incompleta, sobre reacciones adversas infrecuentes pero graves, sobre toxicidad crónica, sobre el uso en grupos poblacionales determinados (por ejemplo en niños, ancianos o embarazadas) y respecto a interacciones con otros fármacos y con nutrientes. En definitiva, se tienen datos de eficacia, pero los datos de efectividad, cuando existen, son reducidos.

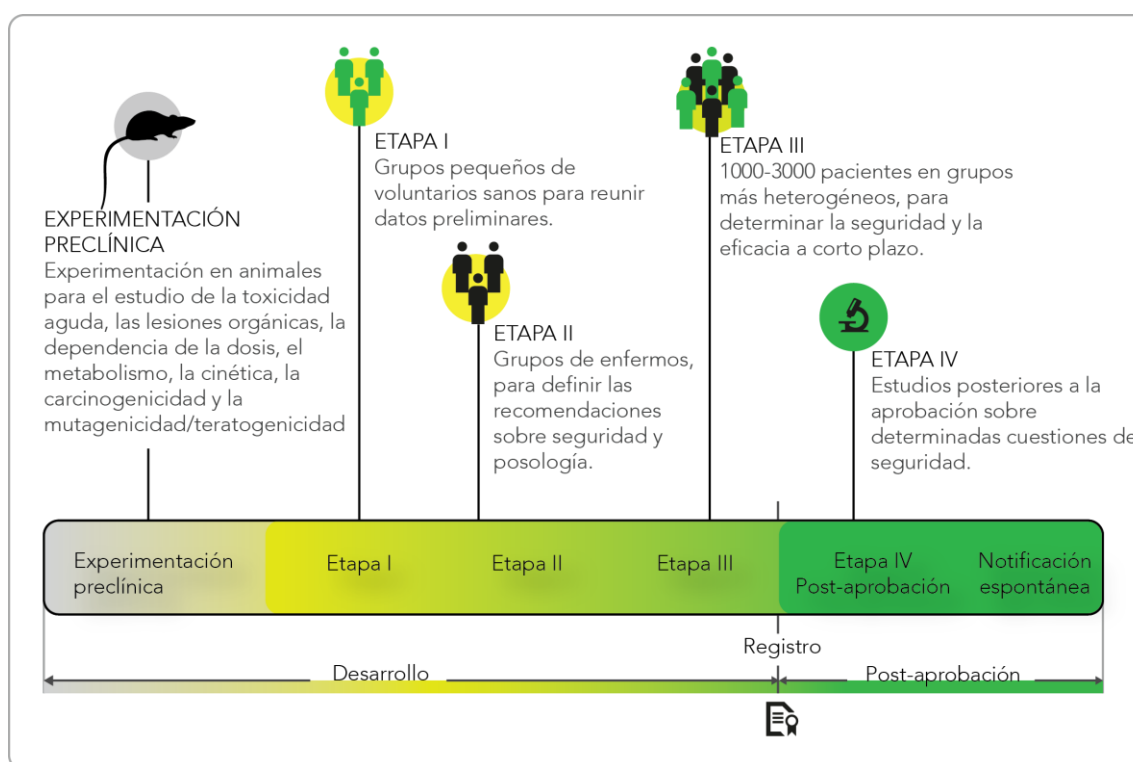


Ilustración 1. Etapas de un medicamento. El ensayo clínico.

Un ejemplo⁴ que aclare lo anteriormente expuesto es que basta pensar que para detectar tres casos de una reacción adversa cuya incidencia sea del 0,1% son necesarios 6.500 pacientes, mientras que este número se incrementa a 65.000 pacientes en el caso de que la incidencia de la reacción adversa sea del 0,01%.

Este es el motivo de establecer sistemas de farmacovigilancia posteriores a la autorización de comercialización del medicamento, para poder definir con precisión el perfil de seguridad del mismo, cuando se utiliza en la población, en toda su extensión, alcanzando frecuentemente niveles de consumo que sobrepasan el millón de pacientes.

La farmacovigilancia es, por tanto, un concepto amplio que abarca la vigilancia postcomercialización (se refiere principalmente a los estudios postcomercialización que debería desarrollar la industria farmacéutica), la gestión de los posibles riesgos, la prevención de los fallos, la comunicación de la información y la promoción de un uso racional y adecuado del fármaco.

1. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

Se define reacción adversa medicamentosa (RAM) como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

1.1. TERMINOLOGÍA.

Existen en la literatura errores a la hora de distinguir conceptos como efecto colateral, efecto secundario, reacción alérgica.... por lo que sería preciso aclararlos en este punto:

- **Efecto colateral.** Efecto que forma parte de la misma acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación.
- **Efecto secundario.** Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (por ejemplo, la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en ocasiones la distinción es simplemente académica.
- **Reacción alérgica.** Es una reacción de naturaleza inmunológica, debida a que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se exige un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.
- **Reacción idiosincrásica.** Es una reacción particular provocada por la singular dotación enzimática de un individuo. Si el enzima es responsable de la metabolización del fármaco, la reacción consistirá en una exageración o

disminución del efecto terapéutico o tóxico. Pero si el enzima está relacionado con otro aspecto de la biología, su afectación inducirá un efecto nuevo, independiente de la acción terapéutica normal.

- **Reacción adversa grave.** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.
- **Reacción adversa inesperada.** Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento.
- **Alerta o señal.** Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

1.2. MECANISMOS GENERALES DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos²:

- Reacciones adversas relacionadas con la dosis.
- Reacciones adversas no relacionadas con la dosis.

- Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada.
- Reacciones adversas como fenómenos diferidos.
- Reacciones tóxicas directas.

1.2.1. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA DOSIS.

Son consecuencia inseparable de la acción del fármaco, aparecen incluso con dosis estrictamente terapéuticas y aumentarán con la dosis. Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. Generalmente se debe a un exceso de dosis, o a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas. Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana de intensidad creciente según la dosis suministrada.

Son, en general, predecibles y evitables y entre las causas que la originan, se encuentran las modificaciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas.

1.2.1.1. MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS.

Existen factores fisiológicos que terminan por modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de reacciones adversas en pacientes con los siguientes tipos de enfermedades:

a) *Enfermedad hepática.*

En general, suele ser preciso un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que tengan un índice elevado de extracción. Aparte de la lesión parenquimatosa por sí misma, pueden influir los shunts portosistémicos, la reducción del flujo hepático y la reducción de las proteínas plasmáticas.

b) *Enfermedad renal.*

Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción, de filtración, o de ambos, pero además puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas.

c) *Enfermedad cardíaca.*

La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática, la perfusión renal y el volumen de distribución.

d) *Variaciones farmacogenéticas que supongan cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos.*

1.2.1.2. MODIFICACIONES FARMACODINÁMICAS.

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto a nivel de la unidad celular como a nivel de órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. En algunos casos pueden deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre bien conocidos. Los ancianos, por ejemplo, muestran una mayor sensibilidad a la acción nerviosa de los depresores centrales o de los anticolinérgicos, por mecanismos independientes de los procesos farmacocinéticos. La alteración de una determinada función puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de coagulación o con determinada patología vascular (úlceras, varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias y las modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades pueden incrementar profundamente la toxicidad de los compuestos digitálicos y antiarrítmicos.

1.2.2. REACCIONES ADVERSAS NO RELACIONADAS CON LA DOSIS.

Se dividen en dos subtipos, las que aparecen por mecanismos inmunológicos y las que surgen por mecanismos farmacogenéticos.

1.2.2.1. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS.

Se refiere a las reacciones de hipersensibilidad que ocasionan la alergia medicamentosa.

- **Características.** Destacan las siguientes: a) no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales de ese fármaco; b) generalmente hay un periodo de latencia entre la primera vez que el enfermo queda expuesto al fármaco y la aparición de la reacción; c) el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; d) la reacción desaparece al suspender la medicación; e) la reacción toma la sintomatología característica de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas de tipo muy diverso (eritema tóxico, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Steven-Johnson, eritema nodoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis epidérmica, o síndrome de Lyell), alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica), angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo o reacción asmática, neumonitis, eosinofilia, alveolitis fibrosante), síndrome lúpico o enfermedad del suero.
- **Factores.** Por una parte hay que considerar a los fármacos y por otra al paciente. Respecto a los fármacos, son las macromoléculas del tipo de los péptidos, proteínas y dextranos las que originan con frecuencia reacciones alérgicas aunque en muchos casos también se deben a moléculas pequeñas que adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas y formar haptenos. Estas moléculas pequeñas pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos. En cuanto a los enfermos, unos son más sensibles que otros; evidentemente existen factores genéticos que influyen en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica. En este sentido, la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética queda borrada en aspectos concretos.

Las personas pueden desarrollar alergias a un solo fármaco, a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada), o a múltiples fármacos de estructura muy diferente, siendo más propensos los pacientes con historia de enfermedad atópica (asma, fiebre

del heno, dermatitis), angioedema hereditario, o con historia previa de alergia medicamentosa.

- **Mecanismos y tipos.** Clásicamente se diferencian cuatro tipos:
 - a) **Reacciones tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.** El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, generalmente mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, kininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo, angioedema o shock anafiláctico.
 - b) **Reacciones tipo II, de carácter citotóxico.** Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentran unido a la membrana de una célula, que generalmente es un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y genera la lisis celular, produciéndose hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.
 - c) **Reacciones tipo III o por complejos inmunes.** El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y deposita en las paredes vasculares y, al activarse el complemento, se induce una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatía, erupción maculopapular), glomerulonefritis y poliartritis.
 - d) **Reacciones tipo IV o de hipersensibilidad diferida.** El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A este tipo pertenecen las dermatitis por contacto.

1.2.2.2. MECANISMOS FARMACOGENÉTICOS.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos que se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Es probable que reacciones adversas de carácter alérgico tengan

una causa inicial genética, pero aquí se estudian sólo aquellas reacciones adversas denominadas idiosincráticas, en las que la herencia juega un papel patente a nivel de la producción de determinadas enzimas. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos farmacogenéticos, se distinguen dos tipos: modificaciones farmacocinéticas y modificaciones farmacodinámicas.

MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS.

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los sujetos. En la mayoría de los fármacos, la variabilidad con la que se metabolizan en una determinada población sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bi o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes. Esta diferencia tan marcada se debe a la presencia o ausencia de un determinado enzima, o a la presencia de formas enzimáticas distintas. Casos particularmente conocidos son:

- a) **Acetilación por parte del enzima *N*-acetil transferasa.** Este enzima tiene la función de acetilar las aminos aromáticas y heterocíclicas con la finalidad de detoxificar sustancias potencialmente cancerígenas. Su distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da lugar a los acetiladores rápidos o lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesivo. La relación entre acetiladores rápidos y lentos es de 40 a 60 en Europa, 85 a 15 en Japón y 100 a 0 en esquimales. Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación de fármaco, o por inducir algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniacida, hidralacina y procainamida, que en los acetiladores lentos provocan un mayor índice de reacciones tipo lupus, o en la neuropatía propia de la isoniacida. Pero si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad se verá en los acetiladores rápidos como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniacida.

- b) Hidrólisis de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa.** Esta hidrólisis es generalmente tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina sólo dura 3-4 minutos. Hay personas, sin embargo, cuya pseudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que el fármaco no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular que se prolonga varias horas.
- c) Hidroxilación de los fármacos tales como la difenilhidantoína, debrisoquina y fenformina.** La alteración consiste en que el enzima posee menor actividad hidroxilante, aumentando la toxicidad.

MODIFICACIONES FARMACODINÁMICAS.

Consiste en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas. El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolito del fármaco administrado sino con algún aspecto de la biología celular que se ve alterado por dicho fármacos.

- a) Fenómenos relacionados con la biología del hematíe.** Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficits en alguno de estos tres enzimas: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), glutatión reductasa y metahemoglobin reductasa.
- b) Resistencias a efectos farmacológicos.** Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo cumarina por la que se necesitan dosis hasta 20 veces superiores de la dosis habitual. El mecanismo de esta resistencia es desconocido y muy raro, transmitiéndose de forma autosómica dominante.
- c) Porfirias.** En algunos pacientes, determinados fármacos inductores enzimáticos entre los que destacan los barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos y la cloroquina, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda.

1.2.3. REACCIONES ADVERSAS POR FÁRMACOS ADMINISTRADOS DE FORMA PROLONGADA.

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En ocasiones se deben a fenómenos adaptativos celulares. Así, algunos ejemplos serían: los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia, la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolepticos, las discinesias y otras alteraciones motoras inducidas por la levodopa, los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opiáceos, alcohol, etc.), la hipertensión al suspender la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina), o el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Existe un conjunto de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos-antitérmicos, la retinopatía pigmentaria por cloroquina, los depósitos corneales por amiodarona, etc.

1.2.4. REACCIONES ADVERSAS COMO FENÓMENOS DIFERIDOS.

Aparecen de forma diferida, días, meses e incluso años después del tratamiento. Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta. Es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.

1.2.4.1. CARCINOGENESIS.

Es bien conocida por el poder cancerígeno de muchos productos químicos correspondiendo su análisis a la toxicología industrial. Existe un temor constante a que las sustancias químicas utilizadas como fármacos puedan, a la larga, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con seguridad en las pruebas pre-comercialización la actividad carcinógena de un fármaco, ya que la acción requiere un contacto prolongado. Sólo los estudios epidemiológicos de farmacovigilancia, expresamente dirigidos a detectar este problema, pueden ir determinando el potencial carcinógeno de un fármaco.

Existen dos grupos de fármacos a los que se responsabiliza de producir algunos tipos de cáncer:

- a) **Ciertas hormonas, especialmente los estrógenos.** Los estrógenos y el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva provocan un aumento de la incidencia cáncer de mama con un nivel de evidencia la.
- b) **Algunos fármacos antineoplásicos que se utilizan como anticancerosos (agentes alquilantes) y como inmunosupresores (azatioprina).** En el primer caso se trata de tumores hormono-dependientes localizados en órganos genitales. En el segundo, la acción se debe a la modificación de la dotación y acción del genoma en un grupo celular determinado, o modificaciones en su expresión, o a alteraciones producidas en las señales intercelulares relacionadas con el crecimiento celular.

1.2.4.2. TOXICOLOGÍA PRENATAL Y TERATOGENESIS.

La toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos tóxicos que llegan a interferir el normal desarrollo prenatal. Es mejor reservar el término "teratogénesis" a la inducción de anomalías estructurales visibles. A partir del desastre de la talidomida ocurrido en 1961, que produjo en Alemania alrededor de 10.000 niños con malformaciones, se ha cobrado plena conciencia de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto. Por eso es ahora obligatorio estudiar la actividad teratogénica de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la acción teratogénica en animales no es enteramente extrapolable al ser humano, pues son muy diferentes las dosis del fármaco, las vías metabólicas que originan intermedios que pueden ser los agentes teratogénicos, la sensibilidad de las células y órganos, y el propio mecanismo de desarrollo. Los ensayos en animales son sólo indicativos en tanto que no se puede extrapolar su índice de teratogenicidad a los humanos. Sólo el análisis epidemiológico post-comercialización es capaz de detectar y definir el potencial teratogénico real de un fármaco.

Algunos de los fármacos con un alto riesgo de teratogénesis durante las fases iniciales del embarazo son: antineoplásicos, hormonas sexuales, talidomida, tetraciclinas, warfarina, barbitúricos, fenitoína, litio, cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfamidas, etc.

La acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles sino funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento.

1.2.5. REACCIONES TÓXICAS DIRECTAS.

Ocasionalmente surgen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción tóxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un determinado órgano. Esta acción tóxica supone una grave perturbación que puede ser de gravedad variable en el individuo, de carácter reversible o irreversible, o incluso letal. Las reacciones de tipo tóxico suelen aparecer con dosis supraterapéuticas aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, aparecen después de dosis terapéuticas; además, si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño la probabilidad de que surja dicha acción tóxica es elevada. En cuanto a los órganos que con más frecuencia son lesionados, destacan aquellos en donde el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado en donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón. Pero a veces hay un particular tropismo por algún órgano que origina toxicidad peculiar (neurotoxicidad de los aminoglucósidos a nivel de VIII par, cardiotoxicidad de la adriamicina, etc.).

Este proceso tóxico de la molécula farmacológica está en estrecha relación con la acción tóxica de un gran número de productos químicos, no útiles en terapéutica pero ampliamente utilizados en la sociedad moderna como elementos integrantes de la tecnología industrial.

La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, viene determinado por varios factores: a) tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia a nivel del receptor diana, b) papel de dicho receptor en la función de la célula y tejido, y grado de irreversibilidad de su modificación; c) naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o tejido lesionados; d) eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

1.3. CLASIFICACIÓN DE RAWLINS Y THOMPSON DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Las RAM se han intentado clasificar por su mecanismo de producción, lo que ha supuesto una gran dificultad, porque se superponen factores del mecanismo de acción,

el tipo de lesión (anatómica, bioquímica, funcional, etc.) y de la localización de la misma, y el subgrupo de población afectado, entre muchos otros.

Actualmente se emplea la clasificación alfabética, que se basa en los tipos de efectos que presentan los pacientes. Ésta se originó a partir de la clasificación propuesta en 1991 por Rawlins y Thompson⁵, en la cual las subdividían en dos grandes grupos: las tipo A o Augmented, que corresponden a efectos farmacológicos normales pero aumentados, y las tipo B o Bizarre, que corresponden a efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento.

Posteriormente, se propuso incluir otros tipos de efectos a esta clasificación, ya que, si bien la mayoría encaja en este esquema, algunos pueden ajustarse a más de una categoría, mientras que otros pueden ser difíciles de clasificar.

- a) **RAM tipo A (Augmented).** Son aquéllas que guardan relación con el mecanismo de acción del fármaco y se deben a la propia actividad farmacológica de la molécula, de etiopatogenia conocida ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento. Suelen ser habitualmente dependientes de la dosis. Son ejemplos de este tipo: la hemorragia debida a anticoagulantes y la bradicardia debida a antagonistas receptores b-adrenérgicos.
- b) **RAM tipo B (Bizarre).** Son un tipo de efecto extraño, farmacológicamente imprevisible e independiente de la dosis. El mecanismo implicado suele ser de hipersensibilidad (reacción inmunológica) o idiosincrasia del paciente. Simulan habitualmente a una patología orgánica cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento y tienen a menudo una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. Estarían contempladas en este tipo de RAM la anafilaxia debida a la penicilina y la supresión de la médula ósea producida por cloranfenicol.
- c) **RAM tipo C (Chronic).** Son efectos que sólo se presentan durante tratamientos largos y no están relacionados con dosis aisladas. Aparecen tras la administración

prolongada o continua de un fármaco, son conocidas y previsibles. Se deben a la aparición de fenómenos adaptativos celulares (farmacodependencia, discinesia tardía o síndrome de Cushing iatrogénico con prednisona).

- d) **RAM tipo D (Delayed).** Corresponden a efectos diferidos que parecen ajenos al tratamiento y aparecen un tiempo después de la administración del fármaco en los propios pacientes e incluso en sus hijos. Son poco frecuentes. Las más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis, y pueden aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.
- e) **RAM tipo E (End of treatment).** Corresponden a aquellas reacciones que surgen ante la retirada brusca de un medicamento. Son consecuencia de los denominados efectos de supresión y de rebote tras la interrupción de la toma prolongada de un fármaco. Son un ejemplo de este tipo de RAM la insuficiencia renal después de interrumpir los glucocorticoides y las convulsiones por supresión cuando se interrumpen anticonvulsivantes como el fenobarbital o la difenilhidantoína.
- f) **RAM tipo F.** Son aquéllas en las que los efectos son causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes). También la letra F hace referencia al término failure explicando este tipo como un fallo inesperado de la terapia (unexpected failure of therapy).

1.4. RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS O IMPUTABILIDAD.

Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación y para permitir la reproductibilidad de un evaluador a otro.

El Sistema Español de Farmacovigilancia analiza la relación causa-efecto de las RAM notificadas mediante el algoritmo de Karch y Lasagna⁶ que se ha modificado para cuantificar numéricamente la imputabilidad. Los criterios que se emplean en este algoritmo son:

1. Secuencia Temporal. Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción:

- Ingesta del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal fuera compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
- Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico.
- No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.
- Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o proceso fisiopatológico.
- La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndrome de abstinencia, etc.). En estos casos los ítems del algoritmo de causalidad "retirada" y "reexposición" se valorarán invirtiendo el sentido de la frase: la retirada se entiende como reexposición del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración.

2. Conocimiento previo.

- Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien

establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco. A título orientativo, se considera conocida una reacción que sea reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyers's SED y SEDA posteriores, Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Vademécum Internacional, ficha técnica dirigida al profesional y prospecto dirigido al paciente, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar.

- Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco.
- Relación fármaco-reacción no conocida.
- Existe suficiente información farmacológica en contra de la reacción fármaco-reacción.

3. Efecto de la retirada del fármaco sospechoso.

- El acontecimiento mejora con la retirada o reducción de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento recibido y/o ha habido una administración única.
- La reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles.
- El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.
- No se retira la medicación y sin embargo la reacción mejora.
- En la tarjeta amarilla no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada.
- El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los fármacos durante la gestación.
- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia.

- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma.

4. Efecto de reexposición al fármaco sospechoso.

- Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.
- Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable.
- No hay reexposición o la notificación no contiene información al respecto.
- El efecto indeseable presenta unas características irreversibles. En este apartado se incluirían los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.
- Existe una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contiene el mismo principio activo que el fármaco considerado.
- Existe una reacción previa similar con otro fármaco que tiene el mismo mecanismo de acción, o bien sea razonable una reactividad cruzada.

5. Valoración de las causas alternativas.

- La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
- La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco.
- No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar.
- Con los datos disponibles no se encuentra una explicación alternativa.

Las categorías de probabilidad son las siguientes según la puntuación obtenida al aplicar el algoritmo:

- Improbable.
- Condicional.
- Posible.
- Probable.
- Definida.

2. FARMACOVIGILANCIA.

La farmacovigilancia consiste en la detección, evaluación y control de las reacciones adversas resultantes de la utilización de los medicamentos después de su comercialización, pudiendo hacerse a través de métodos normalizados de comunicación o mediante la realización de programas especiales, que nos permitan valorar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos. Algunos autores amplían el concepto e incluyen como objeto de la farmacovigilancia el estudio de cualquier nuevo efecto aparecido tras la administración de un medicamento, tanto si se trata de una RAM, como si es una nueva acción terapéutica. Tognoni y Laporte⁷ consideran que la farmacovigilancia es el conjunto de actividades que tiene por objeto la identificación de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos o con características fisiológicas o patológicas comunes, con la intención última de actualizar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos.

Los objetivos de la farmacovigilancia son:

- Detección precoz de las RAM, especialmente las más graves.
- Describir nuevas RAM, evaluando su significación clínica.
- Establecer la incidencia real de las RAM de un medicamento.
- Facilitar el cálculo del índice riesgo/beneficio para cada medicamento.
- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento eficaz y a la posible prevención de las RAM.
- Desarrollar programas de formación e información en materia de RAM dirigidos a todo el personal sanitario.

2.1. HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA.

En España se dieron los primeros pasos en Farmacovigilancia durante la década de los setenta. Una Orden Ministerial de la Gobernación publicada en 1973 intentó, sin éxito, desarrollar las actividades de farmacovigilancia en nuestro medio, a semejanza de los pasos dados en los países de nuestro entorno (Francia, Reino Unido, etc.) con motivo de la tragedia de la talidomida, una década antes.

- Durante la década de los ochenta se desarrollan los verdaderos pilares del futuro Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
- Durante **1982-83** se lleva a cabo una experiencia piloto de notificación espontánea de reacciones adversas en Cataluña.
- En **1983** se incorpora España al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- En **1984** se recibe el asesoramiento de una experta de la OMS, recomendando la implantación escalonada, en dos fases, de un programa nacional de farmacovigilancia.
- Creación de los Centros Autonómicos de Cantabria y Navarra en **1985**, e incorporación, junto con el Centro catalán, a la primera fase piloto del programa de notificación espontánea de reacciones adversas, mediante el mismo formulario de notificación, denominado "tarjeta amarilla".
- En **1985** se publica la normativa por la que se crea la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), órgano consultivo para el asesoramiento en temas de seguridad de medicamentos, primero que se crea en el seno del Ministerio de Sanidad (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985).
- Publicación de la Ley 14/**1986**, General de Sanidad, en la que se establece, en su artículo 99, por primera vez, la obligación de notificar las reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios, así como de los titulares de la autorización de comercialización. Desde entonces no es apropiado definir al programa de notificación por tarjeta amarilla, en España, como un sistema de notificación voluntaria, sino de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

En muchos países no es obligatorio notificar para los laboratorios farmacéuticos ni para los médicos.

- Durante **1986** inician sus actividades los Centros Regionales de Farmacovigilancia de Castilla y León (en abril) y de la Comunidad Valenciana (en septiembre).
- El 24 de febrero de **1987** se celebra la reunión constituyente de la CNFV, presidida por el Ministro de Sanidad y Consumo, con sus 17 vocales. Desde entonces se ha reunido periódicamente, varias veces al año, para tratar temas de seguridad de medicamentos. Posteriormente, el 16 de marzo de 1987 se reúne por primera vez el Comité Técnico, órgano de coordinación del SEFV, integrado por el Subdirector General de Control Farmacéutico y los representantes del Sistema de Farmacovigilancia, del Centro Nacional de Farmacobiología y de los 4 Centros Regionales existentes en ese momento: Cataluña, Cantabria, Navarra y Comunidad Valenciana.
- En **1988** se presenta en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud una ponencia sobre el establecimiento de un programa permanente de farmacovigilancia, mediante un método científico único, y en el que colaboran las Administraciones Central y Autonómicas del Estado. Fue en realidad el acta fundacional del Sistema Español de Farmacovigilancia, con una estructura descentralizada, acorde con la estructura administrativa del Estado Español.
- Desde **1989**, año de la creación de los Centros Regionales del País Vasco y Castilla-La Mancha, hasta finales de los años 90, se han ido incorporando paulatinamente el resto de Comunidades y Ciudades Autónomas al Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Desde **1990**, España se integra, como Estado miembro de la Unión Europea, en el sistema europeo de intercambio de información sobre seguridad de medicamentos.

El 22 de diciembre de 1990 se publica la Ley del Medicamento (Ley 25/1990. BOE nº 306. 1990). En su Título II. "De los medicamentos", se dedica todo el capítulo VI al tema de la Farmacovigilancia. En dos artículos, el 57 y 58, se establece el marco legislativo que determina en España la obligación de declarar las

sospechas de reacciones adversas, así como la estructura y funcionamiento del SEFV. En el artículo 106 se establecen las medidas cautelares.

- Durante **1990 y 1991**, las actividades de coordinación del SEFV y las de referencia del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS se trasladan desde el Centro Catalán de Farmacovigilancia al Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y del Sistema Nacional de Salud. Una de las primeras tareas que asume es la de diseñar una base de datos única, distribuida e integrada con el resto de bases de datos de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Así nace FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) como un sistema descentralizado, en donde cada Centro Regional es usuario y generador de la información. En 1992 se conectan a FEDRA los once Centros Regionales de Farmacovigilancia, que ya eran operativos. Hoy día todos los Centros tienen conexión, a tiempo real, con la base de datos FEDRA y el resto de bases de datos de medicamentos.
- En **1991**, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publica la Circular nº 39/91, primera resolución administrativa que marca las recomendaciones sobre el intervalo de información entre las autoridades sanitarias y los laboratorios farmacéuticos sobre temas de seguridad de medicamentos (Circular 39/91. 1992).
- En **1993** se publican las normativas que regulan la farmacovigilancia por primera vez en Europa: el Reglamento 2309/93/CEE y la Directiva 93/39/CEE. Su entrada en vigor en 1995 ha motivado un estímulo en la actividad notificadora por parte de la industria farmacéutica y ha establecido un intercambio sistemático de información sobre seguridad de medicamentos. Estas disposiciones legales se han incluido en la legislación española mediante la publicación del Real Decreto 2000/1995 (BOE de 12 de enero de 1996), por el que se modifica el artículo 37 del anterior Real Decreto 767/1993 (BOE de 2 de julio de 1993). Actualmente, la normativa europea y, por ende, la española, establecen un marco de relaciones entre la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras que se basan en la responsabilidad compartida en temas de farmacovigilancia.

En general, se trata de un marco legislativo en el que se comparte la responsabilidad sobre farmacovigilancia y se establecen unas exigencias a ambas partes. A la industria farmacéutica se le exige un interlocutor cualificado en asuntos de seguridad de medicamentos, que reúna la información y prepare los informes que se le soliciten o que periódicamente se les exige. A la autoridad reguladora se le impone el mismo criterio para compartir la información puntual que vaya teniendo conocimiento sobre reacciones adversas "graves" con los mismos plazos que afectan a la industria farmacéutica: un máximo de 15 días para comunicar las reacciones adversas graves. Esta normativa europea es de aplicación en España desde el 13 de Enero de 1996.

- En septiembre de **1993** se pone en marcha el Programa de Seguimiento de clozapina. La reintroducción de este neuroléptico en el arsenal terapéutico español, se lleva a cabo junto con un programa de control de las prescripciones y de los recuentos hematológicos quincenales durante las primeras 15 semanas. El programa se diseña y se pone en marcha en el Centro Coordinador del SEFV, en el Instituto de Salud Carlos III. En 1995 se descentraliza el seguimiento del programa en Cataluña y en 1996, también en la Comunidad Valenciana.
- En **1994** se distribuye entre los Estados miembros el primer borrador preparado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas, con las guidelines o directrices europeas sobre la actitud de farmacovigilancia que se enmarcan en el Reglamento 2309/93/CEE y en la Directiva 93/93/CEE.
- En **1995** inicia sus actividades la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. A nivel nacional se publica el Real Decreto 2000/1995 por el que se modifica el Real Decreto 767/1993, que regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En su estructura se definen las funciones de farmacovigilancia de forma sólida y permanente, en estrecha colaboración con los sistemas de farmacovigilancia de los Estados miembros.
- A lo largo de **1997** se concluyeron las pruebas funcionales de la base de datos de farmacovigilancia de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos,

denominada EudraVigilance. Esta base contiene las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas de las especialidades farmacéuticas autorizadas a través de la Agencia Europea por el procedimiento centralizado y con vigencia para todos los Estados miembros de la Unión Europea. Estos aportan los datos a esta base, a la que tendrán acceso.

Ese mismo año se publicó el 30 de diciembre la ley 66/1997 donde se establecía qué era, en qué consistía, sus funciones y regulación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- El Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprobó el Estatuto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desarrolló en parte las funciones de dicho organismo autónomo en materia de farmacovigilancia, y las del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano como órgano colegiado dependiente de aquella.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. El capítulo VI regula las actividades de salud pública tendentes a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de sus posibles efectos adversos, siendo de destacar el sistema español de farmacovigilancia, en el que las Administraciones sanitarias han de realizar lo necesario para recoger, elaborar y, en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los mismos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar su seguridad. En su artículo 53 queda establecida la obligatoriedad de comunicar las sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios, además de a los titulares de la autorización, a las autoridades sanitarias de cada Comunidad Autónoma, y de éstas a la AEMPS.
- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que desarrolla el capítulo VI del título II de la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos, en

el que se recogen las garantías de seguimiento de la relación beneficio/riesgo del uso de los medicamentos.

A continuación se revisan algunas de las novedades que presentaba este Real Decreto, que desarrollaba reglamentariamente la ley 29/2006, y en especial la parte que afectaba a los profesionales sanitarios. El Real Decreto modificaba aspectos como su participación en el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, la adopción/aplicación de las medidas de prevención de riesgo en su labor diaria asistencial y en la información que reciben y la que deben transmitir a sus pacientes sobre la seguridad de los medicamentos, encaminada a prevenir o minimizar los riesgos derivados de su uso.

a) *Riesgos asociados a la utilización de los medicamentos.*

Se definen como cualquier riesgo para la salud del paciente o la salud pública relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, así como cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

En esta misma línea, el Real Decreto ampliaba la definición de reacción adversa. Así además de cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas, este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

Al añadir las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de los errores de medicación como reacciones adversas, define el error de medicación como el fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente, y recoge que los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de tratamiento.

b) Obligaciones de los profesionales sanitarios.

El artículo 7 recogía las obligaciones de los médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios.

Las novedades más relevantes son:

- Se añade la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas que se producen cuando se utilizan los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas o cuando se utilizan medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación. Esta notificación se hará también a la Comunidad Autónoma donde se ejerza la labor asistencial, mediante el formulario denominado "tarjeta amarilla". En el caso de las sospechas de reacciones adversas que sean consecuencia de un error de medicación, se podrá realizar la notificación siguiendo procedimientos especiales, que se recogerán en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- También se recoge por primera vez que se dará prioridad a la notificación de:
 - Las sospechas de reacciones adversas graves.
 - Las inesperadas, porque su naturaleza, gravedad o consecuencia no sea coherente con la información descrita en la ficha técnica.
 - Cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con medicamentos nuevos (< de 5 años). Éstos irán identificados con un triángulo equilátero amarillo, de 0,5 cm de lado como mínimo, que aparecerá a la izquierda del nombre del medicamento.
- Además de mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, deberán llevar a cabo en su ámbito asistencial las medidas de prevención de riesgos que se establezcan en la ficha técnica del medicamento, incluyendo las medidas formativas e informativas a los usuarios.
- La colaboración en los planes de gestión de riesgos, en particular de los medicamentos calificados como de especial control médico.

c) La gestión del riesgo.

Se entiende como tal la planificación de las actividades de farmacovigilancia con la intención de anticiparse a los problemas de seguridad de los medicamentos, así como la introducción de medidas que minimicen los riesgos conocidos de los medicamentos y que permitan su comunicación efectiva.

El plan de gestión de riesgos se recoge en un documento en el que el laboratorio solicitante o titular de la autorización de comercialización especifica los riesgos importantes del medicamento, identificados o potenciales, y señala la información relevante de seguridad no disponible. Establece un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos o cuantificarlos, e incorpora, en caso necesario, un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios en el contexto de dicho plan y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

Los laboratorios farmacéuticos llevarán a cabo los planes de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento, o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

La AEMPS evaluará la información procedente de estos planes de gestión de riesgos y establecerá las medidas oportunas tendentes a la gestión de los riesgos identificados, incluyendo la formación e información necesarias, con el fin último de minimizarlos o prevenirlos.

Las Comunidades Autónomas y la AEMPS cooperarán para la difusión del conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial.

La Agencia informará a las Comunidades Autónomas acerca de la suspensión o revocación de la autorización de comercialización, o de las modificaciones relevantes de las condiciones de uso autorizadas, y ambas harán llegar a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos.

La AEMPS garantizará, en su ámbito de competencias, los medios necesarios para llevar a cabo la farmacovigilancia y la gestión de riesgos. Incluirá la realización de los estudios que fueran precisos para evaluar la seguridad de los medicamentos, para que se realicen desde el sector público los estudios que sean de particular interés para proteger la salud pública, garantía fundamental para preservar su independencia también en el campo de la farmacoepidemiología.

En estos últimos años la UE ha modificado la legislación farmacéutica en lo relativo a:

- Información al paciente.
- Medicamentos falsificados.
- Farmacovigilancia.

De estos tres ámbitos, el primero que dispuso de su nueva normativa fue el de la farmacovigilancia, tema que se planteó modificar la Comisión Europea con el fin de reforzar el control de la salud pública, asegurar el funcionamiento adecuado del mercado interior y simplificar las reglas y procedimientos actuales.

La legislación se ha modificado también para aclarar las responsabilidades de todos los que forman parte del proceso de desarrollo y comercialización de un fármaco, así como mejorar la recogida de datos y la información tanto al público como a los profesionales sanitarios.

La nueva normativa se publicó en el Diario Oficial de la UE el día 31 de diciembre de 2010 y constaba de una Directiva, 2010/84/UE, y un Reglamento, 1235/2010. Tanto el Reglamento como la Directiva sientan la base de un sistema de farmacovigilancia europeo para detectar, evaluar y prevenir los efectos adversos de medicamentos en el mercado, que garantice que cualquier producto con un nivel de riesgo inaceptable pueda ser retirado rápidamente.

Los principales objetivos de esta propuesta son:

- Suministrar criterios claros para las partes responsables implicadas.
- Racionalizar la toma de decisiones para implementar de una manera equitativa y completa las decisiones en toda la UE.

- Reforzar la transparencia y la comunicación en la seguridad de los medicamentos, con vistas a incrementar la confianza de los pacientes y los profesionales sanitarios.
- Reforzar el sistema de farmacovigilancia, de tal manera que permita a las compañías mejorar sus sistemas y reducir la carga administrativa.
- Asegurar la recogida de datos eficaz y proactiva de forma que sea relevante para la seguridad de los medicamentos (estudios posteriores a la autorización, informes de reacciones adversas, etc.).
- Involucrar a los agentes implicados (pacientes y profesionales).
- Simplificar los procedimientos actuales para conseguir mayores beneficios en la eficacia tanto para la industria farmacéutica como para los reguladores farmacéuticos.
- Mejorar la disponibilidad de los medicamentos en los pequeños Estados miembros.

Uno de los aspectos que introduce el texto se refiere a la reducción de las cargas administrativas en los procedimientos propios de la farmacovigilancia, como la notificación de reacciones adversas o la elaboración y presentación a las autoridades de informes periódicos de seguridad de cierto fármaco.

Se ha creado el Comité Europeo de Farmacovigilancia, que aportará su opinión sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos y que tiene por objeto reforzar la vigilancia, transparencia y comunicación de la seguridad de los medicamentos una vez comercializados. También se pondrá en marcha un portal digital sobre fármacos europeos gestionado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Entre los principales cambios con respecto al sistema actual, se pide que todas las medicinas nuevas o actualizadas sean sometidas a un estrecho seguimiento durante los cinco años siguientes a su comercialización, y que tanto los médicos como los pacientes sean informados de posibles problemas.

Uno de los principales objetivos que se espera conseguir con este acuerdo es involucrar tanto a pacientes como a profesionales sanitarios en la notificación de las

sospechas de reacciones adversas, así como conseguir que la publicación de las decisiones sobre la seguridad de los medicamentos sea más transparente.

Además, a partir de ahora, cada uno de los países pertenecientes a la Unión Europea tendrán un papel clave en materia de farmacovigilancia y deberán recopilar información sobre supuestas reacciones adversas de los fármacos, no sólo cuando los medicamentos se utilicen dentro de los términos en los que han sido autorizados, sino que también se deben recoger en casos de sobredosis, mal uso, abuso o medicación errónea.

Otra de las recientes modificaciones legislativas en farmacovigilancia, propuesta en 2008 por la Comisión Europea y recogida en la Directiva 2010/84/UE y el Reglamento (UE) N° 1235/2010, incluye la notificación directa por parte de los ciudadanos de sospechas de reacciones adversas. Desde el 15 de enero de 2013, pueden ya hacerlo a través de un formulario electrónico en internet, como vía complementaria a la comunicación del paciente al médico, farmacéutico o enfermero. Este nuevo sistema (a través del portal www.notificaRAM.es) permite notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a los ciudadanos, y también a los profesionales sanitarios, posibilitando una nueva vía de comunicación como complemento de las ya existentes.

También del 2013 es la Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las ya mencionadas Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Con la publicación del nuevo Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, se actualiza y adapta al progreso técnico la regulación hasta ahora vigente recogida en el Real Decreto 1344/2007, que queda derogado. Este Decreto regulará el ordenamiento jurídico interno para adoptar las novedades introducidas por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, y por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012.

Las principales novedades de este Real Decreto son:

- Ampliación de la definición de “reacción adversa”, siendo cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, por lo que además de en las condiciones autorizadas de la anterior definición abarca el uso en condiciones no autorizadas, que es la novedad que se aporta.
- Se potencia la vigilancia de los nuevos medicamentos y de aquellos en los que se identifique un potencial problema de seguridad. Estos medicamentos “sujetos a seguimiento adicional” tendrán un distintivo, consistente en un triángulo negro invertido en ficha técnica y prospecto.
- Participación de los ciudadanos en la notificación.
- Se simplifican los trámites administrativos actuales y se potencia la comunicación por vía telemática. Así, se establece que el formato de la tarjeta amarilla puede ser electrónico. La dirección Web para la notificación electrónica estará disponible en fichas técnicas y prospectos de los medicamentos (www.notificaRAM.es).
- Refuerzo del control sobre los titulares de la autorización de comercialización, pero simplificación en el proceso de registro y mayor centralización a nivel europeo.
- Creación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo y revisión de las actividades de Farmacovigilancia de los países de la Unión Europea por la Comisión Europea de forma bienal.

2.2. ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

R. D. 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

- **El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV).** Estructura descentralizada, coordinada por la AEMPS, que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos. Está integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas y las unidades o Centros Autonómicos de Farmacovigilancia a ellas adscritos, la AEMPS, los profesionales sanitarios y los ciudadanos.
- **Centro Autonómico de Farmacovigilancia.** Unidad responsable de ejecutar el programa de notificación espontánea así como cualquier otra tarea de farmacovigilancia encomendada por la Comunidad Autónoma correspondiente, sin perjuicio de la denominación que reciba en cada una de ellas.
- **Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia.** Órgano de debate y discusión del SEFV integrado por el Subdirector General de la AEMPS, los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, las Comunidades Autónomas y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS, que ejerce las tareas de Secretaría. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el SEFV y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospecha de reacciones adversas.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Es el organismo con la responsabilidad reguladora de medicamentos en España. Es un organismo autónomo que se integra y forma parte del Sistema Nacional de Salud, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), con personalidad jurídica diferenciada y plena capacidad de obrar, y actuando bajo las directrices del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (actualmente Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente) en lo relacionado al medicamento veterinario.

- **Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA).** Organismo creado para coordinar los recursos científicos de los Estados Miembros dedicados a evaluar y controlar las especialidades farmacéuticas que se autorizan a través del procedimiento centralizado. También coordina el procedimiento de arbitraje cuando el reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales entre los Estados Miembros no resulta posible.

2.3. FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.

Los Centros Autonómicos, evalúan y codifican la información procedente de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), realizadas por los profesionales sanitarios de su ámbito geográfico.

Una vez que se ha evaluado y codificado dicha información, se introducen los datos en la base de datos común del SEFV denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española datos de Reacciones Adversas). Posteriormente, dicha información pasa a formar parte de la base de datos del Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas de la OMS. Los casos de sospechas de reacciones adversas graves se envían, también, a la base de datos EudraVigilance Human de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

El análisis de la información contenida en FEDRA lo realizan los técnicos del SEFV con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en España (lo que se denomina generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas y validadas en el Comité Técnico.

En ocasiones la información es suficiente para tomar medidas reguladoras. Según los casos, estas medidas pueden ser:

- La incorporación en la ficha técnica de la especialidad farmacéutica de una contraindicación o advertencia o una información sobre nuevas reacciones adversas.

- Modificar las condiciones de utilización del medicamento o limitar las indicaciones terapéuticas.
- Añadir en el prospecto nuevas precauciones para el paciente.
- Distribuir información o recomendaciones a los profesionales sanitarios mediante cartas o boletines.

Las señales han sido, en ocasiones, tan llamativas como para causar la suspensión de la comercialización o la retirada inmediata de un medicamento merced a las rápidas decisiones administrativas que permite el Sistema.

3. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

3.1. MÉTODOS DESCRIPTIVOS DE NOTIFICACIÓN EN FARMACOVIGILANCIA.

3.1.1. SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS.

El sistema de notificación espontánea es un método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de RAM, dependencia a fármacos, abuso y mal uso de medicamentos. Frecuentemente se utiliza el sinónimo de “sistema de notificación voluntaria”. Esto no es exacto en España, ya que la Ley 14/1986 General de Sanidad, la Ley 25/1990 del Medicamento y la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establecen la obligación de notificar las RAM por parte de los profesionales sanitarios, sumándose a la obligación que tienen los laboratorios farmacéuticos.

De acuerdo con Vallvé⁹, puede decirse que existen dos tipos de notificación espontánea: la comunicación sistematizada y la no sistematizada.

3.1.1.1. SISTEMATIZADA.

Hasta el año 1964 en que por primera vez un estado, Gran Bretaña, introdujo el programa de la “tarjeta amarilla” (Ilustración 2), que puede considerarse como el primer intento de comunicación sistemática de reacciones adversas asociadas a medicamentos, la única forma de comunicación espontánea fue la no sistematizada.

En el SEFV, estas notificaciones se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (la tarjeta amarilla o el formulario de la industria farmacéutica) por

correo postal, por fax, por teléfono o por internet, procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos.

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por Favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos oftalmológicos y quirúrgicos, DLI, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ **Sexo** _____ **Edad** _____ **Peso (kg)** _____

_____ Hombre

_____ Mujer

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FARMACO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y OBSERVACIONES ADICIONALES

NOTIFICADOR
(Por favor, complete estos datos, para la estadística del centro)

Nombre _____

Dirección _____

Código Postal _____ Población _____

Teléfono _____ Isla _____ Firma _____

Médico Farmacéutico _____

Especialista (especificar) _____

Atención primaria (S.C.S.) _____

Atención primaria (privada) _____

Hospital (especificar) _____

Instituciones (especificar) _____

Fecha _____

(Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas)

Ilustración 2. Tarjeta amarilla.

La tarjeta amarilla es el formulario más utilizado actualmente para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Son distribuidas por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas a los profesionales sanitarios.

Este sistema de notificación viene establecido por el Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, formando parte del programa internacional de la OMS.

3.1.1.2. NO SISTEMATIZADA.

Históricamente, en general la mayoría de las revistas biomédicas han incluido, e incluyen, en alguno de sus apartados, en forma de cartas al director, notas clínicas u otras, la descripción de efectos indeseables asociados a los medicamentos. Conviene precisar, entre otras matizaciones, que no es incompatible con su comunicación sistematizada, así como el hecho de que muchas revistas incluso exigen para su publicación que previamente se comunique a los Centros de Farmacovigilancia. También interesa reseñar que éstos, al menos en España, revisan periódicamente los casos comunicados por profesionales españoles en las revistas y extraen de ellas los que no les han sido comunicados, cuando contienen la información mínima para hacerlo.

En general, se considera a la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios ("tarjeta amarilla") como el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos.

La finalidad de estos sistemas es:

- a) **Facilitar al profesional la notificación** mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes,
- b) **Recoger y validar dicha información.**
- c) **Registrar la información** en una base de datos común que posibilite la generación de "señales". En todo el proceso se asegura la confidencialidad (del paciente y del notificador).

Las ventajas y limitaciones de la notificación espontánea se muestran en la siguiente tabla:

VENTAJAS	LIMITACIONES
Método sencillo.	Infranotificación. Baja sensibilidad.
Abarca a toda la población.	No permite cuantificar incidencias.
Rapidez en la detección.	La tasa de notificación no es constante
Abarca a todos los medicamentos desde su comercialización.	Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada.
No interfiere en los hábitos de prescripción.	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos.
Permite detectar reacciones poco frecuentes.	

Los principales valores de este método son por una parte su sencillez y por otra su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. Su principal desventaja es la infranotificación; así, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en algún estudio se ha visto que sólo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a medicamentos fue espontáneamente comunicado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente¹⁰. Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente sólo una pequeña parte de lo que existe en la realidad. El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte, es importante señalar que al profesional sanitario únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico. El centro correspondiente se encargará de evaluar el grado de relación causal, de acuerdo con el algoritmo oficial del SEFV. Es importante subrayar que, a

pesar de todas las limitaciones de las que adolece el sistema de la "tarjeta amarilla", su contribución en España ha sido fundamental (y prácticamente única) en todos los riesgos identificados por el SEFV que han dado lugar a la retirada del medicamento. Algunos ejemplos al respecto serían la cerivastatina-rabdomiolisis, la ebrotidina-hepatotoxicidad, o bien medicamentos más recientes como el rofecoxib-infarto agudo de miocardio o rimonabant-depresión mayor. Existen multitud de ejemplos similares pero puede afirmarse que la identificación del riesgo y la decisión de retirada se tomó en la mayoría de los casos, sobre la base de la notificación espontánea, mediante tarjeta amarilla, sin que otros métodos de Farmacovigilancia con mayor fuerza de asociación en términos epidemiológicos contribuyeran a la generación de la alerta o a la decisión.

3.2. BASES DE DATOS SANITARIAS INFORMATIZADAS Y SU USO PARA ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS.

Históricamente, la creación de la mayor parte de las bases de datos sanitarias informatizadas ha sido propiciada por su utilidad para recoger de forma sistemática información individualizada sobre el uso de recursos sanitarios (prescripción de medicamentos, consultas a especialistas, ingresos hospitalarios, diagnósticos de alta, intervenciones quirúrgicas, etc.). Los responsables de su gestión suelen ser mutuas o compañías de seguros médicos, servicios nacionales o regionales de salud o colectivos médicos. Su empleo para estudios de investigación epidemiológica ha sido casi siempre colateral y secundario. Más recientemente, en las dos últimas décadas, se ha percibido claramente su gran potencial para la investigación epidemiológica, pues en muchos casos estas bases de datos originalmente administrativas contenían toda la información necesaria para permitir la identificación de cohortes de expuestos y no expuestos a distintos factores, y la identificación de series de casos y controles.

3.2.1. VENTAJAS DE LAS BASES DE DATOS INFORMATIZADAS.

Para realizar estudios epidemiológicos, el trabajo de campo que exigen los métodos tradicionales de recogida de datos suele consumir una gran cantidad de recursos materiales y humanos, además de requerir mucho tiempo (normalmente años). Por el

contrario, los estudios que utilizan información almacenada en bases de datos sanitarias informatizadas, consiguen reducir enormemente el tiempo y los recursos necesarios para obtener resultados.

La eficiencia constituye, pues, una de las ventajas obvias de las bases de datos informatizadas como herramientas de investigación epidemiológica. Al haber sido recogida de forma prospectiva y continuada en el pasado, la información se encuentra ya almacenada, y no se tiene que realizar una nueva recogida de datos para cada estudio epidemiológico. Además, la información así obtenida está libre de los sesgos inherentes a toda investigación que pretenda recuperar retrospectivamente datos de hechos ocurridos en el pasado. En este sentido, la información sobre la exposición a los medicamentos de interés suele ser más completa y fiable que en los estudios tradicionales basados en la entrevista, ya que lo que se registra en la base de datos es su prescripción o su dispensación, en vez de confiar en la memoria del entrevistado.

Al mismo tiempo, las bases de datos informatizadas permiten procesar esta información con mayor agilidad, incluso cuando se trata de grandes cantidades de datos. Así, estas bases de datos permiten llevar a cabo, en cuestión de meses, estudios que hubieran tardado años en caso de haberse realizado según el método tradicional. En farmacovigilancia, el factor tiempo resulta especialmente importante. En numerosas ocasiones, dada la gravedad de los presuntos efectos adversos de los medicamentos, no es posible realizar, por la urgencia, estudios formales que permitan tomar decisiones reguladoras suficientemente consistentes desde un punto de vista científico, y lo que se toman son, más bien, decisiones que pretenden salvaguardar los intereses públicos generales aunque no se haya podido estimar bien el riesgo. En este tipo de situaciones, las bases de datos informatizadas pueden constituir una fuente de información de un valor incalculable.

3.2.2. TIPOS DE BASES DE DATOS INFORMATIZADAS.

Dependiendo de la necesidad de enlace que precisen para la realización de estudios epidemiológicos, las bases de datos sanitarias informatizadas se pueden encuadrar en dos grupos distintos:

3.2.2.1. BASES DE DATOS MÚLTIPLES ENLAZADAS (MEDIANTE EL LLAMADO ENLACE DE REGISTROS O «RECORD LINKAGE»).

La mayoría corresponden a este grupo. Requieren un identificador personal único. En general, la investigación epidemiológica es un uso secundario de este tipo de bases de datos, que se emplean fundamentalmente como registros de facturación y reembolso por prescripciones y uso de recursos sanitarios. En el terreno de la investigación farmacoepidemiológica merecen especial mención, dentro de este grupo, las bases de datos gestionadas por algunas organizaciones estadounidenses (Group Health Cooperative of Puget Sound, Kaiser Permanente Medical Care Program, Medicaid) y fuera de los EE.UU., las de Saskatchewan (Canadá), las de Friuli-Venezia Giulia (Italia), y las utilizadas por la Unidad de Monitorización de Medicamentos de la Universidad de Dundee (Escocia).

3.2.2.2. BASES DE DATOS INTEGRALES O GLOBALES.

Registran todos los datos de cada uno de los pacientes, siendo el médico de Atención Primaria, en general, el encargado de introducir esta información. La ventaja fundamental de las bases de datos integrales es que permiten realizar estudios sin necesidad de realizar enlace con otras fuentes de datos. En principio, su carácter integral no tendría por qué impedir la posibilidad de enlace con otras bases de datos, y de hecho su potencial como herramienta de investigación para determinados estudios puede aumentar mediante enlace con bases de datos de teratogenia, con registros de cáncer, con registros civiles, con bases de datos de dispensación farmacéutica, etc. El ejemplo más destacado de base de datos integral es la General Practice Research Database, base de datos británica que ha alcanzado una notoria importancia en el campo de la investigación farmacoepidemiológica.

3.2.3. APLICACIONES DE LAS BASES DE DATOS INFORMATIZADAS EN INVESTIGACIÓN FARMACOEPIDEMIOLÓGICA.

Como venimos diciendo, uno de los usos más notables que han tenido las bases de datos clínico-sanitarias informatizadas es su aplicación a la investigación farmacoepidemiológica. Las dos áreas fundamentales en las que se ha aplicado este tipo de bases de datos son las siguientes:

- a) **Para complementar las actividades de farmacovigilancia.** Los sistemas de farmacovigilancia basados en la notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas generan «señales de alerta». Gran parte de estas señales se pueden cuantificar a través de estudios realizados con información contenida en bases de datos sanitarias informatizadas. En algunas ocasiones, estas bases de datos permiten comparar el riesgo asociado a distintos fármacos que corresponden a un mismo grupo terapéutico. Asimismo, algunas de ellas pueden ayudar a identificar subpoblaciones con riesgo especialmente alto de sufrir una determinada reacción.
- b) **Para evaluar la efectividad de los medicamentos, frente a la eficacia,** que suele estar bien documentada gracias a la realización de ensayos clínicos. La efectividad, es decir, los beneficios reales de los medicamentos en las condiciones normales de uso, debe documentarse una vez que éstos han sido comercializados.

3.2.4. EXPLOTACIÓN DE DATOS INFORMATIZADOS.

3.2.4.1. UNIDOSIS.

Actualmente, gracias a la implantación, más o menos generalizada, del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria, los profesionales sanitarios disponen de información inmediata y directa sobre el uso de medicamentos en el hospital.

Disponer de un programa informático que respalde el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, donde se transcriban las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, permite seguir la calidad de la farmacoterapia, tener un historial farmacológico del paciente, detectar las RAM y otros procesos. La idea consiste en aprovechar el conocimiento que tiene el profesional sanitario de la farmacoterapia que reciben los pacientes, desde la infraestructura que proporcionan los sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitaria para la detección de RAM.

Los métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia en los hospitales son: métodos directos como los epidemiológicos, vigilancia intensiva y notificación espontánea; y los métodos indirectos, que permiten identificar RAM y de esta forma aumentar los índices

de detección y notificación procedente de hospitales. Cuanto mayor sea la cantidad de información obtenida de la orden médica que se transcriba al programa informático de distribución de medicamentos de dosis unitaria (alergias, diagnóstico, medicación administrada puntualmente al paciente, etc.) mayores serán los métodos que podremos utilizar para la detección de RAM.

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS ALERTANTES DE POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Este método consiste en la identificación de prescripciones alertantes al revisarlas en el proceso de validación y seguimiento del paciente en la dispensación en dosis unitarias. Por "prescripciones alertantes" se entienden aquellas cuya prescripción puede estar motivada secuencialmente por el tratamiento de un efecto adverso en un paciente concreto y entre las que se puede incluir las prescripciones de antídotos de fármacos, de antihistamínicos, la interrupción brusca de tratamientos y reducción de la dosis. Gracias al programa informático de distribución de medicamentos en dosis unitarias podemos obtener listados de pacientes a los que se ha prescrito fármacos alertantes de efectos adversos, posteriormente, se puede también revisar la orden médica del paciente para ver si el fármaco se ha empleado para tratar otro efecto adverso. Las sospechas de RAM se comprueban con la historia clínica acudiendo a planta, teniendo en cuenta causas alternativas a la prescripción alertante y a las manifestaciones clínicas del paciente.

MONITORIZACIÓN DE DIAGNÓSTICOS ALERTANTES.

Otra técnica para la detección de RAM consiste en seleccionar, de todos los diagnósticos de pacientes que ingresan a diario por urgencias, aquellos correspondientes a ciertos "diagnósticos alertantes". Estos diagnósticos se definen como aquellos más sospechosos de estar relacionados con una RAM y, por tanto, susceptibles de ser investigados posteriormente. De acuerdo con este criterio de selección de pacientes, se acude a la planta de hospitalización donde se revisa exhaustivamente la historia clínica (enfermedad actual, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados de laboratorio, etc). En caso de detectar una RAM se comenta

con el personal sanitario implicado y se entrevista al paciente, con el objeto de conocer la historia medicamentosa previa al ingreso; este paso es muy importante debido a que, a veces, algunos medicamentos no aparecen recogidos en la historia clínica y otros en cambio figuran de modo incompleto. Por este motivo, un estudio que no sea prospectivo pierde validez debido a los importantes sesgos cometidos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas que padece el paciente.

También se recogen pruebas analíticas y pruebas diagnósticas que permitan descartar otras causas alternativas distintas a los medicamentos implicados. En todo este proceso existen una serie de pasos intermedios, que incluyen documentación del caso y consulta con los clínicos para la confirmación o no de la sospecha.

MONITORIZACIÓN DE ALERGIAS.

En esta fase de implantar sistemas que ayuden a identificar a pacientes con RAM durante la hospitalización, se puede señalar como fuente de detección la monitorización de alergias. Las alergias, anotadas en las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, se registran en el sistema informático de unidosis, de tal manera que al introducir el número de historia del paciente siempre aparezca este dato en la pantalla (incluso en posteriores ingresos). Así, diariamente se obtiene un listado en el que se refleja todos los pacientes con alergias junto con la medicación que están recibiendo. Un sanitario cualificado (o un sistema experto) revisa el listado y envía un informe al médico responsable en caso de detectar alguna probabilidad de reacción alérgica. El inconveniente de este método es que se depende de que el médico anote la alergia en la orden médica de tratamiento farmacológico.

MONITORIZACIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA.

Consiste en detectar el mayor número de posibles interacciones medicamentosas existentes en el tratamiento farmacológico de los pacientes, bien a través del sistema informatizado de distribución de medicamentos en dosis unitaria o con la ayuda de un

programa auxiliar, de tal forma que se puedan detectar aquellas interacciones predeterminadas, teniendo como base datos fiables de la literatura. Es bien conocido que, a medida que aumenta el número de medicamentos que recibe un paciente de forma concomitante, se incrementa el riesgo de sufrir una reacción adversa. Del mismo modo sucede a medida que los pacientes están sujetos a estancias más prolongadas, o cuando la muestra se refiere a personas de edad avanzada. De esta forma parece que la utilización de posibles interacciones entre medicamentos como señal podría resultar un método válido para detectar pacientes susceptibles de sufrir reacciones adversas en el hospital.

Algunos ejemplos serían el uso concomitante de ácido acetilsalicílico y heparina que aumentan el riesgo de hemorragia y amiodarona-digoxina o digoxina-furosemida cuyo uso conjunto potencia la cardiotoxicidad.

USO DE LOS DATOS DEL LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

El laboratorio de Bioquímica es un departamento del hospital que se puede aprovechar para la detección y prevención de RAM. Llevando un control diario automatizado de los tratamientos, a través de la unidosis, cruzándolos con datos proporcionados por el laboratorio (creatinina, potasio, etc.) se pueden identificar prescripciones de dosis excesivas: por ejemplo, de un aminoglucósido en un paciente con función renal deteriorada; o de benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada. Puede asimismo ayudar a identificar aquellos pacientes que tengan prescrita una dosis inapropiada, o un medicamento inadecuado en función de sus características fisiopatológicas. Otra aplicación puede ser, por ejemplo, identificar pacientes con niveles elevados de potasio y en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), lo que puede dar lugar a hiperpotasemia.

En la sección de farmacocinética del servicio de Farmacia, el análisis de los pacientes que presenten concentraciones tóxicas de fármacos (digoxina, fenitoína, gentamicina, etc.) puede ayudar a identificar posibles RAM y sobre todo a acometer el desarrollo de medidas preventivas para evitarlas.

Otro sistema de identificar RAM es a través de la solicitud de pruebas diagnósticas para ciertos tipos de efectos adversos, como la solicitud de toxina *Clostridium difficile* en el servicio de Microbiología, ante la sospecha clínica en pacientes con posible diarrea asociada a antimicrobianos. La información se recibe a partir de los resultados de las solicitudes de realización de la prueba de *Clostridium difficile*, combinándola con el tratamiento antimicrobiano que recibe el paciente, proporcionado por la unidosis. Si hay una sospecha de RAM se revisa la historia clínica y se lleva un seguimiento del paciente.

OTROS MÉTODOS.

Detección de tratamientos duplicados. A través de los datos informatizados de unidosis se puede obtener listados de tratamientos de pacientes que tienen dos o más medicamentos de un mismo grupo terapéutico. Ejemplo: paciente asmático que ingresa por urgencias y le prescriben salbutamol sin suspenderle el formoterol que trae de casa; o varios AINE de forma concomitante.

Seguimiento de determinados efectos adversos diana y la revisión de fármacos habitualmente implicados en su producción (por ejemplo, detección de convulsiones en pacientes en tratamiento con imipenem o quinolonas).

3.2.4.2. UTILIZACIÓN DEL CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (CMBD) EN FARMACOVIGILANCIA.

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta, que recoge datos administrativos, clínicos, demográficos y proporciona datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial.

Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimiento quirúrgico y otros procedimientos diagnósticos-terapéuticos) se codifican según la Clasificación Internacional de las Enfermedades-9-Modificación Clínica (CIE-9-MC). Su uso es obligado en el conjunto de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Entre las 22 variables (48 campos) de que consta el CMBD, se encuentran algunas de mayor interés relativo por sus potenciales aplicaciones en Farmacovigilancia.

Existe una variable que registra la causa externa que ha provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos. Siempre se utiliza como clasificación complementaria al diagnóstico principal y a los otros diagnósticos; según el rango de valores E930-E949.9, es posible conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso (a las dosis habituales en terapéutica).

Con los datos actuales del SEFV se puede comprobar una infranotificación de RAM graves, como consecuencia de la escasa notificación de origen hospitalario; a la vista de dicha situación cabe utilizar la herramienta CBMD para la detección de dichas reacciones.

Las posibles utilidades del CBMD en Farmacovigilancia se describen a continuación:

- 1. Detección de las reacciones adversas. Identificación de pacientes que tienen un código de diagnóstico CIE-9-MC de efecto adverso a un fármaco.** Consiste en seleccionar historias clínicas en las que figuren algunos de los códigos (E995.2, E930.0-E949.9), que son los que corresponden a los efectos adversos producidos por medicamentos cuando se utilizan en dosis terapéuticas; es decir, detección de reacciones adversas a medicamentos a través de los diagnósticos de alta. El CMBD tiene un carácter complementario respecto a la notificación espontánea de reacciones adversas.
- 2. Pueden contribuir a aumentar el número de notificaciones graves registradas en FEDRA.**
- 3. Generación de señales.** El CMBD también permite realizar consultas más sensibles, por ejemplo, identificar una patología con independencia de que conste o no como causa externa una RAM. Si a partir de dicha búsqueda se procede a una revisión sistemática retrospectiva de las historias clínicas, pueden encontrarse asociaciones fármaco-reacción que resultasen desconocidas en aquel momento.
- 4. Amplificación de señales y estimación de incidencia.** Cuando se detecta en el SEFV una posible nueva señal, con objeto de poder amplificarla o de efectuar de forma ágil una aproximación sobre la incidencia de la misma puede ser de gran

utilidad la identificación de potenciales casos mediante el CMBD, para proceder de forma sistemática a la revisión de las correspondientes historias clínicas. Ejemplo: a partir de la supervisión de las historias clínicas con diagnóstico de coagulopatía obstétrica en el CMBD se identificaron en 1998 los casos expuestos a dinoprostona; al conocer el número de casos y el consumo de dinoprostona durante dicho periodo, pudo estimarse la incidencia de coagulación intravascular diseminada, asociada a dinoprostona, en el Hospital Maternal Virgen del Rocío de Sevilla.

5. Realización de estudios en fase IV. El CMBD se codifica una vez que el paciente ha sido dado de alta; por lo tanto, el diseño del estudio tendrá un carácter retrospectivo y limitante, particularmente en cuanto a la exposición a los fármacos preingreso.

Por otra parte, muchos hospitales tienen también informatizados los diagnósticos que motivan el ingreso hospitalario desde que éste se produce; a partir de esta información se han desarrollado distintos programas específicos de Farmacovigilancia: supervisión sistemática de una selección de diagnósticos de ingreso o de patologías raras, como agranulocitosis, síndrome de Lyell, con un diseño caso-población. En este tipo de estudios se consigue obtener una anamnesis farmacológica completa y, por consiguiente, mayor calidad de información, pero son más costosos de llevar a cabo.

6. Evaluación económica de los ingresos hospitalarios por RAM. Es posible estimar el coste que generan los ingresos por RAM utilizando el CMBD, así como para determinadas RAM (como, por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal); dado que se conocen los riesgos relativos de los distintos AINE, pueden hacerse estimaciones sobre la proporción de los ingresos (y costes) potencialmente evitables, en caso de haberse prescrito fármacos alternativos más seguros. Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de hospital. En este contexto, además de promover la notificación espontánea de RAM graves, tanto desde Atención Primaria como sobre todo desde el ámbito hospitalario, debería rentabilizarse el CMBD como fuente de información de RAM graves.

3.2.4.3. OTROS MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

En este tipo de estudios, siguiendo a De Abajo et al.¹², los pacientes son seleccionados según presenten o no una enfermedad determinada. Los casos serán pacientes con la enfermedad y los controles pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), previo al inicio de la enfermedad (día índice), para los casos (o un día aleatorio para los controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos.

La exposición previa a los medicamentos se puede obtener mediante entrevistas al paciente (a través de un cuestionario estructurado) o bien a través de la revisión de su historia clínica. El método de obtención de dicha información deberá ser, en todo, igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información. Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte.

Otra ventaja⁸ de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente. Su principal dificultad estriba en la selección adecuada del grupo control. Como se ha dicho, los controles deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección.

Es interesante comprobar que los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como un estudio de cohorte en el que la experiencia de exposición persona-tiempo de los denominadores de incidencia se ha muestreado, en vez de haberla contabilizado en su totalidad. Si la distribución de la exposición y de los posibles factores de confusión entre los controles es representativa de su distribución en la población fuente (lo cual sólo se puede asegurar si el muestreo es aleatorio), se puede

hacer una estimación no sesgada del riesgo relativo (RR) de una enfermedad asociada a un medicamento en la población fuente, sin conocer los denominadores de incidencia en dicha población, ya que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos y los no expuestos. Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación, conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su término inglés odds ratio (OR); pero si los controles se han muestreado de forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y RR coinciden.

El problema surge cuando no se cuenta con una población fuente identificada, desde la que realizar un muestreo aleatorio. Para estas situaciones se recurre a estrategias subrogadas de selección de controles, asumiendo que el procedimiento es independiente de la exposición; es decir, que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos que entre los no expuestos.

La validez del estudio queda depositada, pues, en la validez de dicha asunción, lo cual con frecuencia no es fácilmente demostrable.

Como se deduce de la discusión precedente, los estudios de casos y controles no permiten estimar medidas de frecuencia (incidencia o riesgo absoluto) de forma directa, ya que se desconoce la fracción de muestreo y, por tanto, el denominador.

ESTUDIO DE COHORTES.

Una cohorte es un conjunto de individuos que son partícipes de un determinado acontecimiento en un momento dado; en Farmacovigilancia hay que hablar de un conjunto de pacientes, identificados, tratados con medicamentos o no, pero seguidos desde el principio con el objetivo de recoger efectos adversos¹³.

La población que la forma puede pertenecer a un área geográfica (por ejemplo, la cohorte de Framingham o los pacientes ingresados en un hospital, que provienen de su área de influencia), tener en común una determinada patología (por ejemplo, hemorragia digestiva), o el ser tratados con un determinado medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, los tratados con coxib).

En consecuencia, muchos estudios de cohorte se superponen o resultan homologables con aquellas investigaciones epidemiológicas que emplean bases de datos (de prescripción, hospitalarias, etc.). En este sentido, existen cohortes sin intervención (puramente observacionales) y aquellas que se crean artificialmente (por ejemplo, cuando se lleva a cabo la incitación a la prescripción por parte de los laboratorios farmacéuticos). Incluso puede recurrirse a la selección de ciertos miembros de la cohorte (cuando ésta resulta excesivamente numerosa en términos de cantidad de pacientes) por medio de un sorteo. Si cuando dicho sorteo incluye a pacientes tratados y no tratados, el método se acerca al ensayo clínico, aunque entonces puede hablarse de dos cohortes: pacientes expuestos y no expuestos.

Las cohortes pueden ser prospectivas, donde los miembros se identifican y posteriormente se les sigue, históricas (antes llamadas retrospectivas), o bien ambispectivas, cuando se realiza un seguimiento continuado desde el pasado, que continúa en el futuro.

La duración del seguimiento debe plantearse en función del problema que define la cohorte, es decir, aquella cuestión de seguridad que se desea aclarar. El tema resulta crucial en el momento del diseño del seguimiento, ya que existen reacciones adversas casi instantáneas (por ejemplo, un shock anafiláctico, la aparición de convulsiones, la aparición de trastornos del ritmo cardíaco o la irritación local causada por la administración parenteral), mientras que otras se desarrollan con rapidez (en días o en horas), como es el caso de la insuficiencia renal aguda o los trastornos hidroelectrolíticos; sin embargo, deben transcurrir meses o años para que se produzca una insuficiencia renal crónica o una osteoporosis; por no hablar de la producción de tumores, que requiere muchos años de seguimiento.

En Farmacovigilancia⁸, por lo general puede intentarse responder mediante estudios de cohortes a cuestiones como: identificación de reacciones adversas, descripción de la forma en que se produjeron y los factores que aparecían asociados, comparación entre la tolerancia de varios medicamentos o evaluación de una posible relación entre la exposición y el efecto adverso.

Las cohortes presentan escaso valor para recoger reacciones adversas nuevas; son más útiles para detectar reacciones sospechadas o temidas a partir de datos previos (por

ejemplo, de tarjeta amarilla) o del propio mecanismo de acción farmacológico del producto.

Las cohortes observacionales resultan, por tanto, el mejor método para estimar con precisión el riesgo absoluto de que se produzca una reacción (o, al menos, la tasa por unidad de tiempo). El riesgo relativo podría estimarse posteriormente, a partir de dicha información; la cohorte permite saber si un producto determinado puede producir una reacción adversa determinada y la frecuencia con la que lo hace o su comparación, en su caso, con un tratamiento de referencia.

Como sucede a menudo en programas de investigación (y un estudio de cohorte debe plantearse como tal), es preciso responder antes de su inicio a cuestiones acerca de la calidad en su diseño, de la pertinencia de los datos que se desea obtener y si en realidad no existe otro modo de contestar a la pregunta que se encuentra en el origen de la investigación.

SISTEMAS RELACIONADOS CON EL PRESCRIPTION EVENT MONITORING.

El sistema Prescription Event Monitoring (PEM)⁸ nació en Gran Bretaña, como tantos otros métodos de Farmacovigilancia¹⁴. Es un sistema activo de búsqueda de acontecimientos relacionados con la prescripción, que se basa en el manejo de copias de las prescripciones de determinados medicamentos que se desea monitorizar. Según el esquema empleado, de cada prescripción se obtienen dos copias, una de las cuales se destina a la agencia que monitoriza, mientras que la segunda se une a un documento más complejo, en el que se registran los acontecimientos que ha tenido el paciente, previamente identificado por la primera copia.

Para PEM se debe definir lo que es un acontecimiento (event): cualquier diagnóstico nuevo, o razón para acudir a la consulta, o cualquier deterioro o mejora de una determinada patología, o una reacción adversa, o cualquier otro tipo de queja que el médico considere importante.

En el fondo, se trata de confeccionar una base de datos de prescripciones, pacientes y acontecimientos, diferente a aquellas que explotan simplemente las de prescripciones, ya que únicamente se fija la atención en determinados productos y se hace de forma

prospectiva. Permite establecer comparaciones entre medicamentos con efectos terapéuticos similares, así como conformar hipótesis generadas a través de otros sistemas de obtención de señales.

3.3. UTILIZACIÓN DE BASES DE DATOS EN FARMACOVIGILANCIA.

3.3.1. GENERAL PRACTICE RESEARCH DATABASE.

La General Practice Research Database, abreviadamente GPRD¹¹, se creó en Gran Bretaña a finales de los ochenta con la finalidad de generar datos útiles en investigación biomédica, y se puede considerar como la mayor base de datos de tipo integral con información anónima de pacientes. Su creación fue consecuencia de la iniciativa de una compañía privada, VAMP (siglas que corresponden a Value Added Medical Products). En 1987, se creó la base de datos de investigación que recibió este mismo nombre. En 1994, la base de datos fue donada al Departamento de Salud británico, con la condición de que fuera destinada a investigaciones de carácter no lucrativo y de interés público en el campo de la salud. En 1994, se creó el Scientific and Ethical Advisory Board, que es el comité encargado de evaluar los protocolos de investigación de los estudios que se pretende realizar con datos contenidos en la GPRD desde un punto de vista científico y ético.

Desde octubre de 1999, las riendas de la GPRD han pasado a la Medicines Control Agency (MCA), que es el equivalente británico de la AEMPS.

En la actualidad, aportan información de forma voluntaria a la GPRD unos 1.500 médicos pertenecientes a unos 400 equipos de Atención Primaria, que cubren una población cercana a los 3 millones de personas. La información acumulada corresponde a más de treinta millones de personas-años de observación, y comprende datos demográficos, diagnósticos realizados por los médicos colaboradores y por médicos especialistas, diagnósticos derivados de hospitalizaciones y datos detallados de los tratamientos prescritos (incluida la repetición de prescripciones a lo largo del tiempo). En Gran Bretaña, todas las prescripciones extrahospitalarias de medicamentos deben ir firmadas por el médico general del paciente, independientemente de que la prescripción original

haya sido realizada por un especialista. Los médicos generan todas las recetas por ordenador, asegurando así su registro automático en la base de datos. La información registrada puede ser validada y ampliada solicitando fotocopias de la historia clínica, de los informes de los especialistas y de las altas hospitalarias. Esta información se envía siempre en forma anónima, pues previamente se eliminan todos aquellos datos que puedan permitir la identificación personal.

La importancia de la GPRD como fuente de información radica en su base poblacional, en su gran tamaño y en que posee registros completos de salud con abundante información bien validada, correspondiente a un largo periodo de tiempo, y agregada de forma prospectiva.

Entre los numerosos estudios farmacoepidemiológicos que se han realizado gracias a la GPRD destacan la evaluación de antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y otros grupos de fármacos en relación al riesgo de hemorragia digestiva alta y de enfermedad hepática, la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de anticonceptivos orales y tratamientos hormonales sustitutivos ginecológicos, la evaluación del riesgo de suicidio en relación con el tratamiento con antidepresivos, la evaluación del riesgo de arritmias cardíacas graves en relación con distintos antihistamínicos, y la evaluación del riesgo de hemorragia digestiva alta asociado a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Algunas características de la GPRD se consideran muy ventajosas para la investigación farmacoepidemiológica:

1. Los fallos de recogida de la información médica son mínimos, debido a la posición privilegiada de los médicos generales como receptores centralizados de la misma.
2. La naturaleza de los datos permite investigar la teratogenicidad de los medicamentos, al permitir vincular los datos de madres e hijos.
3. La amplitud de la población ha permitido estudiar de forma eficiente fenómenos de rara aparición, con incidencias anuales menores a 1 por cada 10.000 personas.
4. La información acumulada ha permitido estudiar enfermedades crónicas y enfermedades con periodos de incubación cortos o medianos. Para la mayor parte de los equipos corresponde a un periodo superior a cinco años de registro

prospectivo de datos, a los que muchos médicos han añadido datos históricos previos de sus pacientes.

5. Contiene información generada en Atención Primaria pero también información derivada de la asistencia sanitaria especializada. Según los estudios de validación de la GPRD, la concordancia existente entre los datos que contiene y los datos que constan en los documentos clínicos originales (informes de especialistas y de ingresos hospitalarios) es del 90-95%.
6. Los medicamentos prescritos se registran cada uno con su indicación, su fecha de inicio, las fechas de repetición de la medicación crónica, su pauta de administración, y eventuales cambios de dosis, suspensiones de la prescripción o interrupciones en el uso de medicamentos, con sus motivos correspondientes.
7. Habitualmente, a los investigadores les llega copia de entre el 80 y el 90% de la información clínica original que se solicita a los médicos generales con el fin de validar la información registrada en soporte informático, mientras que con algunas otras bases de datos apenas se alcanza el 50%. El acceso a los registros médicos originales es una de las condiciones *sine qua non* para poder realizar investigaciones clínicas y epidemiológicas válidas mediante las bases de datos informatizadas. Gracias a la buena disposición de los médicos, se pueden obtener en cuestión de pocas semanas fotocopias anonimizadas de los informes médicos originales y de los certificados de defunción, que se revisan con el fin de confirmar diagnósticos y obtener información adicional.

Un aspecto mejorable de la GPRD es el nivel de registro del hábito tabáquico, del peso y de la talla, que constan en un 80% de los casos. Asimismo, existe un bajo registro de la fecha de embarazo, del peso y talla al nacer, de los antecedentes personales y familiares, de la automedicación y de la medicación recibida durante los ingresos.

De cara al futuro, se está contemplando la posibilidad de enlazar la GPRD a otras bases de datos informatizadas para facilitar el seguimiento clínico y el proceso de validación diagnóstica. En este sentido, resultaría muy útil la conexión con bases de datos hospitalarias que recojan los diagnósticos al alta, las intervenciones practicadas, la medicación prescrita durante el ingreso, etc. Por otra parte, el enlace a registros de cáncer, sistemas de notificación de malformaciones congénitas y bases de datos de resultados de pruebas de laboratorio también podría resultar de gran utilidad.

En la página web de la GPRD (<http://www.gprd.com>), se explica su uso como herramienta de investigación, y se facilitan las referencias de los estudios que se han podido realizar gracias a la información almacenada en esta base de datos.

3.3.2. EL PROYECTO BIFAP.

DEFINICIÓN Y ELEMENTOS ORGANIZATIVOS DEL PROYECTO BIFAP.

El Proyecto BIFAP¹¹ («Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria») es un estudio a través del cual se evaluará si es viable el establecimiento en España de una base de datos informatizada de tipo integral que contenga información facilitada voluntariamente por médicos de Atención Primaria, y que pueda erigirse a medio o largo plazo en una nueva fuente de información que satisfaga los requisitos de eficiencia que actualmente se estiman convenientes para poder realizar estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia.

A tal efecto, se creó en la AEMPS una base de datos con información recogida prospectivamente por médicos de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud que utilizan rutinariamente sistemas informáticos en sus consultas para registrar los datos de sus pacientes. Como indica el propio nombre del proyecto, la base de datos que nació de éste se llama BIFAP.

Se contó para este proyecto con el apoyo de las principales sociedades médicas españolas de Atención Primaria: la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP).

Para realizar el seguimiento del Proyecto BIFAP se constituyó un Comité Científico en el que están representadas la AEMPS, el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica y las sociedades mencionadas, y que cuenta también con la participación de médicos con experiencia en informatización de la consulta de Atención Primaria, en farmacoepidemiología y en bioética. Las funciones del Comité Científico consisten en:

- 1º. Observar el desarrollo del proyecto.
- 2º. Asesorar a la organización del proyecto en aspectos concretos del mismo.

- 3°. Aportar comentarios y sugerencias a la organización del proyecto.
- 4°. Velar por que a lo largo del proyecto se cumplan en todo momento las normativas vigentes y se sigan las recomendaciones actuales en lo que se refiere a protección de datos y ética de la investigación.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO BIFAP.

El objetivo del Proyecto BIFAP es evaluar la viabilidad en España de una base de datos que tenga unas características similares a la GPRD.

Dados los resultados favorables que ha proporcionado la GPRD, resulta inevitable cuestionarse el motivo de crear una nueva base de datos, y, sobre todo, de establecerla en España. En primer lugar, al igual que sucede con toda la actividad científica, siempre es aconsejable someter a refutación la misma hipótesis utilizando distintas fuentes de información. En segundo lugar, el mercado farmacéutico no es homogéneo y tampoco lo es el consumo de medicamentos, de tal manera que puede que algunos estudios sean factibles en algunos países y no en otros. Obviamente, no es posible realizar en un país un estudio en el que esté implicado un medicamento que no esté comercializado allí. En tercer lugar, los efectos de los medicamentos deben ser evaluados en el contexto en el que se usan. Si se compara, por ejemplo, el perfil de los pacientes que utilizan un determinado medicamento, se puede comprobar en ocasiones lo mucho que puede variar entre unos países y otros, como consecuencia de la variación de las indicaciones para las que se prescribe. En cuarto lugar, los efectos de los medicamentos pueden depender íntimamente del metabolismo individual, y éste a su vez es determinado por factores genéticos y ambientales que pueden tener cierta especificidad y variabilidad en distintas poblaciones. Todas estas razones apoyan la necesidad de establecer fuentes de información farmacoepidemiológica que faciliten datos de distintas poblaciones.

Es importante dejar claro que el Proyecto BIFAP no tiene como objetivo la informatización de los médicos de Atención Primaria, y tampoco valorar la praxis ni el perfil de prescripción de los médicos participantes de manera individual ni colectiva.

Aparte de la justificación de crear una valiosa herramienta para la investigación epidemiológica, el Proyecto BIFAP puede tener otros aspectos positivos. En primer lugar, uno de los beneficios colaterales del proyecto podría ser el mejorar la calidad de la práctica cotidiana de los médicos colaboradores. De hecho, para los médicos que facilitan información a la GPRD éste es uno de los beneficios más evidentes que derivan de recoger los datos de los pacientes de forma estandarizada y prospectiva.

Por otra parte, para los médicos de Atención Primaria el Proyecto BIFAP supone una oportunidad inmejorable de participar en un proyecto científico de alto nivel y de aportar su colaboración en la creación de una herramienta que ellos mismos podrían utilizar eventualmente para sus propios estudios, si después de la fase piloto se demuestra que es viable mantener la base de datos generada y se le da, como se pretende, un estatus de herramienta de investigación epidemiológica con carácter permanente. La base de datos BIFAP hace posible, entre otras cosas, un mejor conocimiento de la seguridad, de la efectividad y del impacto global de los medicamentos, todos ellos aspectos de gran relevancia para la práctica médica en general, y, por supuesto, para los médicos de Atención Primaria en particular.

4. FARMACOVIGILANCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA.

En el sistema sanitario público español, la Atención Primaria es el nivel asistencial en el que se centra la asistencia médica en la mayor parte de las ocasiones, el contacto inicial habitual del paciente con el sistema, el lugar en el cual se solucionan y se priorizan infinidad de problemas de salud y se realizan actividades preventivas. El médico de Atención Primaria va a ser el encargado de decidir en muchos casos el acceso del paciente a otros niveles de la asistencia, que normalmente van a facilitar el retorno de la información clínica fundamental de cada caso, incluidos todos los diagnósticos y todas las prescripciones y recomendaciones terapéuticas realizadas por especialistas o derivadas de ingresos.

Por otro lado, la Atención Primaria es el nivel asistencial en el que se extienden la mayor parte de las prescripciones, próxima al 90% del total¹¹, aún cuando una parte de éstas puede tener su origen en otros niveles de la asistencia sanitaria.

En virtud de la información que le llega de otros profesionales del sistema público y la que obtiene directamente, el médico de Atención Primaria es, en nuestro país, el profesional sanitario que tiene más a su alcance poder llegar a conocer toda la información clínica de interés sobre el paciente (prescripciones, indicaciones, diagnósticos, síntomas y signos, intervenciones, acontecimientos inesperados, fallecimientos, etc.). Así pues, y aun admitiendo la existencia de distintos factores que pueden ir en detrimento de la recepción de información o de la calidad de la información recibida, la posición de partida del médico de Atención Primaria dentro del sistema sanitario va a seguir siendo privilegiada. Esta posición "central" de la Atención Primaria es lo que va a permitirle al médico de este nivel tener a su disposición la mayor parte de la información clínica relevante de una parte considerable de los pacientes que estén adscritos a él. En definitiva, es lógico considerar a la Atención Primaria en España como un lugar muy adecuado para recoger información destinada a realizar estudios de farmacoepidemiología y por ello las bases de datos informatizadas más importantes, el GPRD y el proyecto BIFAP, tienen su origen en la Atención Primaria.

5. FARMACOVIGILANCIA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS.

El uso de los medicamentos en medio hospitalario⁷ difiere del que se realiza fuera de los hospitales. La patología tratada en el hospital suele ser más aguda y más grave; la prescripción suele ser más racional, porque hay un formulario restringido y porque las decisiones terapéuticas suelen ser discutidas colectivamente; la vía parenteral se usa con mayor frecuencia; es prácticamente seguro que los medicamentos prescritos son realmente administrados al paciente; existe la posibilidad de realizar una anamnesis farmacológica completa; el paciente es supervisado de manera más estrecha, por el médico y por el servicio de enfermería, y la exposición a los tratamientos es, en general, menos prolongada que en medio extrahospitalario. Estas características hacen que el conocimiento del uso de los medicamentos y de sus consecuencias sea más completo que en Atención Primaria.

En este contexto, los servicios hospitalarios de Urgencias tienen características intermedias entre las de las salas de hospitalización y las de la Atención Primaria y constituyen a la vez una interfase o punto de contacto entre la Atención Primaria y el hospital. Suelen recibir una concentración importante de enfermos, que es causa de la sobrecarga de trabajo que habitualmente padecen, pero que a la vez da lugar a la concentración de un número elevado de pacientes con diagnósticos graves en poco tiempo; en general la definición diagnóstica es necesariamente más completa que en Atención Primaria. Todo ello los convierte en observatorios ideales de los problemas clínicos más graves de la Atención Primaria. Estas consideraciones, traducidas a la farmacovigilancia, permiten imaginar que las reacciones adversas más graves, sobre todo si son agudas, producidas por medicamentos prescritos o tomados en Atención Primaria pueden concentrarse en servicios de Urgencias.

Por otra parte, la identificación de reacciones adversas debería formar parte de la práctica médica habitual, sobre todo en hospitales en los que se desarrollan actividades de formación de pre y postgrado.

Además, la notificación espontánea de reacciones adversas tiene los inconvenientes de la infranotificación y de la notificación selectiva, de modo que las reacciones adversas más agudas, las más conocidas y las relacionadas con medicamentos de reciente comercialización tenderían a ser notificadas con mayor frecuencia^{15,16}. La experiencia acumulada con sistemas de notificación espontánea también indica que el número de medicamentos incluidos en la anamnesis farmacológica de las tarjetas amarillas es menor que el que se suele obtener mediante la aplicación de cuestionarios estructurados. Finalmente, los diagnósticos de ingreso en servicios de Urgencias suelen ser más precisos que los que se pueden realizar en Atención Primaria.

Estas consideraciones han llevado a diferentes grupos a poner en marcha sistemas de detección y evaluación clínica de las RAM que son motivo de consulta en servicios de Urgencias de hospitales de diferentes niveles y grados de especialización¹⁷⁻²⁸. Estas experiencias han demostrado que, si se usan cuestionarios estructurados para realizar la anamnesis farmacológica, se puede reunir un número elevado de casos en un tiempo relativamente breve y a un coste muy bajo; que las reacciones identificadas son graves o de gravedad moderada, que la documentación clínica que se puede reunir sobre cada caso es de mayor calidad que la obtenida por notificación espontánea y, finalmente, que, si se puede reunir un número suficiente de casos de cada una de las patologías de interés, se pueden realizar estudios de casos y controles.

En este contexto, es fácil imaginar que en un hospital grande, con monopolio en la atención de salud de un área geográfica concreta, en la que se pueda disponer de datos fiables de utilización de medicamentos, se pueda tratar de identificar cualquier exceso del número de ingresos debidos a un cuadro patológico definido entre pacientes tratados con un fármaco determinado, o bien se pueda tratar de identificar un exceso de prevalencia de uso de un fármaco determinado entre pacientes con un diagnóstico de ingreso concreto. Esta estrategia, que ha sido denominada de «caso-cohorte», requeriría la revisión sistemática de las historias de los pacientes que presenten diagnósticos específicos, aplicando criterios clínicos precisos, el uso de un cuestionario estructurado, la aplicación de un algoritmo de causalidad y, finalmente, tratar de correlacionar el número de casos de una patología determinada con las cifras de ventas de los medicamentos de interés en el área geográfica y el período de estudio. Este tipo de estrategia carecería del sesgo de selección inherente a la notificación espontánea y sería posible aplicar criterios clínicos consistentes para la inclusión o exclusión de los casos

objeto de estudio. Además se podría disponer de información fiable sobre cualquier cambio que pudiera producirse en la incidencia de las patologías de interés^{29,30}. Además, es posible imaginar que cada tipo de efecto adverso podría ser identificado y evaluado en un centro diferente, dado que no todos los efectos adversos potencialmente graves dan lugar a ingreso en un servicio de Urgencias.

Para seleccionar las patologías que se pueden someter a estudio por un procedimiento de este tipo se deben tener en cuenta su gravedad e incidencia (que motivan su interés sanitario), así como las posibilidades operativas (concentración en un solo tipo de consulta o servicio, posibilidad de que no se identifiquen todos los casos, especificidad de los diagnósticos clínicos, etc.). Los estudios de caso-cohorte pueden situarse en los próximos años como una estrategia intermedia entre la notificación espontánea y los estudios de casos y controles.

6. FARMACOVIGILANCIA EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.

A mediados de los años sesenta se comenzaron a probar métodos de farmacovigilancia que pudieran complementar la notificación espontánea de reacciones adversas. A pesar del valor que la notificación espontánea tiene para la identificación de nuevas reacciones previamente no descritas, la experiencia con este método no tardó en poner de manifiesto varios de sus inconvenientes y en particular la imposibilidad de cuantificar, con valores de riesgo absoluto, la probabilidad de padecer un determinado efecto indeseable.

Los estudios limitados al medio hospitalario⁷ parecían ofrecer varias ventajas:

- Se puede obtener una información completa, con menor probabilidad de errores y omisiones, sobre los medicamentos administrados al paciente, los cuales, salvo errores, constan en la hoja de medicación.
- Se puede hacer un seguimiento casi continuo, por ejemplo con visitas diarias, de los pacientes ingresados, con el fin de anotar todos los acontecimientos clínicos que ocurren.
- La obtención de información clínica y su posterior tratamiento no deben depender necesariamente de que se haya establecido una sospecha clínica de relación causal entre la administración de un fármaco y la aparición de un acontecimiento adverso.
- El coste, económico y organizativo, de un estudio en un hospital o sólo en algunas de sus salas puede ser proporcionalmente menor que en atención extrahospitalaria.

Inicialmente los métodos específicos de farmacovigilancia hospitalaria se limitaron a la supervisión intensiva de pacientes ingresados con métodos similares en todos los programas³¹⁻³³. Más adelante la experiencia acumulada con estos estudios permitió diseñar nuevas estrategias, desarrolladas sobre todo en los servicios de Urgencias, que

ampliaron el concepto de farmacovigilancia en el hospital. Debido a la baja incidencia general de las reacciones adversas graves, estos programas deben basarse necesariamente en el seguimiento de un elevado número de pacientes, y en general debe mantenerse una colaboración multicéntrica.

6.1. ESTUDIOS DE MONITORIZACIÓN INTENSIVA EN HOSPITALES.

En líneas previas se ha puesto de manifiesto el valor elevado de los hospitales como observatorio capaz de recoger datos de Farmacovigilancia de gran trascendencia para el sistema. No es de extrañar, por consiguiente, que desde hace muchos años se hayan venido implantando numerosas herramientas destinadas a lograr dicho objetivo, algunas de las cuales han resultado ser enormemente prolíficas en término de cantidad de reacciones adversas graves, o de perfiles comparativos de RAM entre miembros de un mismo grupo farmacológico, o incluso de reacciones adversas no descritas antes.

Sin embargo, muchas veces se ha cuestionado la rentabilidad de dichas actividades, llevadas a cabo de un modo sistemático, ya que implican la existencia de una red estable de observadores, vinculada a servicios clínicos que realizan básicamente otras actividades, que podrían considerarse prioritarias. En este sentido, el hospital con sus pacientes se convertiría en una gigantesca cohorte, cuyo manejo resulta a veces complejo.

El programa más conocido es el denominado Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)³¹. Comenzó en 1966, y ya en 1976 había reunido información sobre más de 35.000 pacientes hospitalizados en numerosos centros participantes. A partir de 1977 se redujo el número de pacientes supervisados anualmente, a la vez que se extendió el programa sobre todo a la supervisión de pacientes ingresados en salas de cirugía, de modo que en 1982 ya se había reunido información sobre más de 5.000 pacientes quirúrgicos³⁴. Durante este período el programa también se extendió a servicios de Pediatría y Psiquiatría.

6.1.1. MÉTODOS DEL BCDSP.

Se basan en la recogida de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados. La información recogida incluye datos sociológicos generales, información sobre consumo de alcohol y bebidas con cafeína, así como sobre hábito tabáquico, anamnesis farmacológica detallada, mediante preguntas abiertas y cerradas, descripción de las pautas terapéuticas administradas en el hospital, descripción de las reacciones adversas sospechadas detectadas durante la hospitalización, así como los diferentes diagnósticos establecidos por el equipo médico^{31,33,35}.

La recogida de datos es realizada por monitores que son generalmente enfermeras o farmacéuticos integrados en los equipos médicos responsables de cada enfermo. La información se obtiene directamente del paciente, de los datos recogidos en su historia clínica o del propio médico responsable. No se registra información sobre todos los acontecimientos que ocurren o se detectan en cada paciente, sino únicamente sobre los que el equipo médico considera como posibles reacciones adversas, así como los que figuran como diagnósticos en el alta médica. El médico actúa, por tanto, como filtro para obtener información clínica y para reducir el volumen de datos recogidos. Además, en principio los datos que se someten a análisis estadístico se basan en la sospecha previa de relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de un acontecimiento clínico determinado.

Aunque el objeto principal de este programa era el descubrimiento de reacciones adversas producidas por los fármacos administrados en el hospital, también se usaron sus datos para hacer estudios de utilización de medicamentos. Así por ejemplo, en los hospitales norteamericanos participantes se usaba el doble de fármacos que en los escoceses, lo que se asociaba a una doble incidencia de reacciones adversas en los primeros, sin que la frecuencia de estas últimas para cada fármaco considerado por separado fuera diferente de unos centros a otros³⁶. El BCDSP también ha sido de gran utilidad para identificar subgrupos de pacientes en los que el riesgo de determinadas reacciones adversas es particularmente elevado.

Mucha de la información que se obtuvo⁸ ha pasado a formar parte del conjunto de novedades de la Farmacovigilancia: sangrado por heparina, potenciado por acetilsalicílico; sedación excesiva por flurazepam en ancianos; fenitoína e

hipoalbuminemia; tetraciclinas y aumentos en la urea plasmática; interacciones con anticoagulantes orales; erupción cutánea y metamizol; y finalmente hemorragias gastrointestinales producidas por medicamentos, tema que se encuentra lejos de estar cerrado a pesar del tiempo transcurrido.

Con todo, conviene resaltar que la información generada a partir de dicho estudio supone, debido a su diseño observacional, una fuente de señales con las limitaciones inherentes al mismo.

El análisis de los medicamentos recibidos tres meses antes del ingreso también aportó informaciones útiles (por ejemplo, en relación con el abuso crónico de analgésicos); un hallazgo colateral consistió en la relación negativa hallada entre el consumo regular de ácido acetilsalicílico y el infarto, que más tarde ha tenido tanta trascendencia. Asimismo se descubrieron datos acerca del efecto negativo del tabaco, del alcohol o del café.

Como se ha mencionado antes, el planteamiento del BCDSP evolucionó hacia el análisis de bases de datos de prescripciones; se estudiaron los datos del Group Health Cooperative (localizado en el área de Seattle, del que formaban parte 280.000 miembros, con acceso libre a medicamentos y hospitales). Se obtuvo información acerca de la relación entre reemplazamiento hormonal y cáncer, o entre fármacos y malformaciones congénitas.

Muchos de los datos citados antes condujeron al diseño de estudios de casos y controles *ad hoc* (por ejemplo, el que relaciona la toma de estrógenos y la enfermedad vascular, tema que hoy en día sigue vigente).

Un planteamiento similar, pero con ciertas particularidades, partió de hospitales británicos, donde se constituyó el grupo denominado MEMO⁸ (Medicines Evaluation Monitoring Group), que se encargó de elaborar una base de datos conteniendo pacientes y fármacos, de tal modo que permitiese la identificación de pacientes que hayan recibido un determinado medicamento y, de forma subsiguiente, aquellos que hayan sufrido una reacción adversa asociada con dicha administración.

La existencia de métodos que recojan las prescripciones y que validen la administración por enfermería, asociada a la actividad de los farmacéuticos de sala al reponer los stocks, permitían que la base de datos recogiese la situación real; sin embargo

rápidamente se puso de manifiesto que la información a tratar era relevante tan sólo para aquellos medicamentos prescritos con suficiente frecuencia, siendo preciso crear una red de hospitales con metodología idéntica para garantizar un suficiente número de datos referentes a productos poco prescritos. Así surgió el denominado "sistema Aberdeen-Dundee" que puede ser un modelo igualmente válido que el BCDS. En este sentido, una vez más se pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo programas coordinados, que abarquen un número suficiente de camas hospitalarias.

El valor de una base de datos está relacionado con la calidad de los datos con los que la misma se alimenta; es fundamental que los informes de los pacientes contengan toda la información relevante y que exista algún mecanismo para garantizar el control de calidad en el proceso de transcripción de las órdenes, cuando la misma se lleve a cabo, que es lo habitual en la actualidad; son los mismos problemas con los que se encuentra cualquier base de datos en los hospitales españoles y ponerlo de manifiesto fue trascendente para el MEMO.

El sistema Aberdeen-Dundee se desarrolló, al revés del BCDS, para validar hipótesis, no para detectar reacciones adversas que previamente no se sospecharan, aunque la base de datos existente también ha sido explotada en ocasiones con dicho objetivo. También han podido verificarse informaciones, tan simples y admitidas generalmente, como son que cuanto mayor es el número de medicamentos que recibe un paciente, tanto más probable resulta que desarrolle una reacción adversa; o que las reacciones adversas son una de las causas más frecuentemente productoras de alargamiento de las estancias.

Existe, finalmente, la posibilidad de monitorizar, de un modo continuo, todos los acontecimientos que les suceden a enfermos de una determinada unidad o planta; dicha actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, a través de personal de enfermería específicamente entrenado, mediante farmacéuticos de sala, o empleando enfoques mixtos. Del mismo modo, se pueden monitorizar de forma más o menos directa a pacientes atendidos en servicios de Urgencias, en Radiología, en Nefrología o en cualquier otro área; y el enfoque puede consistir en analizar a todos los atendidos, o solamente a determinados grupos, que tienen en común el recibir algún medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, antirretrovirales), o sufrir de alguna patología concreta (diagnósticos alertantes).

Dicha monitorización puede plantearse de diversas formas: visitas diarias del monitor, alertas a través de medios informáticos más o menos automatizados, etc. Lógicamente, cuanto mayor es la necesidad de personal para realizar la tarea, los costes aumentan espectacularmente y el rendimiento global de la actividad se resiente. En consecuencia, los diversos programas que se han implantado en diferentes hospitales han tenido casi siempre un proyecto de investigación detrás (FIS, etc.), sin que los planteamientos hayan intentado el mantenimiento de la actividad en periodos dilatados de tiempo, o integrada dentro de la dinámica puramente asistencial.

6.2. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA SUPERVISIÓN INTENSIVA HOSPITALARIA.

Además del BCDSP, se han diseñado otros programas para la identificación y evaluación de los efectos indeseables de los medicamentos en el medio hospitalario. Con el fin de incrementar su capacidad para identificar el máximo número posible de efectos adversos relevantes a un coste razonable, se han probado estrategias como la revisión sistemática de las historias clínicas periódicamente durante el ingreso y en el momento del alta por parte del equipo médico responsable, el pago por notificación, la potenciación de la notificación mediante la colaboración activa de farmacéuticos o de estudiantes de Medicina, así como el aprovechamiento de sistemas informatizados de auditoría de la práctica médica en el hospital. Estos programas no sólo deben servir para la identificación y la evaluación de reacciones adversas por medicamentos, sino también para mejorar la calidad de la atención médica y la confortabilidad del paciente. La supervisión intensiva de pacientes hospitalizados es un método de elevada sensibilidad⁷ y fiabilidad, con un coste razonable. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas, sólo puede identificar posibles efectos indeseables producidos por los medicamentos habitualmente utilizados en el medio hospitalario.

La fiabilidad de la anamnesis farmacológica previa al ingreso puede ser muy superior a la de la notificación espontánea si se usan cuestionarios estructurados para entrevistar al paciente. Además, el conocimiento de los medicamentos recibidos por el paciente durante la hospitalización es casi absolutamente fiable.

La supervisión intensiva de pacientes hospitalizados es un excelente indicador (es decir, puede generar eventualmente señales de alerta inmediata), aunque sólo para los fármacos utilizados en el hospital como ya hemos explicado anteriormente, y, lógicamente, no sirve para la detección de efectos adversos producidos por la exposición prolongada. Por este motivo, esta estrategia ha caído en desuso y en los últimos años la farmacovigilancia hospitalaria se ha centrado más en el análisis de los motivos de ingreso en relación con el uso previo de medicamentos, antes de la hospitalización.

6.3. LA INFRANOTIFICACIÓN.

Como ya hemos comentado al inicio de esta introducción, cuando un medicamento es comercializado, sólo se conoce una pequeña parte de su actividad biológica, terapéutica y toxicidad. Generalmente, los efectos secundarios de un nuevo medicamento son detectados casi siempre tras su comercialización.

En muchas ocasiones, algunos efectos secundarios tienen baja o muy baja incidencia o bien son inesperados con respecto a su mecanismo de actuación, por lo que son difícilmente detectables durante las fases clínicas de investigación precomercialización. La detección de este tipo de reacciones adversas sólo es posible tras su puesta en circulación y tras la exposición del medicamento a un número elevado de pacientes.

El principal método de detectar reacciones adversas raras o inesperadas es el uso del sistema espontáneo de notificación: la tarjeta amarilla. Sin embargo existe una importante limitación a este sistema, la infranotificación.

Los datos de infranotificación varían en cuanto a porcentajes según los métodos empleados para estudiarlos, medio del estudio (hospital o Asistencia Primaria) o medicamentos implicados, pero aproximadamente rondan unos porcentajes en torno al 94%, según la revisión que realizó Hazell³⁷ en el 2006 y que además no encontró grandes diferencias entre Asistencia Primaria y Hospitalaria (95% y 96% respectivamente).

Los motivos identificados por Inman³⁸, en los años 70-80, como causa de esta importante infranotificación y que todavía continúan vigentes en la actualidad y que él describe como “los siete pecados capitales del potencial notificador”, son los siguientes:

- **Complacencia.** Falsa creencia de que únicamente se comercializan medicamentos seguros y de que las reacciones adversas realmente importantes ya están bien documentadas cuando el medicamento sale al mercado.
- **Inseguridad/falta de confianza.** Falsa creencia de que sólo debería notificar una reacción adversa si se está seguro de que está relacionada con el consumo de un determinado medicamento.
- **Indiferencia.** Falsa creencia de que un caso de un médico individual no puede aportar mucho al conocimiento sobre un medicamento.
- **Ignorancia.** Desconocimiento de la existencia del sistema o del procedimiento de notificación, así como de la manera en que es utilizada la información declarada en las tarjetas amarillas.
- **Miedos legales.** Miedo a las consecuencias legales de admitir por escrito que una prescripción suya haya producido un daño al paciente.
- **Intereses.** Ambición de recoger y publicar casos y series de casos, pensando que notificarlos puede afectar a la publicación.
- **Pereza/letargia.** Una mezcla de falta de tiempo, falta de interés y falta de tarjetas amarillas. Consideración de que el proceso es demasiado complicado.

Los resultados obtenidos por distintos estudios³⁹⁻⁴⁸ posteriores en cuanto al porqué de la infranotificación arrojan las mismas conclusiones que las que Inman publicó hace ya más de 30 años, por lo tanto hoy siguen todavía vigentes sus 7 pecados.

Este tema ha sido muy comentado en Atención Primaria, aunque no difiere mucho de lo que ocurre a nivel hospitalario y todo lo aquí expuesto es igualmente válido para ambos niveles asistenciales. En las V Jornadas de Farmacovigilancia celebradas en Barcelona en el 2004⁴⁹, hubo una mesa redonda dedicada a “Los obstáculos para la notificación desde la Asistencia Primaria” donde se expuso que es conocido que la mayor parte de las prescripciones de fármacos se producen desde la Atención Primaria (alrededor del 80-

90%) y que hasta el 2,5% de las consultas pueden estar motivadas por una reacción adversa a medicamentos (RAM)^{50,51}. Por tanto, se esperaría que las notificaciones de RAM a los sistemas de Farmacovigilancia fuesen especialmente numerosas por parte de los médicos de Atención Primaria⁵¹, como de hecho lo son, de manera que alrededor de un 75% de las RAM son comunicadas por este nivel asistencial.

Teóricamente, esta proporción tendría que ser superior, dado que la mayor parte de las prescripciones tienen su origen en la Atención Primaria. Por tanto nos encontramos con una posible situación de infranotificación⁵⁰. Esta infranotificación se produce tanto a nivel cuantitativo, ya que se comunican pocas RAM en relación a la proporción esperada, como a nivel cualitativo, aunque en este caso hay que señalar que, aunque los médicos de Atención Primaria declaran que tienden a comunicar RAM más graves⁵², en la práctica real este fenómeno no se produce y la proporción notificada de estas RAM es baja. Este último hecho podría indicar que los médicos no tienen demasiado claras algunas de las prioridades en la comunicación de las RAM a los Sistemas de Farmacovigilancia, es decir, las RAM en fármacos recientemente comercializados o las producidas en fármacos ya introducidos en el mercado pero que sean raras.

De todas maneras, parece que los médicos tienen interés en la detección de RAM, preguntan de manera habitual por su existencia, las sospechan con frecuencia y piensan mayoritariamente (82%) que su declaración es obligatoria⁵⁰. En la mayoría de los países desarrollados la tasa de notificación es en general baja, aunque hay muchas variaciones entre países y entre regiones o Comunidades Autónomas^{50,52}.

Todo esto nos induce a pensar que hay una serie de obstáculos interpuestos entre el médico de Atención Primaria y los sistemas de Farmacovigilancia, que repasaremos a continuación:

- **Falta de tiempo en las consultas.** Es por todos conocida la elevada presión asistencial de los médicos de Atención Primaria, hecho que origina que en la mayoría de los casos no se disponga de más de 6 o 8 minutos por paciente. Es una razón considerada por los médicos⁵² con una cierta frecuencia (24,6%), pero en realidad no sabemos si es un factor determinante después de ajustar por otras variables, ya que en el mismo centro de salud hay médicos que comunican muchas más RAM que otros.

- **Falta de tarjetas amarillas.** La falta de disponibilidad en la consulta es aducida como un motivo para no notificar en un 17,4% de los médicos⁵². Aunque no parece un motivo demasiado razonable, parece que la difusión de las tarjetas amarillas con los talonarios de recetas aumentó las tasas de notificación.
- **Complejidad de la información requerida o dificultad en la notificación.** La complejidad de la información que se solicita en las tarjetas amarillas se cita como motivo en un 29,2% de los médicos encuestados⁵². Por otro lado, parece que si los sistemas de recogida de las notificaciones están automatizados aumenta la notificación de las RAM⁵³.
- **Falta de conocimiento de los sistemas de Farmacovigilancia.** Tampoco parece una razón especialmente convincente, aunque es aducida por algunos médicos. Al margen de la considerable difusión de los diversos boletines, en una encuesta⁵² el 81,1% de los médicos conocían el programa de notificación de la tarjeta amarilla y la gran mayoría (95,2%) pensaban que la confidencialidad estaba garantizada.
- **Falta de conocimientos sobre las prioridades en la notificación.** Aunque los médicos conocen la existencia de los sistemas de Farmacovigilancia para notificar las RAM, no tienen demasiado claro que es lo que se tiene que priorizar⁵² y la proporción de médicos que conocen la mayor parte de los criterios prioritarios de las RAM que se tienen que comunicar era baja. En el mismo estudio⁵², el 39% de los médicos no sabían si el tipo de RAM que comunicaban era el que se tenía que comunicar de acuerdo a esta política de prioridades de los sistemas de Farmacovigilancia.
- **Ya lo comunicarán en el hospital.** Falta de coordinación entre niveles asistenciales. Parece que las RAM graves que se diagnostican en los hospitales o sus servicios de Urgencias son infracomunicadas por los médicos de Atención Primaria⁵¹, que desconocen que los sistemas de Farmacovigilancia disponen de mecanismos para detectar las duplicidades. En otro estudio, parece que el origen de estas infranotificaciones se sitúa a nivel hospitalario⁵⁴. Una parte importante de este problema radica en que, con una cierta frecuencia, las RAM no se notifican en el informe de alta hospitalaria o no se detallan con claridad diversas características de las RAM (fármaco sospechado, gravedad, tratamiento recibido, etc.),

exponiendo de manera innecesaria a los pacientes a posibles RAM por el mismo fármaco⁵⁵.

- **Falta de comunicación por parte del paciente.** Hasta un 37% de los pacientes en Atención Primaria que han sufrido una RAM no lo comunican a sus médicos de Atención Primaria⁵⁶. Por otro lado, muchas veces los pacientes no comunican a su médico que han tenido una RAM en el hospital, sea durante el ingreso o cuando acuden a los servicios de Urgencias⁵⁵.
- **Formación en Farmacología Clínica.** Algunos autores señalan que los médicos declaran que notifican las RAM más graves⁵², aunque no está claro que esto sea así en la realidad. Es posible que esto indique una cierta falta de conocimientos del médico de Atención Primaria en farmacología y, sobre todo, de las RAM que se tienen que priorizar a la hora de notificar. Es posible que la formación de postgrado del médico tenga un papel a este nivel, ya que los médicos formados (con una superior proporción de Médicos de Medicina Familiar y Comunitaria vía MIR) comunican más RAM a los centros de Farmacovigilancia, mientras que los no formados comunican más a los laboratorios farmacéuticos⁵².
- **Actitud del médico.** A pesar del grado de conocimiento de los sistemas de Farmacovigilancia, sólo un 50,4% de los médicos declaran que han comunicado una RAM alguna vez a lo largo de su ejercicio profesional y sólo un 27% declaran que lo han hecho a un centro de Farmacovigilancia⁵². Estas cifras contrastan con las de otros países como el Reino Unido, en que el 86% de los médicos han comunicado una RAM en alguna ocasión. Este hecho, unido al ya comentado de que médicos con similar formación y características asistenciales comunican muchas más RAM que otros, parece indicar que la actitud del médico es un factor primordial para explicar las notificaciones.

Repasados los datos alarmantes de infranotificación y las causas de este hecho, comunes a todos los profesionales sanitarios, el siguiente paso es buscar métodos que aumenten la tasa de notificación.

Sabiendo cuáles son las causas de la infranotificación, podemos realizar actuaciones sobre ellas^{45,47}. Algunas de las posibles soluciones podrían ser:

- Permitir notificar a los pacientes.
- Continuar con la difusión de tarjetas amarillas junto con los talonarios de recetas, revistas y otros materiales que recibe el médico.
- Mejorar la comunicación entre los distintos niveles asistenciales.
- Formar al personal sanitario durante todo su periodo formativo, tanto en la facultad como durante su etapa de residente e incluso con cursos recordatorios periódicos.
- Hacer de la notificación de reacciones adversas un marcador de calidad asistencial.

Otras medidas ya se han puesto en práctica, como por ejemplo el facilitar la notificación vía on-line y permitir la notificación por otros profesionales sanitarios no médicos, como enfermeros/as, y farmacéuticos, e incluso desde hace unos meses, también pueden hacerlo los propios pacientes. Una de las medidas que en años previos se solicitaba era la existencia de feed-back o métodos de retroalimentación con los sistemas de Farmacovigilancia, y por ello hoy ya existen boletines periódicos de información, emitidos por cada centro regional, que recogen todas las novedades y alertas del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad así como informar periódicamente de los nuevos principios activos. Además no debemos olvidar que, tras cada notificación realizada al Sistema de Farmacovigilancia correspondiente, éste nos devuelve un acuse de recibo de todos los datos que les hemos aportado así como solicitudes de más información, si disponemos de ellas, en el caso de que sean necesarias.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

1. JUSTIFICACIÓN.

Actualmente una de las funciones fundamentales del equipo de salud es velar por la seguridad de la terapéutica farmacológica, así como buscar su mayor efectividad, tomando en cuenta el hecho real de que determinadas reacciones adversas medicamentosas no pueden detectarse ni en los estudios preclínicos en animales, ni en los ensayos clínicos de fase II y III.

Es esencial tener en cuenta que durante las fases de investigación clínica (fases II y III) sólo un número pequeño y exclusivo de pacientes son expuestos al tratamiento (2.000-5.000), por lo que no es extraño pensar que aquellas reacciones adversas de incidencia intermedia o baja, las que tienen un largo período de latencia, las que ocurren tras tratamientos crónicos o aquéllas que aparecen en grupos específicos de pacientes, no sean detectadas durante el desarrollo de estos estudios. Así, aunque el registro de un medicamento se produzca tras una amplia experimentación animal y una serie completa de ensayos clínicos en el humano, no existe una garantía total de que el medicamento sea absolutamente seguro en la práctica clínica. La comercialización de un medicamento sólo significa que, en el momento de concederse su licencia, no se han identificado riesgos inaceptables en su uso.

Un estudio de farmacovigilancia en pacientes hospitalizados puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Es lógico pensar que la monitorización de RAM podría disminuir su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria, obteniendo como resultado un mejor cuidado del paciente. Además, mediante la detección y notificación de RAM raras e inusuales, se aumentaría el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes.

Estudios en hospitales de otros países han demostrado que las RAM son muy frecuentes, responsables de ingresos hospitalarios, aumentos en la estancia hospitalaria

y de la mortalidad. Asimismo, varios trabajos publicados estiman que un porcentaje importante de estas reacciones podrían evitarse, mejorando con ello la calidad de la atención y disminuyendo sus costes a nivel hospitalario⁵⁷⁻⁵⁹.

Pirmohamed⁵⁸, en el estudio quizás más citado por otros autores, demostró que el 6,5% de las admisiones a urgencias fueron por RAM, de las cuales el 80% requirieron hospitalización con una estancia promedio de 8 días y una mortalidad del 0,15%, siendo la mayoría definitivamente o posiblemente evitables. Entre los pacientes hospitalizados, un 19% desarrolló una o más RAM. Este hecho aumentó un promedio de 6 días la estancia en el hospital. Un 60% de estas reacciones pudieron ser evitables con alta probabilidad⁵⁹.

La identificación y notificación de las RAM es una de las actividades asistenciales que en los últimos años se ha incorporado a los indicadores de la calidad del Sistema Sanitario. Las RAM que causan ingreso o prolongan la estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de los profesionales de los hospitales.

En todo el territorio español está establecido el Programa de Notificación espontánea de RAM, pero como hemos visto a lo largo de la introducción este método es insuficiente para hacer una valoración completa sobre la incidencia de RAM a nivel hospitalario. Es por ello que creemos necesario realizar un estudio potente que detecte las RAM en este medio.

De los métodos que existen para lograr este fin consideramos que la monitorización intensiva de los pacientes ingresados es el que mayor sensibilidad ofrece y más si se consigue una monitorización completa del paciente desde distintos puntos de seguimiento:

- Investigando la causa de ingreso;
- Realizando una anamnesis por aparatos diaria por personal médico;
- Mediante el seguimiento diario de las pruebas realizadas y estudio de los valores analíticos;

- Elaborando un cuestionario sistematizado de entrevista.

De esta forma lograremos un notable aumento de la detección de RAM surgidas durante la estancia hospitalaria o bien de las que causan ingreso, las relacionadas con los medicamentos de uso hospitalario, se conseguiría también identificar áreas de mejora tanto en el uso de medicamentos como en la incentivación de la notificación, generar nuevas señales o amplificarlas, serviría de base para el desarrollo de estudios de fase IV y para la estimación de costes de los ingresos hospitalarios debidos a RAM.

Con todo ello se dispondrá de información propia y fiable sobre las RAM que tienen más repercusión en términos de salud. Permitirá aproximarnos a los costes reales que suponen las RAM hospitalarias para el servicio público de salud y utilizar alternativas más seguras para reducir aquellas potencialmente evitables.

La monitorización intensiva tiene como limitación el que sólo aporta información de fármacos utilizados en el medio hospitalario, por ello creemos que realizando un estudio en un servicio de Medicina Interna este problema quedaría minimizado ya que es el servicio que atiende una mayor variedad de patologías y por tanto el vademecum de medicamentos empleados será el más aproximado al usado en el medio ambulatorio.

Si por último, el medio de estudio es un hospital de referencia o de tercer nivel, el número de pacientes que pueden ser monitorizados es superior a otro tipo de hospitales de menor tamaño y por tanto los resultados del estudio serán más potentes y fiables. Igualmente, esos resultados podrían ser más fácilmente comparables a los que existen en la literatura de hospitales de otros países y así obtener una valoración de este valioso indicador de la calidad que apenas ha sido estudiado en nuestro país.

De acuerdo con todo lo anteriormente expuesto, la importancia y la repercusión sanitaria y económica de las RAM producidas por medicamentos parecen evidentes.

Por todo ello creemos necesario realizar un estudio que permita conocer la incidencia de RAM en el ámbito hospitalario de nuestra Comunidad Autónoma y las características de los pacientes que las sufren, con el objetivo de obtener un área de mejora de atención sanitaria y de lograr un mejor conocimiento de los medicamentos disponibles en el mercado.

2. HIPÓTESIS.

Creemos que en el medio hospitalario existen RAM que tienen lugar durante el ingreso de los pacientes así como otras que motivan su ingreso o prolongan la estancia pero que no son notificadas al SEFV y que además no constan en los informes de alta hospitalarios. Por todo ello se hace necesario la realización un estudio que permita conocer la incidencia de RAM en el ámbito hospitalario y las características de los pacientes que las sufren, con el objetivo de obtener un área de mejora de atención sanitaria y de lograr un mejor conocimiento de los medicamentos disponibles en el mercado.

III. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL.

Conocer la incidencia de reacciones adversas medicamentosas en los servicios de Medicina Interna de los hospitales de la Comunidad Autónoma de Aragón.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Conocer las características de los pacientes que sufren una RAM.
2. Conocer la estancia media de los pacientes que sufren una RAM durante su ingreso y la de los ingresados por una RAM.
3. Calcular el número de días de prolongación de la hospitalización de los pacientes que han sufrido una reacción adversa.
4. Cuantificar el número de medicamentos de los pacientes al ingreso y al alta.
5. Descripción de los antecedentes médicos y quirúrgicos de los pacientes monitorizados.
6. Conocer cuáles son los órganos y sistemas más afectados por las RAM.
7. Conocer los grupos terapéuticos y principios activos más frecuentemente implicados en la génesis de las reacciones adversas. Indicaciones y vías de administración de los mismos.
8. Conocer la gravedad de las RAM.
9. Conocer el número y porcentaje de ingresos debidos a una RAM.
10. Estudiar de forma pormenorizada los fallecimientos de los pacientes estudiados, y en qué medida la reacción adversa ha podido ser la causa directa o facilitadora de la muerte.
11. Analizar los tratamientos que se han requerido por las RAM.

12. Conocer el grado de evitabilidad de las RAM.
13. Evaluar el grado de causalidad.
14. Estudiar las interacciones como causa de una RAM.
15. Conocer el desenlace de las RAM y de los pacientes.
16. Evaluar la influencia de las enfermedades concomitantes en la aparición de una RAM.
17. Analizar la constancia o ausencia de la RAM en la historia clínica o en el informe de alta.
18. Registrar el número de pruebas y recursos consumidos por las RAM.

IV. MÉTODO.

Estudio observacional y prospectivo de monitorización intensiva de reacciones adversas en los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante un año.

Este hospital de tercer nivel es el de referencia del Sector Sanitario III de Zaragoza que junto con el Sector de Calatayud, con su correspondiente hospital, conforma el Área de Salud III. Actualmente este sector presenta una población de 306.000 habitantes. El Sector incluye 22 Zonas de Salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria primaria adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada Zona de Salud.

Dado el volumen de población que atiende este hospital y la similitud organizativa que comparte con el resto de hospitales de referencia de nuestra geografía, se le considera muy adecuado para obtener los datos que permitan la estimación de la incidencia de RAM en los servicios de Medicina Interna de nuestra Comunidad.

Los servicios de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y del Hospital Universitario Miguel Servet, según datos de sus memorias anuales, atienden cada uno aproximadamente a 4.000 pacientes/año, por lo que además, aparte de similitudes organizativas, comparten similar volumen de trabajo.

Ya que ambos son los hospitales de referencia de nuestra Comunidad y que atienden a una población de casi 710.000 personas, podremos extrapolar nuestros resultados de incidencia al conjunto de los servicios de Medicina Interna de Aragón.

1. PACIENTES.

La población diana de nuestro estudio será todo paciente que ingrese en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Se decide realizar el estudio en el servicio de Medicina Interna por ser una especialidad médica que atiende una gran variedad de enfermedades y en la que se tiene una visión más global e integral del paciente evitando de esta forma que el estudio disminuya su extrapolación por la circunscripción de los resultados a patologías más concretas; además, la diversidad de medicamentos que se usan en estos servicios, permiten obtener una mejor y más amplia información de las RAM que no se limitarán a las que un servicio más especializado prescribe.

Actualmente existen cuatro servicios de Medicina Interna en el hospital (A, B, C y R), eligiéndose al azar que los pacientes que deberán ser monitorizados serán aquellos que estén ingresados en el servicio de Medicina Interna B. Dado que los pacientes no ingresan en un servicio u otro en dependencia de su patología, sino de la disponibilidad de camas en el momento de ingresar, cualquier paciente que ingrese en Medicina Interna tiene las mismas posibilidades de ingresar en un servicio o en otro.

2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Para obtener la muestra de pacientes que deberán ser incluidos en el estudio para obtener unos resultados que representen a los cuatro servicios de Medicina Interna, se realizan los siguientes cálculos:

- Tamaño poblacional esperado aproximado, según los datos de las memorias del hospital en años previos: 4.000 pacientes/año.
- Incidencia esperada de reacciones adversas. Teniendo en cuenta la importante variabilidad de este dato según los valores revisados en la bibliografía, decidimos calcular según el punto medio de la oscilación de la incidencia de RAM en los estudios españoles: 12%.

- Nivel de confianza: 95%.
- Precisión deseada: 3-4%.

Introduciendo esta serie de parámetros en el programa EPIDAT 3.1, se obtiene que la muestra, para conseguir datos extrapolables a cualquier hospital de nuestra Comunidad, deberá oscilar entre 239-406 pacientes monitorizados.

Para evitar que las camas monitorizadas pertenezcan a un solo profesional y por tanto que los datos obtenidos sólo representasen las características propias de prescripción de un solo médico, se decide que deberán ser monitorizadas cuatro habitaciones al azar del servicio, con sus ocho camas correspondientes, para así obtener una mayor representatividad del servicio.

El estudio se centrará en la detección y análisis de las RAM que ocurrirán cuando los pacientes se encuentren hospitalizados y además, si éstas fueran, de alguna forma, la causa del ingreso.

3. RECOGIDA DE DATOS.

El método de identificación de las RAM será triple:

1. **Consulta diaria.** Contacto diario con los pacientes seleccionados desde el momento del ingreso hasta su alta hospitalaria. Mediante anamnesis médica y exploración clínica diaria se valorará la posible presencia de una RAM de tal forma que se podrá conocer la evolución clínica y el desenlace de la misma.
2. **Revisión** diaria de la historia clínica médica, de enfermería, de los informes de alta y de las pruebas realizadas (análisis, radiografías, etc.).
3. **Encuesta sistematizada** (ver Anexo 1). Se entregará a cada paciente y la enfermera deberá recogerla al alta. Esta encuesta recogerá una serie de síntomas y signos que si el paciente los sufre deberá marcarlos en su cuadrícula. Si el paciente presenta un cuadro o enfermedad que impidiese rellenar dicha encuesta, se entregará al familiar que actúe como cuidador principal.

En el registro de cada RAM deberán constar las siguientes variables:

- Datos antropométricos: edad, sexo, peso, talla e IMC.
- Antecedentes personales.
- Alergias.
- Hábitos tóxicos.
- Tratamiento previo al ingreso.
- Motivo de ingreso.
- Pruebas realizadas durante el ingreso.
- Tratamientos prescritos durante el ingreso, vía de administración, pauta de dosificación y duración.
- Manifestaciones clínicas de las RAM, fecha de inicio y fin de la misma, pruebas realizadas, tratamientos requeridos y desenlace.
- Gravedad de las RAM.
- Grado de evitabilidad de la RAM.
- Órganos o sistemas afectados por la RAM.
- Fármacos más frecuentemente implicados en la génesis de la RAM.
- Valoración de la RAM como causa del ingreso o si prolongó la hospitalización.
- Tratamientos prescritos al alta.
- Diagnóstico o diagnósticos en el informe de alta.
- En los casos que existieron RAM, presencia o ausencia en el informe de alta o en la historia clínica de datos que la reflejen.

Todas las reacciones adversas serán notificadas al centro regional del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) mediante tarjeta amarilla.

Todas las tarjetas amarillas serán dadas de alta por la técnico responsable de dicha unidad regional y, posteriormente, se codificarán en los formularios previstos por el SEFV para integrarse en la base de datos denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas).

Las manifestaciones clínicas de las RAM se codificarán y se agruparán por órganos y sistemas utilizando la terminología MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities).

La terminología MedDRA es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Anteriormente se usaban los diccionarios WHO-ART para codificar las RAM y el diccionario ICD-9-CM para codificar las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a la RAM.

La terminología MedDRA fue desarrollada como una terminología médicamente validada para utilizarse durante todo el proceso reglamentario de la declaración de una RAM. Las relaciones entre los términos en la terminología pueden clasificarse en las siguientes dos categorías:

- **Equivalencia.** La relación de equivalencia agrupa términos sinónimos, o términos equivalentes, bajo los términos preferentes o PT (del inglés Preferred Terms).
- **Jerarquía.** La jerarquía provee de grados o niveles de supraordenación y subordinación. El término supraordenado es un término agrupado, en sentido amplio, aplicable a cada descriptor subordinado enlazado con el mismo. Por lo tanto, los niveles jerárquicos representan enlaces verticales en la terminología.

Niveles de jerarquía.

- *Término LLT (Low Level Term).* Constituyen el nivel más bajo de la terminología. Cada término LLT está enlazado con un sólo término PT.
- *Término PT.* Es un descriptor bien diferenciado (un sólo concepto médico) para un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, recomendación terapéutica, exploración complementaria,

procedimiento médico o quirúrgico, y características de antecedentes médicos, sociales o familiares.

- *Término HLT (High Level Term)*. Descriptor supraordenado para los términos PT enlazados con el mismo. Es una categoría inclusiva que enlaza los términos PT con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.
- *Término HLG (High Level Group Term)*. Descriptor supraordenado de uno o más términos HLT relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.
- *Grupos SOC (System Organ Class)*. Es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos. Los grupos SOC comprenden grupos por etiología, lugar de manifestación y propósito.

Los medicamentos implicados se ordenarán según el sistema de clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) de sustancias farmacéuticas para uso humano. La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada producto o medicamento le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica, que resume sus características.

La relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso se establecerá aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

La gravedad de las RAM se clasificará según los criterios de gravedad de la Unión Europea. Se distinguen sólo dos categorías de reacciones adversas, la "Grave" y la "No grave":

- a) La definición de "Grave" en la U.E. figura en el Real Decreto 2000/1995, pero se ha ampliado últimamente con la siguiente descripción:
 - que cause la muerte del paciente,
 - ponga en peligro la vida,

- produzca una discapacidad/incapacidad persistente o significativa,
- precise de ingreso hospitalario o lo prolongue,
- tenga consecuencias clínicas adversas graves asociadas al uso distinto a lo estipulado en la ficha técnica/Summary of Product Characteristics (SPC), como por ejemplo usar un medicamento a dosis más altas,
- ocasione anomalías o defectos congénitos,
- enfermedad o síndrome médicamente significativos.

b) La RAM “no grave” sería aquella que produce signos y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración y que no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente.

Polifarmacia se considerará cuando el paciente tenga prescritos 5 o más medicamentos simultáneamente durante al menos 240 días al año.

La estimación de los costes provocados por los ingresos hospitalarios así como los derivados de la aparición de las reacciones adversas durante la estancia hospitalaria, se calcularán en base a los datos que el Gobierno de Aragón ha publicado en su página de www.saludinforma.es así como de las tasas de servicios sanitarios publicadas en el BOA fechado 12/02/2010 correspondiente a la Orden de 21 de enero de 2010.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Todas las variables registradas obtenidas de cada RAM serán introducidas en una base de datos en formato Excel.

Se calculará la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa. Las variables cuantitativas serán exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S, prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se calcularán los indicadores de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

Explorada la base de datos, si no hay datos perdidos, ni al parecer erróneos, todas las variables, excepto la edad, tienen valores atípicos y aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov si ninguna variable fuera normal, asumiremos la normalidad en base al teorema central del límite, puesto que el tamaño muestral (N) superará los 30. En todos los test estadísticos utilizados se verificarán las condiciones de aplicación.

En cuanto al análisis bivariado, se calcularán primero las prevalencias relativas con su intervalo de confianza al 95%, entre las diferentes variables categóricas en relación con las variables principales, y segundo, si las pruebas de K-S determinaran normalidad, se realizarán test paramétricos (t de Student) entre las variables principales y las diferentes variables cuantitativas.

Para la relación entre las variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi-cuadrado.

El análisis se realizó mediante el software SPSS v.11 y como nivel de significación se tomará $p < 0,05$.

V. RESULTADOS.

1. DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES.

PACIENTES MONITORIZADOS.

Durante el año que duró la monitorización, fueron objeto de estudio 253 pacientes, de los cuales 120 fueron mujeres (47,43%) y 133 fueron hombres (52,57%). La edad media fue de 73,33 años, con una desviación típica de 15,01. La mediana fue de 78 años con un rango intercuartílico de 68 a 83 años. La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 93 años.

La media correspondiente a los días de duración del ingreso fue de 13,72, con una desviación típica de 12,16 días, oscilando entre 1 día de estancia mínima y 146 días de estancia máxima. Además, en estos pacientes hubo 21 fallecimientos (8,3%) y 10 pacientes reingresaron 2 veces. Los datos generales de los pacientes monitorizados se presentan en detalle en la Tabla 1.

Las 120 mujeres monitorizadas durante el estudio presentaron una edad media de 73,39 años, con una desviación típica de 15,1. La mediana fue de 78 años con un rango intercuartílico de 68,25 a 83 años. La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 92 años. La duración media de su ingreso fue de 13,62 días, con una desviación típica de 14,2 días. La estancia mínima fue de 1 día y la máxima de 146. Hubo 8 fallecimientos (3,16%, de los 253 pacientes) y 2 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

Por otra parte, los 133 hombres incluidos en el estudio presentaron una edad media global de 73,27 años, con una desviación típica de 14,98. La mediana fue de 77 años con un rango intercuartílico de 68 a 83 años. La edad mínima fue de 19 y la máxima de 93 años. La permanencia hospitalaria media de estos pacientes fue de 13,81 días, con una desviación típica de 10,03 días. La estancia mínima fue de 1 día y la máxima de 61 días. Hubo 13 fallecimientos (5,13% de los 253 pacientes) y 8 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

Para establecer la posible relación entre el sexo y la presencia o ausencia de reacciones adversas se realizó la tabla de contingencia sexo (hombre/mujer)/RAM (presencia/ausencia); y tras analizarla mediante Chi-cuadrado se determinaron que ambas variables cualitativas eran independientes $p=0,42$.

La t de Student se realizó para valorar la existencia de diferencia de medias entre las siguientes variables:

- Relación de la edad media de los pacientes con la presencia o ausencia de RAM. Se obtuvo un valor de $p=0,012$, indicando, por tanto, que sí existen diferencias en la presencia o ausencia de RAM por la edad.
- Relación de los días de ingreso con la presencia o ausencia de RAM. Se obtuvo un valor de $p=0,27$, por lo que no hay diferencias en la presencia o ausencia de RAM en relación con el número de días ingresado.
- Relación de la edad con el sexo. Se obtuvo un valor de $p=0,95$. No hay diferencias en la distribución de las edades por sexos.
- Relación de los días de ingreso con el sexo. Se obtuvo un valor de $p=0,9$. No hay diferencias en la distribución de los días de ingreso por el sexo.

PACIENTES QUE NO SUFRIERON REACCIONES ADVERSAS.

De los 253 pacientes estudiados, 199 no sufrieron ninguna RAM durante su estancia hospitalaria. De ellos, 97 fueron mujeres (48,74%) y 102 hombres (51,25%). La edad media fue de 72,1 años, con una desviación típica de 15,87 años. La mediana fue de 76 años con un rango intercuartílico de 67 a 83 años. La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 93 años. La duración media de su ingreso fue de 13,35 días con una desviación típica de 12,81 días. La estancia mínima fue de 1 día y la máxima de 146 días. Hubo 17 fallecidos (6,71% de los 253 pacientes) y 6 pacientes reingresaron en 2 ocasiones. Los datos completos de estos pacientes se recogen en la Tabla 1.

La media de edad de las 97 mujeres que no presentaron RAM fue de 72,25 años, con una desviación típica de 15,37 años. La mediana fue de 76 años y mostraron un rango intercuartílico de 67 a 83 años. La edad mínima fue de 17 años y la máxima de 92 años.

Su estancia media fue de 13,47 días con una desviación típica de 15,54 días. La estancia mínima fue de 1 día y la máxima de 146 días. Además 7 de las pacientes fallecieron y 2 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

En el caso de los hombres, la edad media fue de 71,95 años, con una desviación típica de 16,42 años. La mediana fue de 77 años con un rango intercuartílico de 67 a 83 años. La edad mínima fue de 19 años y la máxima de 93 años. La duración media de su ingreso fue de 13,23 días con una desviación típica de 9,61 días. La estancia mínima fue de 1 día y la máxima de 61 días. Hubo 10 fallecimientos y 4 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

Al realizar la t de Student para analizar la existencia de diferencias de medias entre el sexo y la edad y el sexo y los días de ingreso, se observó que no había diferencias estadísticamente significativas ($p=0,9$ y $p=0,89$ respectivamente).

DATOS DE LOS PACIENTES QUE SUFRIERON REACCIONES ADVERSAS.

Hubo 54 pacientes que sufrieron, al menos, una reacción adversa, y uno de ellos tuvo reacciones en los dos ingresos que sufrió durante el periodo de estudio (Anexo 2). Por lo tanto la incidencia de reacciones adversas en los pacientes hospitalizados es de un 21,34%.

De los 54 pacientes se obtuvieron 75 notificaciones con 133 signos o síntomas en los que 135 medicamentos se consideraron sospechosos.

En la distribución por sexos, sufrieron reacciones adversas 23 mujeres (42,59%) y 31 hombres (57,41%). La edad media fue de 77,87 años con una desviación típica de 10,14 años. La mediana fue de 81 años con un rango intercuartílico de 72,75 a 84 años. La edad mínima fue de 25 años y la máxima de 92 años (Tabla 1).

En una distribución por edades, el 53,7% de los pacientes que presentaron RAM tenían edades comprendidas entre los 75 y los 85 años y el 25,92% tenían edades comprendidas entre los 65 y los 75 años (Figura 1).

En cuanto a la duración de su ingreso, la media fue de 15,09 días con una desviación típica de 9,33 días. La estancia mínima fue de 4 días y la máxima de 51 días. Hubo 4 fallecidos (1,58% de los 253 pacientes) y 4 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

La edad media de las 23 mujeres que sufrieron alguna RAM durante su ingreso fue de 78,22 años con una desviación típica de 13,14 años. La mediana fue de 81 años con un rango intercuartílico entre 78 y 84 años. La edad mínima fue de 25 años y la máxima de 91 años. La duración media de su ingreso fue de 14,22 días con una desviación típica de 6,02 días. La estancia mínima fue de 4 días y la máxima de 30 días. 1 paciente falleció (0,39%) y no hubo ningún reingreso (Tabla 1).

La edad media de los 31 hombres que sufrieron una RAM fue de 77,61 años, con una desviación típica de 7,41. La mediana fue de 78 años con un rango intercuartílico de 72 a 84 años. La edad mínima fue de 61 años y la máxima de 92 años. Permanecieron ingresados una media de 15,74 días, con una desviación típica de 11,23 días. La estancia mínima fue de 5 días y la máxima de 51 días. Hubo 3 fallecidos (1,18% de los 253 pacientes) y 4 pacientes reingresaron 2 veces (Tabla 1).

El análisis estadístico realizado mediante la prueba t de Student para la comparación de medias no mostró diferencias significativas atribuibles al sexo del paciente respecto a la edad de presentación de la reacción adversa ($p=0,84$), a la duración del ingreso ($p=0,52$), al número de fármacos presentados al ingreso ($p=0,43$), al número de fármacos presentados al alta ($p=0,13$) o al incremento en el número de fármacos desde el ingreso hasta el alta ($p=0,18$).

Al realizar el estudio de comparación mediante la t de Student de los días de ingreso entre pacientes que no sufrieron una RAM frente a los que sí la sufrieron, obtuvimos que no había diferencias ($p=0,35$) ni tampoco ajustando por el sexo (mujeres $p=0,71$; hombres $p=0,27$).

Los pacientes que ingresaron por causa de una RAM tenían una estancia media de 10,78 días frente a los 17,25 días de aquellos pacientes que ingresaron por otra causa y sufrieron una RAM durante su estancia. Esta diferencia analizada mediante la t de Student era estadísticamente significativa ($p=0,015$).

El estudio de comparación mediante la t de Student de los días de ingreso entre los pacientes que ingresaron por una RAM frente al conjunto de pacientes que tuvieron una RAM (como causa de ingreso o durante el mismo), obtuvimos que no había diferencias estadísticamente significativas ($p=0,06$).

Al hacer la comparación de medias mediante t de Student entre los días de ingreso de los pacientes que ingresan por cualquier causa y sufren una RAM y los que no han sufrido una RAM durante su ingreso, obtiene una $p=0,08$.

Los datos antropométricos de pacientes con RAM recogidos en este estudio fueron peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Su interés radica en que las fórmulas para la obtención del filtrado glomerular precisan del peso o talla para su cálculo y por tanto para la prescripción de la dosis adecuada a la función renal de cada paciente, de tal forma estos parámetros pueden constituir un factor determinante en la aparición de una RAM. Sin embargo, en 20 pacientes no estaban registrados ni el peso ni la talla y en 3 pacientes se incluía el peso pero no la talla. Sólo 31 pacientes fueron pesados y medidos (57,4%).

El peso medio de los 34 pacientes pesados fue de 71,41 Kg y la talla media de los 31 pacientes tallados fue de 162,71 cm. Solamente fue posible calcular el IMC en 31 pacientes, obteniéndose como media 27,14. 8 presentaban un IMC menor a 25 y 23 pacientes presentaban un IMC igual o superior a 25. De ellos 6 presentaban un IMC superior a 30 (3 mujeres y 3 hombres). Y de éstos, 3 tenían un IMC superior a 35 (2 hombres y 1 mujer). En la Tabla 2 se recogen de forma detallada estos parámetros antropométricos y se incluye la distribución por sexos.

MOTIVO DE INGRESO DE LOS PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS.

En la Tabla 3 se expone la lista de los motivos de ingreso según constan en los informes del Servicio de Urgencias.

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

		PACIENTES TOTALES (N=253)	PACIENTES SIN RAM (N=199)	PACIENTES CON RAM (N=54)	MUJERES TOTALES (N=120)	HOMBRES TOTALES (N=133)	MUJERES SIN RAM (N=97)	HOMBRES SIN RAM (N=102)	MUJERES CON RAM (N=23)	HOMBRES CON RAM (N=31)
EDAD (años)	Media	73,33	72,1	77,87	73,39	73,27	72,25	71,95	78,22	77,61
	Mediana	78	76	81	78	77	76	77	81	78
	Desviación típica	15,01	15,87	10,14	15,1	14,98	15,37	16,42	13,14	7,41
	Min./Max.	17/93	17/93	25/92	17/92	19/93	17/92	19/93	25/91	61/92
	Percentiles 25/50/75	68/78/83	67/76/83	72,75/81/84	68,25/78/83	68/77/83	67/76/83	67/77/83	78/81/84	72/78/84
DURACIÓN DEL INGRESO (días)	Media	13,72	13,35	15,09	13,62	13,81	13,47	13,23	14,22	15,74
	Mediana	12	11	14	12	11	11	11	14	12
	Desviación típica	12,16	12,81	9,33	14,2	10,03	15,54	9,61	6,02	11,23
	Min./Max.	1/146	1/146	4/51	1/146	1/61	1/146	1/61	4/30	5/51
	Percentiles 25/50/75	7/12/17	7/11/16	8/14/18,25	7/12/15	7/11/17	7/11/14,5	7/11/17	12/14/18	8/12/21
FALLECIMIENTOS		21	17	4	8	13	7	10	1	3
REINGRESOS		10	6	4	2	8	2	4	0	4

Tabla 1. Datos generales de los pacientes monitorizados durante el estudio.

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS PACIENTES CON RAM

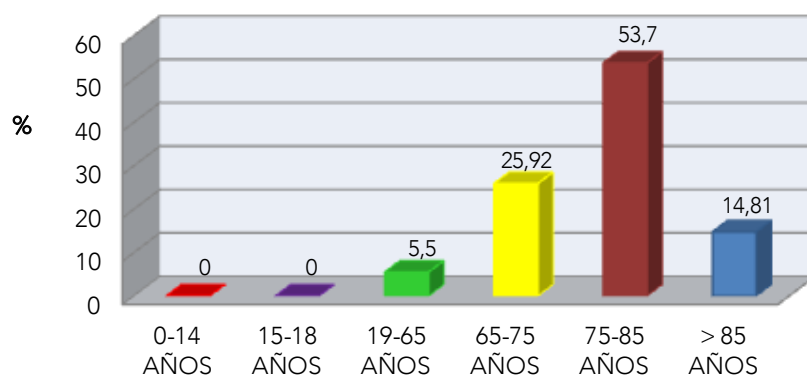


Figura 1. Distribución por edades de los pacientes con RAM.

		PACIENTES TOTALES	MUJERES	HOMBRES
PESO (Kg)	Media	71,41	70,25	72,05
	Mediana	70	70	69
	Percentiles 25/50/75	64/70/73,25	64/70/72,75	64/69/74
	Desviación típica	11,87	11,05	12,5
	Min./Max.	55/110	55/98	62/110
TALLA (cm)	Media	162,71	156,58	166,58
	Mediana	163	157,5	168
	Percentiles 25/50/75	156/163/169	152/157,5/162,75	162/168/172
	Desviación típica	7,96	6,17	6,45
	Min./Max.	145/175	145/163	150/175
IMC	Media	27,14	28,6	26,22
	Mediana	26,16	27,19	24,72
	Percentiles 25/50/75	24,09/26,16/29	26,2/27,19/30,45	23,93/24,72/26,56
	Desviación típica	4,04	3,8	4,01
	Min./Max.	22/37	24/37	22/36

Tabla 2. Datos antropométricos de los pacientes que sufrieron RAM durante su estancia hospitalaria.

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

MOTIVO DE INGRESO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Disnea	13	24,07	24,07
Dolor abdominal	6	11,11	35,19
Insuficiencia cardíaca congestiva	5	9,26	44,44
Pérdida de consciencia	3	5,56	50
Accidente cerebrovascular	2	3,7	53,7
Agitación	2	3,7	57,41
Cefalea	2	3,7	61,11
Deterioro general físico	2	3,7	64,81
Dolor torácico	2	3,7	68,52
Fiebre	2	3,7	72,22
Intoxicación por digoxina	2	3,7	75,93
Neumonía	2	3,7	79,63
Anemia	1	1,85	81,48
Angina inestable	1	1,85	83,33
Disfagia	1	1,85	85,19
Epigastralgia	1	1,85	87,04
Hematoma y hematuria	1	1,85	88,89
Ictericia	1	1,85	90,74
Infección del tracto urinario	1	1,85	92,59
Intoxicación por benzodiazepinas	1	1,85	94,44
Síndrome constitucional por oclusión intestinal	1	1,85	96,30
Tromboembolismo pulmonar	1	1,85	98,15
Vértigo	1	1,85	100,00
Total	54	100	-

Tabla 3. Motivo de ingreso de los 54 pacientes con RAM.

NÚMERO DE FÁRMACOS AL INGRESO/ALTA DE LOS PACIENTES QUE SUFRIERON REACCIONES ADVERSAS.

Los pacientes que sufrieron RAM presentaron una media de medicamentos al ingreso de 5,85 con una desviación típica de 3,11. La mediana fue de 5, con un rango intercuartílico entre 4 y 7,25. El número mínimo de fármacos fue de 0 y el máximo de 17.

La media de medicamentos al alta fue de 6,10 con una desviación típica de 2,68. La mediana fue de 6, con un rango intercuartílico entre 4 y 8. El número mínimo de fármacos fue de 1 y el máximo de 12. En estos cálculos no han sido incluidos los tratamientos que se iban a ser suspendidos en menos de una semana tras el alta, como por ejemplo finalizar antibióticos iniciados en el hospital o corticoterapia descendente en cuadros de EPOC.

- N° de pacientes con menos de 5 medicamentos al ingreso: 15/54.
- N° de pacientes con 5 o más medicamentos al ingreso: 39/54.
- N° de pacientes con 10 o más medicamentos al ingreso: 6/54.
- N° de pacientes con menos de 5 medicamentos prescritos al alta: 15/50.
- N° de pacientes con 5 o más medicamentos prescritos al alta: 35/50.
- N° de pacientes con 10 o más medicamentos prescritos al alta: 3/50.
- 22 pacientes fueron dados de alta con un número mayor de medicaciones que las que tenían al ingreso.
- 17 pacientes fueron dados de alta con un número menor de medicaciones que las que tenían al ingreso.
- 11 pacientes fueron dados de alta con el mismo número de medicaciones que las que tenían al ingreso.
- 4 pacientes fallecieron durante el ingreso.

Al analizar mediante la t de Student el número de medicamentos al ingreso frente al número de medicamentos al alta no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,66$).

Los pacientes que no tenían polifarmacia al ingreso tenían una media de 2,47 medicamentos y al darles el alta 3,28. Los pacientes con polifarmacia al ingreso tenían una media de 7,15 medicamentos y 7,19 al alta. Ambos incrementos no fueron estadísticamente significativos al analizarlos mediante la t de Student ($p=0,15$ y $p=0,94$ respectivamente).

Al realizar las tablas de contingencias sexo/polifarmacia al ingreso y sexo/polifarmacia al alta y analizarlas mediante Chi-cuadrado se determinaron que ambas variables cualitativas eran también independientes $p=0,7$ y $p=0,58$.

Se realizó la t de Student para analizar la diferencia entre las medias de las siguientes variables:

- Relación entre la polifarmacia al ingreso por la edad. Se obtuvo un valor de $p=0,24$. No hay diferencias en la polifarmacia en su distribución por la edad.
- Relación entre la polifarmacia al ingreso por los días de ingreso. Se obtuvo un valor de $p=0,99$. No hay diferencias en la polifarmacia por los días de ingreso.
- Relación entre la polifarmacia al alta por la edad. Se obtuvo un valor de $p=0,046$. Sí hay diferencias en la polifarmacia por la edad.
- Relación entre la polifarmacia al alta por los días de ingreso. Se obtuvo un valor de $p=0,24$. No hay diferencias en la polifarmacia al alta por los días de ingreso.

LISTADO DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES QUE SUFRIERON REACCIONES ADVERSAS.

En la Tabla 4 se expone el listado de antecedentes personales de los pacientes que sufrieron reacciones adversas, si bien no se ha incluido la artrosis como antecedente médico ni las intervenciones quirúrgicas de catarata y apéndice.

	PATOLOGÍA	INDIVIDUOS
Patología cardiovascular	Hipertensión arterial	37
	Fibrilación auricular	17
	Insuficiencia cardíaca congestiva	14
	Cardiopatía isquémica	13
	Accidentes cerebro-vasculares	9
	Valvulopatías	9
	Miocardopatías	6
	Tromboembolismo pulmonar	5
	By-pass	4
	Marcapasos	3
	Hipertensión pulmonar	1
	Isquemia de extremidades inferiores	1
	Taquicardia paroxística supraventricular	1
Patología pulmonar	EPOC	12
	Asma	2
Patología gastrointestinal	Hernia de hiato	6
	Hemorragia digestiva alta	4
	Enfermedad inflamatoria intestinal	3
	Litiasis biliar	3
	Úlcus	3
	Divertículos	2
	Pancreatitis crónica	1
Patología nefro-urológica	Insuficiencia renal	8
	Incontinencia urinaria	7
	Poliquistosis renal	3
	Hipertrofia benigna de próstata	2
	Litiasis renal	2
	Diálisis renal	1

	PATOLOGÍA	INDIVIDUOS
Intervenciones quirúrgicas previas	Histerectomía	7
	Colecistectomía	6
	Resección parcial de estómago	3
	Nefrectomía	2
	Esplenectomía	1
	RTU de próstata	1
Patología neoplásica previa	Epitelioma	1
	Mama	1
	Neo de colon	1
Patología endocrina	DMNID	11
	DMID	6
	Patología tiroidea	5
	Adenoma hipofisario	1
Patología neuropsiquiátrica	Depresión	4
	Demencia	3
	Ansiedad	2
	Trastorno bipolar	1
Enfermedades infecciosas previas	Fiebre tifoidea	2
	Tuberculosis	2
	Brucelosis	1
Patología dermatológica	Pénfigo	1
Patología ocular	Glaucoma	5
Otros	Dislipemia	17
	Osteoporosis	11
	Exfumadores	5
	Fumadores	5
	Hiperuricemia	3
	Anemia crónica	2

Tabla 4. Tabla de antecedentes personales de los pacientes. RTU: Resección transureteral.

2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

2.1. CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS ÓRGANOS AFECTADOS.

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas afectaron a una gran variedad de órganos y sistemas (Tabla 5). Las más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales (29,32%), seguidas de trastornos del metabolismo y de la nutrición (19,55%) y trastornos vasculares (11,28%).

2.2. CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS HIGH LEVEL TERM EN FEDRA.

Al establecer una clasificación según los High Level Term (HLT) de FEDRA los más abundantes fueron sintomatología asociada a náuseas y vómitos (12,8%), desequilibrio iónico del potasio (8,3%) y diarrea excluyendo la infecciosa (6,8%). Los HLT recogidos en todas las notificaciones se detallan en la Tabla 6.

2.3. CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS PREFERRED TERM EN FEDRA.

Los Preferred Term (PT) más frecuentes fueron los vómitos (8,3%), la diarrea (6,8%) y la hiperpotasemia (6%). Los PT recogidos en todas las notificaciones se detallan en la Tabla 7.

De las 133 reacciones adversas, 59 fueron en mujeres y 74 en hombres.

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Exploraciones complementarias	1	0,8	0,8
Infecciones e infestaciones	3	2,3	3,0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	4	3,0	6,0
Trastornos cardíacos	6	4,5	10,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4	3,0	13,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	1,5	15,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	26	19,5	34,6
Trastornos del oído y del laberinto	1	0,8	35,3
Trastornos del sistema nervioso	11	8,3	43,6
Trastornos endocrinos	3	2,3	45,9
Trastornos gastrointestinales	39	29,3	75,2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	9	6,8	82,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	0,8	82,7
Trastornos psiquiátricos	1	0,8	83,5
Trastornos renales y urinarios	5	3,8	87,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	1,5	88,7
Trastornos vasculares	15	11,3	100,0
<i>Total</i>	133	100	-

Tabla 5. Clasificación de las RAM según los órganos afectados.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Alteraciones de las heces	1	0,8	0,8
Alteraciones del nivel de consciencia	4	3,0	3,8
Anemia	1	0,8	4,5
Anormalidades de la orina	2	1,5	6,0
Anormalidades de la respiración	1	0,8	6,8
Arritmias ventriculares y parada cardíaca	1	0,8	7,5
Coagulopatías	1	0,8	8,3
Desequilibrio del metabolismo del sodio	3	2,3	10,5
Desequilibrio iónico del potasio	11	8,3	18,8
Deterioro mental (excl demencia y pérdida de memoria)	1	0,8	19,5
Diarrea (excl infecciosa)	9	6,8	26,3
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	4	3,0	29,3
Edema	1	0,8	30,1
Electrocardiografía	1	0,8	30,8
Embolismo y trombosis periféricos	1	0,8	31,6
Enfermedades que cursan con hiperglucemia	5	3,8	35,3
Envenenamiento y toxicidad	2	1,5	36,8
Eritemas	2	1,5	38,3
Estenosis y obstrucción gastrointestinales	3	2,3	40,6
Flebitis	7	5,3	45,9
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	1	0,8	46,6
Hemorragia	2	1,5	48,1
Infecciones por hongos	3	2,3	50,4
Insuficiencia y deterioro renales	1	0,8	51,1
Lesiones traumáticas de localización inespecífica	1	0,8	51,9
Prurito	1	0,8	52,6

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Reacciones en la zona de inyección	4	3,0	55,6
Signos y síntomas neurológicos	6	4,5	60,2
Síntomas de ansiedad	1	0,8	60,9
Síntomas vesicales y uretrales	1	0,8	61,7
Síntomas y signos del oído interno	1	0,8	62,4
Síntomas y signos dispépticos	1	0,8	63,2
Síntomas y signos relacionados con los músculos	1	0,8	63,9
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	17	12,8	76,7
Sobredosis	1	0,8	77,4
Trastornos asténicos	2	1,5	78,9
Trastornos cardíacos de conducción	1	0,8	79,7
Trastornos de hiperfunción tiroidea	2	1,5	81,2
Trastornos de la frecuencia y del ritmo	4	3,0	84,2
Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	1	0,8	85,0
Trastornos del apetito	5	3,8	88,7
Trastornos febriles	2	1,5	90,2
Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad	2	1,5	91,7
Trastornos hiperparatiroideos	1	0,8	92,5
Trastornos hipertensivos vasculares	1	0,8	93,2
Trastornos hipoglucémicos	1	0,8	94,0
Trastornos pulmonares parenquimatosos	1	0,8	94,7
Trastornos renales	1	0,8	95,5
Trastornos vasculares hipotensivos	4	3,0	98,5
Úlceras y perforación gástricas	1	0,8	99,2
Volumen total de líquidos disminuido	1	0,8	100,0
Total	133	100	-

Tabla 6. Clasificación de las RAM según los High Level Terms (HLT) de FEDRA.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Anemia	1	0,8	0,8
Ansiedad	1	0,8	1,5
Apetito disminuido	5	3,8	5,3
Arcadas	4	3,0	8,3
Astenia	1	0,8	9,0
Bloqueo AV de primer grado	1	0,8	9,8
Bradiarritmia	1	0,8	10,5
Bradicardia	2	1,5	12,0
Caída	1	0,8	12,8
Coagulopatía	1	0,8	13,5
Deshidratación	1	0,8	14,3
Diabetes insípida nefrogénica	1	0,8	15,0
Diarrea	9	6,8	21,8
Dispepsia	1	0,8	22,6
Dolor abdominal	3	2,3	24,8
Dolor en la zona superior del abdomen	1	0,8	25,6
Edema periférico	1	0,8	26,3
Enfermedad pulmonar intersticial	1	0,8	27,1
Erupción eritematosa	2	1,5	28,6
Espasmos musculares	1	0,8	29,3
Estreñimiento	1	0,8	30,1
Fecaloma	1	0,8	30,8
Flebitis	7	5,3	36,1
Hematoma	2	1,5	37,6
Hematuria	2	1,5	39,1
Hemorragia gastrointestinal alta	1	0,8	39,8
Hiperglucemia	5	3,8	43,6
Hiperhidrosis	1	0,8	44,4
Hiperparatiroidismo	1	0,8	45,1

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Hiperpotasemia	8	6,0	51,1
Hipertensión	1	0,8	51,9
Hipertiroidismo	2	1,5	53,4
Hipocaliemia	3	2,3	55,6
Hipoglucemia	1	0,8	56,4
Hiponatremia	3	2,3	58,6
Hipotensión	4	3,0	61,7
Íleo mecánico	3	2,3	63,9
Infección por hongos	3	2,3	66,2
Insuficiencia renal aguda	1	0,8	66,9
Intervalo QT del ECG prolongado	1	0,8	67,7
Malestar general	1	0,8	68,4
Mareo	4	3,0	71,4
Náuseas	2	1,5	72,9
Nivel de consciencia disminuido	2	1,5	74,4
Parestesias en la zona de inyección	1	0,8	75,2
Pirexia	2	1,5	76,7
Presíncope	2	1,5	78,2
Prurito	1	0,8	78,9
Prurito en la zona de inyección	1	0,8	79,7
Reacción en la zona de inyección	2	1,5	81,2
Retención urinaria	1	0,8	82,0
Síncope	1	0,8	82,7
Sobredosis accidental	1	0,8	83,5
Somnolencia	1	0,8	84,2
Taquicardia	1	0,8	85,0
Taquicardia ventricular	1	0,8	85,7
Taquipnea	1	0,8	86,5
Toxicidad por el tratamiento	2	1,5	88,0

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Trastorno cognoscitivo	1	0,8	88,7
Tromboflebitis superficial	1	0,8	89,5
Úlcera gástrica con hemorragia	1	0,8	90,2
Vaciamiento gástrico alterado	1	0,8	91,0
Vértigo	1	0,8	91,7
Vómitos	11	8,3	100,0
<i>Total</i>	133	100	-

Tabla 7. Clasificación según los Preferred Term (PT) de FEDRA. ECG: Electrocardiograma.

2.4. GRUPOS TERAPÉUTICOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS.

En las 75 notificaciones constaban 140 especialidades farmacéuticas implicando a 150 principios activos. De las 140 especialidades se consideraron 135 medicamentos sospechosos y 5 no sospechosos.

De los 135 medicamentos sospechosos, 16 medicamentos generaron las reacciones adversas por una interacción medicamentosa.

En la Tabla 8 aparecen los medicamentos notificados con su frecuencia de aparición y el grupo terapéutico al que pertenecen. De todos ellos, los fármacos pertenecientes al grupo terapéutico C (aparato cardiovascular) fueron los que registraron un mayor número de notificaciones, seguidos por los pertenecientes al grupo terapéutico J (terapia antiinfecciosa, uso sistémico, subgrupo J01 antibacterianos) y al grupo N (sistema nervioso).

No consta ningún fármaco en las notificaciones registradas pertenecientes a los grupos terapéuticos D (terapia dermatológica), G (terapia genitourinaria incluyendo hormonas sexuales), L (terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores), P (antiparasitarios, insecticidas y repelentes) y S (órganos de los sentidos).

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº MEDICAMENTOS NOTIFICADOS	PRINCIPIO ACTIVO	Nº DE NOTIFIC.	SOSPECHOSO
A-Aparato digestivo y metabolismo	4	Pantoprazol	2	Sí
		Boi-K	1	Sí
		Glibenclamida	1	Sí
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	12	Acenocumarol	3	2 Sí y 1 No
		Enoxaparina	3	Sí
		Ac acetilsalicílico	2	Sí
		Clopidogrel	2	Sí
		Bicarbonato sódico	1	Sí
		Heparina sódica	1	Sí
C-Aparato cardiovascular	60	Furosemida	18	Sí
		Digoxina	10	Sí
		Enalapril	8	Sí
		Espironolactona	5	Sí
		Amiodarona	3	Sí
		Torasemida	3	Sí
		Carvedilol	2	1 Sí y 1 No
		Losartán	2	Sí
		Nifedipino	2	Sí
		Amilorida + HCTZ	1+1	Sí
		Bisoprolol	1	Sí
		Candesartán	1	Sí
		Clortalidona	1	Sí
		Mononitrato de isosorbida	1	No
Ramipril	1	Sí		
D-Terapia dermatológica	0	-	-	-
G-Terapia genitourinaria	0	-	-	-
H-Hormonas hipotalámicas e hipofisarias	12	Metilprednisolona	7	Sí
		Prednisona	3	Sí
		Dexametasona	1	Sí

		Levotiroxina	1	Sí
J-Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	25	Ciprofloxacino	5	Sí
		Levofloxacino	5	Sí
		Amoxicilina-clav.	4	Sí
		Ceftriaxona	2	Sí
		Piperacilina-tazobactán	2	Sí
		Aciclovir	1	No
		Azitromicina	1	Sí
		Claritromicina	1	Sí
		Clindamicina	1	Sí
		Cloxacilina	1	Sí
		Eritromicina	1	Sí
		Imipenem	1	Sí
L-Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	0	-	-	-
M-Aparato locomotor	3	Alopurinol	2	Sí
		Piroxicam	1	Sí
N-Sistema nervioso	20	Tramadol	3	Sí
		Fentanilo	2	Sí
		Haloperidol	2	Sí
		Litio	2	Sí
		Metamizol	1	Sí
		Benzodiacepina NC	1	Sí
		Betahistina	1	Sí
		Clomipramina	1	Sí
		Clorazepato dipotásico	1	Sí
		Fluoxetina	1	Sí
		Hidrobromuro de galantamina	1	No
		Morfina	1	Sí
		Paracetamol	1	Sí

		Sulpiride	1	Sí
		Trazodona	1	Sí
P-Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	-	-	-
R-Aparato respiratorio	3	Salbutamol	2	Sí
		Cloperastina	1	Sí
S-Órganos de los sentidos	0	-	-	-
V-Varios	1	Poliestireno sulfonato cálcico	1	Sí

Tabla 8. Grupos terapéuticos y principios activos notificados.

2.5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MEDICAMENTOS NOTIFICADOS COMO SOSPECHOSOS.

Las indicaciones terapéuticas más frecuentes de los medicamentos notificados como sospechosos de la generación de reacciones adversas fueron hipertensión arterial (24,63%) seguida de neumonía (9,77%), insuficiencia cardíaca (9,77%), fibrilación auricular (8,96%) y EPOC (8,21%). Las indicaciones terapéuticas completas se recogen más detalladamente en la Tabla 9.

PATOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Hipertensión	33	24,63	24,63
Insuficiencia cardíaca	13	9,7	34,33
Neumonía	13	9,7	44,03
Fibrilación auricular	12	8,96	52,99
EPOC	11	8,21	61,19
Neuralgia	6	4,48	65,67
Accidente isquémico transitorio	3	2,24	67,91
Dolor de espalda	3	2,24	70,15

PATOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Infarto de miocardio	3	2,24	72,39
Infección urinaria	3	2,24	74,63
Trastorno bipolar	3	2,24	76,87
Trombosis pulmonar	3	2,24	79,1
Fiebre	2	1,49	80,6
Hiperpotasemia	2	1,49	82,09
Hiperuricemia	2	1,49	83,58
Infección de vías respiratorias altas	2	1,49	85,07
Mareo cinético	2	1,49	86,57
Pancreatitis	2	1,49	88,06
Profilaxis úlcera gástrica	2	1,49	89,55
Agitación psicomotriz	1	0,75	90,3
Arteritis de arteria temporal	1	0,75	91,04
Coledocolitiasis	1	0,75	91,79
Depresión	1	0,75	92,54
Diabetes mellitus	1	0,75	93,28
Dolor	1	0,75	94,03
Edema cerebral	1	0,75	94,78
Erupción cutánea	1	0,75	95,52
Hiperbilirrubinemia	1	0,75	96,27
Hipersensibilidad/urticaria	1	0,75	97,01
Hipotiroidismo	1	0,75	97,76
Íleo mecánico	1	0,75	98,51
Osteoartritis	1	0,75	99,25
Profilaxis trombosis	1	0,75	100,00
<i>Total</i>	134	100	-

Tabla 9. Indicaciones terapéuticas de los medicamentos notificados como sospechosos.

2.6. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS NOTIFICADOS COMO SOSPECHOSOS.

Los medicamentos notificados como sospechosos fueron administrados en su mayoría por vía oral (58,52%) e intravenosa (31,85%). Sin embargo, también se observaron reacciones adversas en medicamentos que habían sido administrados por vía intramuscular (2,96%), subcutánea (2,96%), respiratoria (1,48%) y transdérmica (1,48%) (Figura 2).

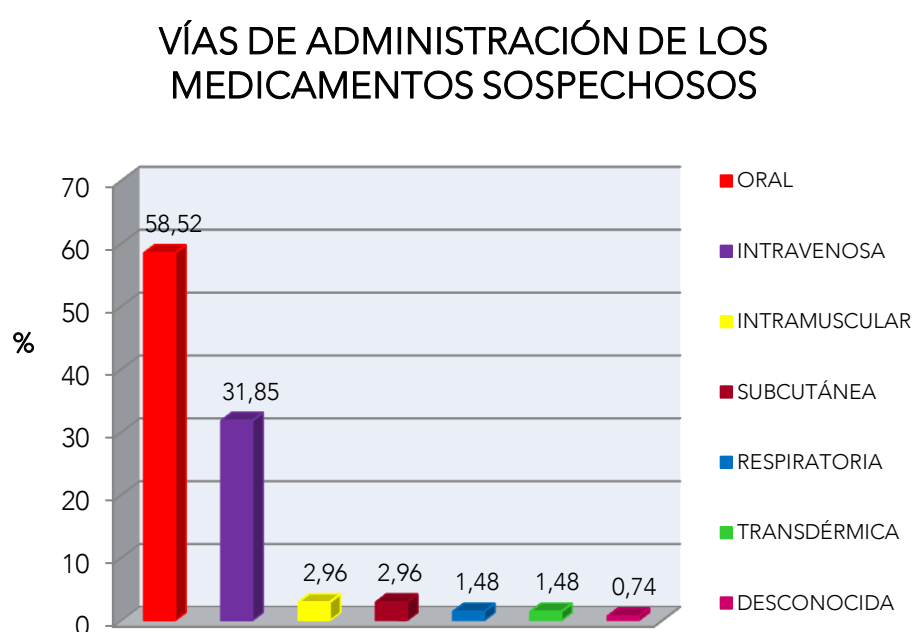


Figura 2. Vías de administración de los medicamentos sospechosos.

2.7. GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Según los criterios establecidos por la Unión Europea, 108 de las reacciones adversas notificadas fueron consideradas como graves (81,2%) y 25 fueron consideradas como no graves (18,8%).

Respecto a las 75 notificaciones registradas, 55 fueron consideradas como graves (73,33%) y 20 fueron consideradas no graves (26,67%). Dentro de los criterios clasificatorios de las

notificaciones para ser consideradas como graves se encontró que 29 eran medicamento significativas (38,67%), 19 precisaron ingreso hospitalario (25,33%), 4 de ellas prologaron la hospitalización (5,33%), 1 supuso una discapacidad o incapacidad persistente o significativa (1,33%), 1 ponía en peligro la vida (1,33%) y 1 fue mortal (1,33%) (Figura 3).

GRAVEDAD DE LAS NOTIFICACIONES

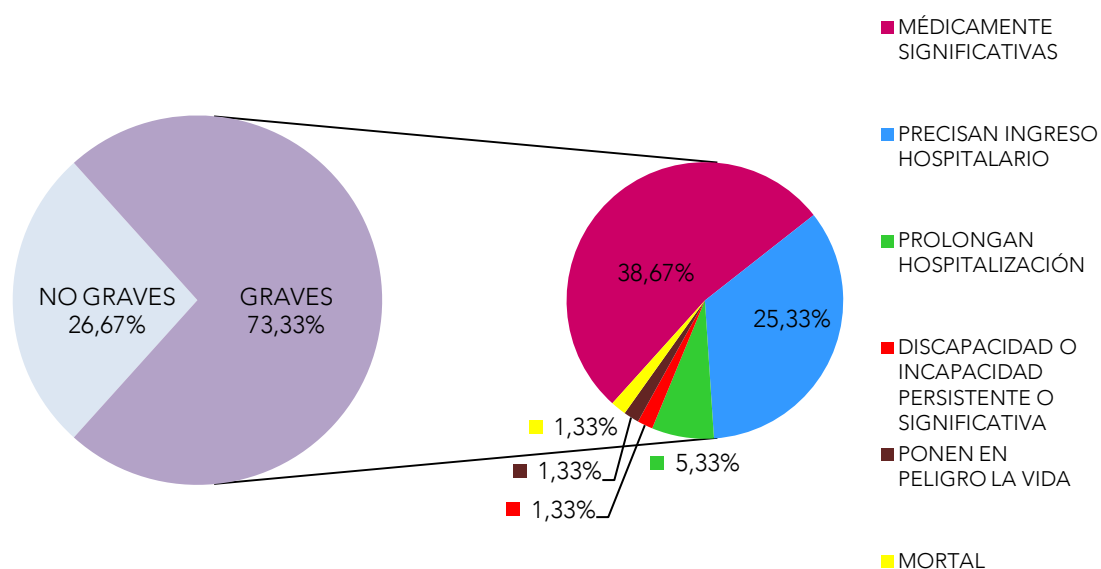


Figura 3. Gravedad de las notificaciones.

2.8. DESCRIPCIÓN DE LAS NOTIFICACIONES POR NIVELES DE GRAVEDAD.

PRECISA INGRESO (19 notificaciones, 18 pacientes).

- Paciente 4. Fecaloma, íleo y deterioro cognitivo secundario a durosic® y tramadol. 7 días de ingreso.
- Paciente 7. Hiperpotasemia de 8,3 mEq/L secundaria a aldactone® y renitec®. 14 días de ingreso.

- Paciente 10. Vértigos más severos con caídas por serc® y dogmatil®. 7 días de ingreso.
- Paciente 13. INR aumentado con hematoma y anemia secundaria a sintrom®. 7 días de ingreso.
- Paciente 15. Hiperpotasemia de 6,59 mEq/L por cozaar® y por disminución de la dosis de dilutol®. 14 días de ingreso. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.
- Paciente 17. Fiebre, escalofríos y vómitos por plavix®. 9 días de ingreso.
- Paciente 19. Bradicardia secundaria a digoxina, que originó un síncope mientras conducía sufriendo un accidente de tráfico. 14 días de ingreso. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.
- Paciente 27. Hiperpotasemia que dio lugar a una bradiarritmia con QRS ancho y síncope con hemorragia subaracnoidea. Preciso de marcapasos externo e ingreso en UVI. 7 días de ingreso.
- Paciente 28. Náuseas, vómitos y malestar general secundario a digoxina. 10 días de ingreso. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.
- Paciente 29. Sospecha de intoxicación con benzodiacepinas. 5 días de ingreso.
- Paciente 31. Disminución del nivel de consciencia, vómitos, íleo, retención gástrica y urinaria secundarios a adolonta®, cloruro mórfico, tranxilium®, haloperidol y deprax®. 14 días de ingreso.
- Paciente 34. Intoxicación por digoxina. 6 días de ingreso.
- Paciente 36. Dolor abdominal por retención fecal secundaria a durogesic® e hiponatremia secundaria a hicrotona® y seguril®. 7 días de ingreso.
- Paciente 37. Hiperpotasemia de 8,37 mEq/L secundaria a seguril®, aldactone®, acovil® y zyloric®. 15 días de ingreso. Además presentó hipopotasemia posterior que le prolongó la estancia. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.

- Paciente 40. Íleo secundario a plenur® y anafranil®. 30 días de ingreso.
- Paciente 41. Hemorragia digestiva alta por una úlcera secundaria a polaramine®, nolotil®, feldene® y dacortín®. Preciso de 3 concentrados de hematies. Hubo dos condicionantes, la toma de sintrom® e insuficiencia renal crónica. 7 días de ingreso.
- Paciente 45. Vértigo secundario a la toma de tramadol. 9 días de ingreso.
- Paciente 50. Hipotensión, mareo y presíncope secundarios a renitec®, dilutol® y emconcor®. 12 días de ingreso. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.

De estos 18 pacientes, el reparto por sexos fue al 50%. La edad media de este subgrupo fue de 75,83 años, 78 para los hombres y 73,67 para las mujeres.

En cuanto a los días ingresados, la media fue de 10,78 días (9,44 días en los hombres y 12,11 días en las mujeres), la mediana fue de 9 días (Q_1 7; Q_3 14) y la desviación típica 5,84 días. La estancia mínima fue de 5 días y la máxima de 30. Al comparar las medias entre los días que estuvieron ingresados los pacientes que ingresaron por una RAM, frente a los días que estuvieron ingresados los pacientes que sufrieron una RAM durante su ingreso, se apreció una diferencia estadísticamente significativa al obtener un valor de $p=0,005$.

Los órganos más frecuentemente afectados en los pacientes que ingresaron por una RAM fueron: los trastornos gastrointestinales, trastornos del metabolismo y de la nutrición y los trastornos del sistema nervioso. Si son clasificados por los PT, los síntomas más frecuentes de ingreso por una RAM fueron las náuseas y vómitos, seguidos de hiperpotasemias, síncope e íleo.

Los medicamentos implicados, en orden de frecuencia, en la génesis de una RAM que motiva ingreso fueron (Tabla 10):

- Clasificados por grupo terapéutico. Aparato cardiovascular (16), sistema nervioso (15), sangre y órganos hematopoyéticos (3), aparato locomotor (2), aparato digestivo y metabolismo (1) y hormonas hipotalámicas e hipofisarias (1).
- Clasificados por principio activo. Digoxina (3), espironolactona (3), tramadol (3), acenocumarol (2), furosemida (2), enalapril (2), fentanilo (2); el resto, con una sola

aparición de cada uno, fueron boi-K, clopidogrel, torasemida, losartán, nifedipino, clortalidona, ramipril, bisoprolol, prednisona, alopurinol, piroxicam, metamizol, morfina, litio, haloperidol, sulpiride, clorazepato dipotásico, benzodiacepina NC, clomipramina, trazodona y betahistina.

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº MEDICAMENTOS NOTIFICADOS	PRINCIPIO ACTIVO	Nº DE NOTIFIC.	SOSPECHOSO
A-Aparato digestivo y metabolismo	1	Boi-K	1	Sí
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	3	Acenocumarol	2	Sí
		Clopidogrel	1	Sí
C-Aparato cardiovascular	16	Digoxina	3	Sí
		Espironolactona	3	Sí
		Enalapril	2	Sí
		Furosemida	2	Sí
		Bisoprolol	1	Sí
		Clortalidona	1	Sí
		Losartán	1	Sí
		Nifedipino	1	Sí
		Ramipril	1	Sí
		Torasemida	1	Sí
D-Terapia dermatológica	0	-	-	-
G-Terapia genitourinaria	0	-	-	-
H-Hormonas hipotalámicas e hipofisarias	1	Prednisona	1	Sí
J-Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	0	-	-	-
L-Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	0	-	-	-
M-Aparato locomotor	2	Alopurinol	1	Sí
		Piroxicam	1	Sí

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº MEDICAMENTOS NOTIFICADOS	PRINCIPIO ACTIVO	Nº DE NOTIFIC.	SOSPECHOSO
N-Sistema nervioso	15	Tramadol	3	Sí
		Fentanilo	2	Sí
		Benzodiacepina NC	1	Sí
		Betahistina	1	Sí
		Clomipramina	1	Sí
		Clorazepato dipotásico	1	Sí
		Haloperidol	1	Sí
		Litio	1	Sí
		Metamizol	1	Sí
		Morfina	1	Sí
		Sulpiride	1	Sí
		Trazodona	1	Sí
P-Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	-	-	-
R-Aparato respiratorio	0	-	-	-
S-Órganos de los sentidos	0	-	-	-
V-Varios	0	-	-	-

Tabla 10. Clasificación por grupo terapéutico de los medicamentos notificados como sospechosos de haber generado una RAM que causó ingreso.

PROLONGA HOSPITALIZACIÓN (4 notificaciones, 4 pacientes).

- Paciente 18. Hipotensión secundaria a seguril® y renitec®. Prolongó 1 día la hospitalización.
- Paciente 35. Hematuria por clexane® y adiro®. Prolongó 3 días la hospitalización.
- Paciente 37. Hipopotasemia de 2,65 mEq/L secundaria a resín-calcio, bicarbonato y seguril®. Ingresó por hiperpotasemia. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa. Prolongó 2 días la hospitalización.
- Paciente 49. Diarrea secundaria a augmentine® y tienam®. Prolongó 1 día la hospitalización.

PONE EN PELIGRO LA VIDA DEL PACIENTE (1 notificación, 1 paciente).

- Paciente 43. QT alargado, taquicardia ventricular, vómito, hiporexia, dolor abdominal e intoxicación digitalica por amiodarona y digoxina. Ingresado 31 días. Como condicionante presentaba insuficiencia renal crónica previa.

DISCAPACIDAD/INCAPACIDAD PERSISTENTE O SIGNIFICATIVA (1 notificación, 1 paciente).

- Paciente 43. Patrón intersticial pulmonar por amiodarona.

REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA MORTAL (1 notificación, 1 paciente).

- Paciente 48. Éxito por hemorragia digestiva alta secundaria a ácido acetilsalicílico (AAS), clexane® y plavix® prescritos por un accidente isquémico transitorio (AIT).

2.9. TIPO DE TRATAMIENTOS REQUERIDOS POR LAS REACCIONES.

Los tratamientos precisados para las 133 reacciones adversas registradas se indican en la Figura 4. En su mayoría requirieron tratamientos farmacológicos (64 reacciones) o higiénico-dietéticos (30). Se realizó también la retirada del medicamento sospechoso en 17 casos y en 3 de ellos, donde la retirada no fue posible, se disminuyó la dosis.

Debido a la importancia de algunas de las medidas terapéuticas llevadas a cabo, describimos con detalle las más destacadas en los siguientes apartados:

TERAPIA INVASIVA NO QUIRÚRGICA (9).

- Paciente 27. Hiperpotasemia que dio lugar a una bradiarritmia con QRS ancho y síncope con hemorragia subaracnoidea. Precisó intubación y marcapasos

externo. Los medicamentos sospechosos fueron aldactone®, aspartato de potasio, nifedipino y furosemida.

- Paciente 31. Retención aguda de orina secundaria a adolonta®, cloruro mórfico, tranxilium®, haloperidol y deprax®. Precisó sonda urinaria.
- Paciente 40. Íleo espástico que precisó sonda nasogástrica por litio y anafranil®.
- Paciente 48. Gastroscoopia por hemorragia digestiva alta secundaria a ácido acetilsalicílico (AAS), clexane® y plavix®.

QUIRÚRGICO (6).

- Paciente 43. Marcapasos endocavitario por QT largo y taquicardia ventricular secundaria a amiodarona y digoxina.

TRANSFUSIÓN (1).

- Paciente 41. Hemorragia digestiva alta por una úlcera secundaria a polaramine®, nolotil®, feldene® y dacortín®. Precisó de 3 concentrados de hematíes. Hubo dos condicionantes, la toma de sintrom® e insuficiencia renal crónica.

DESCONOCIDO (3).

- Paciente 7. Hiperpotasemia por aldactone® y renitec® a controlar desde Atención Primaria.
- Paciente 43. Neumonitis crónica intersticial por amiodarona.
- Paciente 52. Hipertiroidismo subclínico secundario a amiodarona que deberá controlar su médico de Atención Primaria.

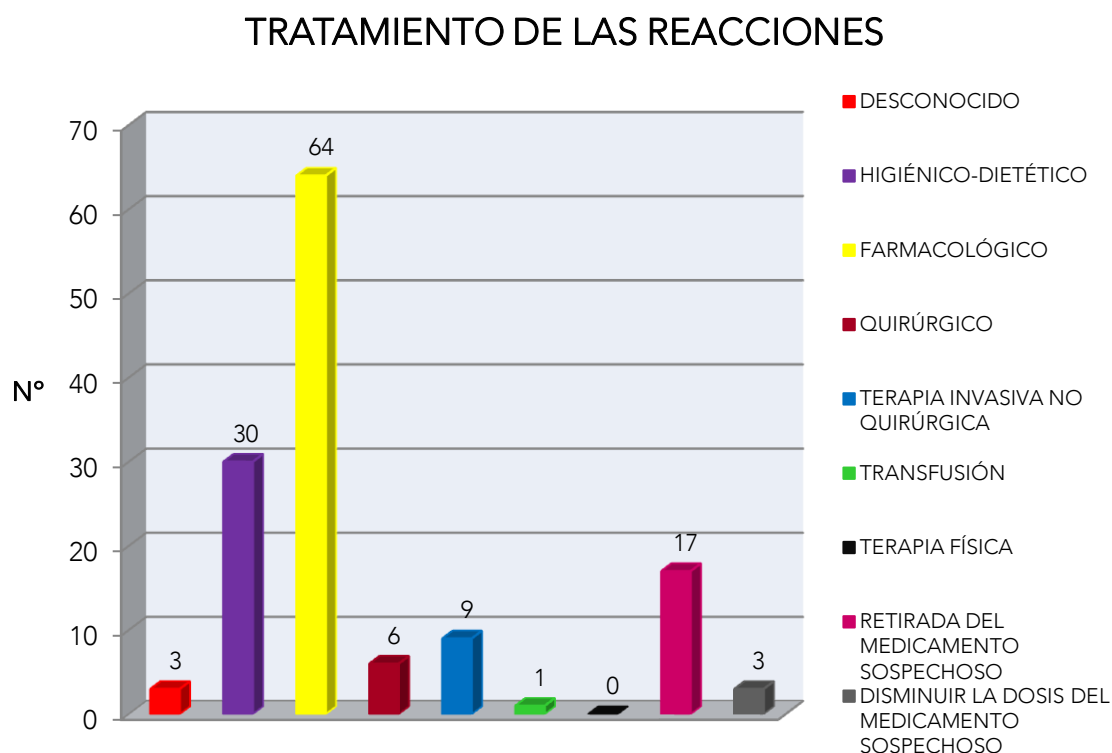


Figura 4. Tratamiento de las reacciones adversas.

3. ALGORITMO DE CAUSALIDAD APLICADO A LOS 135 MEDICAMENTOS NOTIFICADOS COMO SOSPECHOSOS.

SECUENCIA TEMPORAL.

- Ingesta del fármaco previa a la aparición del acontecimiento descrito, compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa: 117 (86,67%).
- Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico: 18 (13,33%).

CONOCIMIENTO PREVIO DE LA RAM.

- Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa estuviera bien establecido y fuera compatible con el mecanismo de acción del fármaco: 134 (99,26%).
- Relación fármaco-reacción no conocida: 1 (0,74%). La reacción no conocida del fármaco es debida a calambres asociados a la toma de alopurinol.

EFECTO DE LA RETIRADA DEL FÁRMACO.

- El acontecimiento mejoró con la retirada o reducción de la dosis del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o hubo una administración única: 117 (86,67%).
- La reacción no mejoró con la retirada del fármaco: 0 (0%).
- El fármaco sospechoso no había sido retirado y la reacción tampoco mejoró: 1 (0,74%).
- No se había retirado la medicación y sin embargo la reacción mejoró: 2 (1,48%).
- En la tarjeta amarilla no había información al respecto: 7 (5,18%).
- El desenlace de la reacción fue mortal o bien el efecto indeseable aparecido era irreversible: 5 (3,70%).
- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejoró debido a la aparición de tolerancia: 0 (0%).
- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejoró debido al tratamiento de la misma: 3 (2,22%).

EFECTO DE LA REEXPOSICIÓN.

- Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento apareció de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso: 3 (2,22%).
- No había reexposición o la notificación no contenía información al respecto: 127 (94,07%).
- El efecto indeseable presentó unas características irreversibles: 5 (3,71%).

En los 3 casos de reexposición positiva el medicamento implicado fue la digoxina.

CAUSAS ALTERNATIVAS.

- La explicación alternativa, sea una enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente, era más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado: 1 (0,74%).
- La posible relación causal de la reacción con la enfermedad o con la medicación tomada simultáneamente, presentó una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco: 92 (68,15%).
- No había información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pudiera sospechar: 0 (0%).
- Con los datos disponibles no se encontró una explicación alternativa: 42 (31,11%).

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD SEGÚN EL ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA MODIFICADO.

Los resultados obtenidos en la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado se indican en la Figura 5. En ella se muestra que la asociación causal entre el medicamento sospechoso y la aparición de una RAM fue en 9 casos condicional, en 118 posible y en 8 probable.

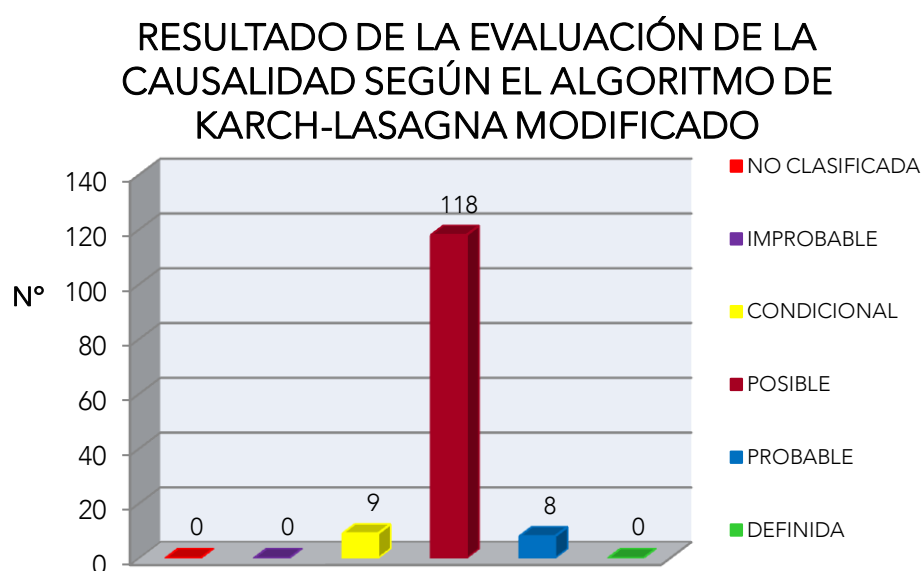


Figura 5. Resultado de la evaluación de la causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

4. ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES.

Se notificaron 5 casos en los que se sospechaba interacción medicamentosa como causa de la RAM. Estaban implicados 17 medicamentos.

- Ramipril+espironolactona+alopurinol→ Hiperpotasemia.
- Furosemida+enalapril→ Hiperpotasemia+hiponatremia.
- Metamizol+prednisona+piroxicam+acenocumarol→ Úlcera gástrica.
- Espironolactona+ácido ascórbico/ácido aspártico /carbonato de potasio +nifedipino +furosemida→ Hiperpotasemia+bradiarritmia.
- Espironolactona+losartán→ Hiperpotasemia.

5. DESENLACE DE LAS REACCIONES ADVERSAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.

DESENLACE DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

De las 133 reacciones notificadas, en 118 (88,8%) hubo una recuperación sin secuelas. En 2 no hubo recuperación y en 4 no se habían recuperado en la fecha de recogida de datos. Además un paciente falleció por causa de dicha reacción y en 8 de ellas se desconoce el desenlace (Figura 6).

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES.

Respecto a la evolución de los 54 pacientes, 40 de ellos se recuperaron, 2 no se recuperaron, 5 todavía no se habían recuperado, 6 no se conoce el desenlace y en un caso el desenlace fue mortal (Figura 7).

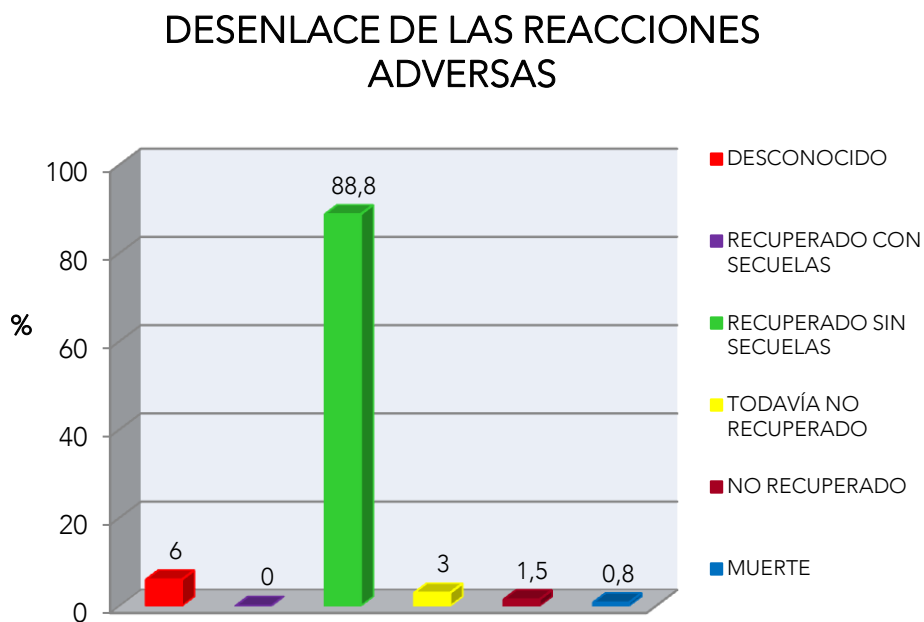


Figura 6. Desenlace de las reacciones adversas.

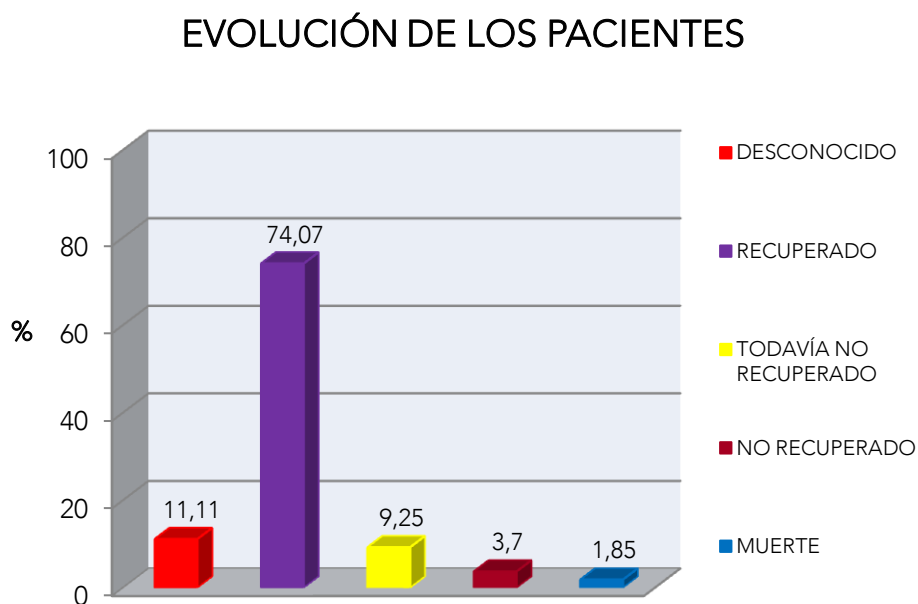


Figura 7. Evolución de los pacientes.

6. NOTIFICACIÓN.

6.1. LISTADO DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES INCLUIDAS EN LA NOTIFICACIÓN.

- Existen 4 notificaciones en las que los pacientes presentaban diabetes mellitus como enfermedad concomitante sufriendo como reacción adversa hiperglucemia; en tres casos fue por metilprednisolona y una por dexametasona. Hubo 5 pacientes con la reacción adversa de hiperglucemia, siendo 4 diabéticos, en los que los medicamentos sospechosos eran corticosteroides.
- 7 pacientes presentaban como enfermedad concomitante relevante la insuficiencia renal crónica, en 3 de ellos hubo reacciones adversas relacionadas con la toma de digoxina, en 3 hubo alteraciones iónicas del sodio y del potasio y en la última, alteraciones de la coagulación derivadas de la toma de acenocumarol.
- Un paciente con el antecedente de EPOC sufrió disnea con la administración inhalada de salbutamol.
- Una paciente con insuficiencia renal aguda sufrió una intoxicación por digoxina y también un alargamiento del QTc.
- Hubo 6 pacientes en los que la digoxina se consideró como medicamento sospechoso de generar una reacción adversa. 3 de ellos presentaban insuficiencia renal crónica, 1 tenía insuficiencia renal aguda, otra era diabética de 24 años de evolución en tratamiento con insulina y la última paciente no presentaba enfermedades concomitantes relevantes, pero 2 años antes del ingreso motivo del estudio ya presentó mala tolerancia a la toma de digoxina motivándole el ingreso en cardiología.
- De las 9 diarreas registradas, 8 fueron por antibióticos (3 levofloxacino, 3 amoxicilina-ácido clavulánico, 2 ciprofloxacino) y 1 por digoxina.

- De las 9 flebitis registradas (flebitis, tromboflebitis superficial y alteraciones en la zona de punción), en 7 casos estaba implicado un antibiótico, 5 de ellos quinolonas (ciprofloxacino 3 y levofloxacino 2). Todas ellas mejoraron con cambio de la vía al brazo contrario, pomada antiinflamatoria o antiséptica y vendaje.
- Hubo 8 hiperpotasemias, en 6 casos había un IECA o ARA II implicado y en 5 estaba implicado un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona a dosis de 100 mg. En 4 casos estaba presente la asociación de un IECA o ARA II junto a espironolactona.
- En 4 de los 5 casos que estaba implicada la espironolactona ésta fue retirada y en el otro se disminuyó la dosis. En cuanto a los IECA/ARA II, en 4 ocasiones fueron retirados, en una se disminuyó la dosis y en otra fue cambiado el ARA II por un IECA.

6.2. CONSTANCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA O EN EL ALTA.

De los 54 pacientes con RAM:

- En 31 pacientes no constaba la sospecha de RAM ni en la evolución clínica ni en el informe de alta, aún cuando en 5 de ellos el motivo del ingreso había sido la RAM.
- En 23 pacientes sí constaba la sospecha de RAM, de ellos en 8 constaba en la historia clínica y 15 en el informe de alta. Es más, en 10 de estos 15 constaba en el informe de alta que la RAM había sido la causa del ingreso.

7. ENCUESTA SISTEMATIZADA ENTREGADA AL PACIENTE.

Durante los 2 primeros meses del estudio se hizo entrega de la encuesta de recogida de signos o síntomas nuevos que apareciesen durante el ingreso a los 46 pacientes que fueron objeto de estudio en ese período.

De las 46 encuestas entregadas se recogieron 6: 2 por enfermería y 4 por el médico encargado del estudio. Las 6 no contenían información alguna, si bien es cierto que ninguno de ellos había sufrido RAM.

Dado el escaso éxito de esta manera de obtener información se decidió no continuar con la entrega de más encuestas.

Los motivos por los que enfermería no recogió las encuestas fueron:

- Exceso de trabajo diario.
- Desconocimiento de que hubiera que realizar esta labor (aun cuando se explicó verbalmente y se pusieron carteles en su sala de estar de planta), si bien este hecho fue más frecuente en los meses de verano con el personal eventual o de sustituciones.
- El paciente no lo ha rellenado y se ha tirado la hoja al recoger la habitación.
- El paciente no sabe dónde está la hoja y/o la ha perdido.

8. CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS DERIVADOS DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Hubo 18 pacientes (7,11%) que ingresaron por causa de una reacción adversa, lo que han supuesto 194 días de ingreso total, que a 685€/día suponen 132.890€.

Además en 4 pacientes ingresados por otra causa, una reacción adversa ha prolongado su estancia hospitalaria en 7 días, lo cual suman 4.795€.

A continuación, en la Tabla 11, se enumeran todos aquellos recursos sanitarios consumidos por los pacientes derivados de la aparición de las RAM, tanto si han sido reacciones puntuales dentro del ingreso como si las reacciones ha sido la causa del mismo.

	PRUEBA	UNIDADES	PRUEBA	UNIDADES
Laboratorio	Analíticas urgentes	49	Cortisol sanguíneo	2
	Coagulaciones	34	Cultivo de esputo	2
	Gasometría	23	Estudio de C. Difficile	2
	Bioquímicas	21	ACTH	1
	Perfil general	16	Estudio genético trombofilia	1
	Urocultivo	8	P. de embarazo	1
	Metabolismo del hierro	7	Antígeno legionela	1
	TSH	6	PSA	1
	Anormales y sedimento urinario	6	Niveles de Vitamina D	1
	Hemocultivo	5	Amilasa en sangre y orina	1
	Digoxinemia	5	Screening de drogas de abuso	1
	Troponina	4	Factor reumatoide	1
	Ácido fólico	4	Factor intrínseco	1
	Vitamina B12	3	Serología lúes	1
Coprocultivo	3			
Pruebas	ECG	65	Radiografía de hombro	1
	Radiografía de tórax	22	Radiografía de húmero	1
	Radiografía de abdomen	7	Radiografía transtorácica	1

	PRUEBA	UNIDADES	PRUEBA	UNIDADES
	Ecografía abdominal	4	Radiografía parrilla costal	1
	Holter	3	EEG	1
	Ecocardiograma	3	TAC abdominal	1
	Radiografía de columna lumbar	2	Implantación de marcapasos	1
	TAC craneal	2	Doppler de TSA	1
	Gastroscopia	2	Urografías de eliminación	1
Colaboraciones	Avisos al residente de guardia	12	Alergología	1
	Cirugía vascular	3	Neurología	1
	Cardiología	3	Neurocirugía	1
	Nefrología	2	Hematología	1
	Ingreso en UCI	1	Urología	1
	Endocrinología	1	Psiquiatría	1
Otros	BM-test	194	Enemas	9
	Vendajes	23	Concentrados de hematíes	3
	Cambio de pañales	14	Sondajes	1
	Sueroterapia			
	Glucosado 1 L	7		
Fisiológico 1L	8			
Glucosalino 1L	13,5			

Tabla 11. Recursos sanitarios consumidos por las RAM. ECG: Electrocardiograma. EEG: Electroencefalograma. TSA: Troncos supraaórticos. TSH: Hormona estimulante del tiroides (tirotropina).

VI. DISCUSIÓN.

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁰ establece que las RAM son una de las 10 causas principales de defunción en todo el mundo. Además Lazarou⁶¹, quizás en uno de los estudios con más repercusión hasta la fecha, estimó que las RAM suponían entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en Estados Unidos. Los datos relativos a la presencia de RAM en nuestro país son todavía escasos y creemos que la incidencia de reacciones adversas tanto mortales como no mortales, todavía no se ha estudiado lo suficiente. Por lo tanto, el realizar estudios destinados a conocer la incidencia de las RAM y las características de las mismas creemos que mejora el conocimiento que se tiene de los medicamentos actuales, disminuyendo de esta forma el enorme impacto sociosanitario que conllevan las reacciones adversas.

Este estudio de monitorización intensiva ha presentado una incidencia de RAM en pacientes hospitalizados en Medicina Interna de un 21,34%, es decir, que uno de cada 4-5 pacientes que ingresa en este servicio en Aragón, sufre una RAM. Además, la incidencia de RAM como causa de ingreso hospitalario fue de un 7,11%, provocando por tanto que uno de cada 14 pacientes ingresan como consecuencia de sufrir una RAM. El tercer dato de incidencia de este estudio es el de la mortalidad asociada a la RAM, que ha resultado ser de un 1,97%.

Para poder comparar nuestros resultados con los ya existentes en la literatura hemos realizado un estudio de revisión de incidencia de RAM a nivel hospitalario internacional y también nacional. Al analizarlos, hemos comprobado que existen diferencias metodológicas entre ellos lo que dificulta su correcta comparación posterior y que podríamos resumir en tres apartados:

1. Un primer apartado abarcaría a la propia definición de RAM que para algunos autores comprende los errores de medicación, las intoxicaciones por fármacos y los eventos adversos a medicamentos (EAM), un concepto parecido pero diferente de la propia RAM.

2. Un segundo apartado lo integraría la variedad de métodos elegidos para la detección de las RAM que dependen de los objetivos y de la población seleccionada;
3. Y un tercero, que comprende la publicación de los resultados, con frecuencia presentados de forma incompleta y a veces confusa.

Todo ello es la causa de que en la literatura médica aparezca información, a veces contradictoria, sobre la incidencia de la iatrogenia medicamentosa, dificultándonos extraordinariamente una valoración global de la misma y, por tanto, la posterior comparación con nuestros resultados.

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL MEDIO HOSPITALARIO INTERNACIONAL.

En la Tabla 12 exponemos el listado de los estudios internacionales más representativos de incidencia de RAM a nivel hospitalario. Los hemos circunscrito a los que planteaban como objetivo valorar la incidencia de RAM, independientemente del método utilizado, duración y/o población seleccionada.

La incidencia de RAM en pacientes hospitalizados puede variar desde un 0,5% del estudio de Patel⁷⁴ a un 46,2% de Passarelli⁷³. Esta heterogeneidad se debe a que son estudios realizados en países diferentes y por tanto con sistemas sanitarios diferentes y además varían los períodos estudiados, el tipo de hospitales, los servicios hospitalarios, las características de la población incluida y los métodos de identificación y de evaluación de las RAM.

Al acotar los estudios a aquéllos que usan el método de monitorización intensiva, sin exclusión de pacientes por grupos de edad, los datos de incidencia son los siguientes:

- Incidencia de RAM en pacientes hospitalizados: 5,42%-26,1%.
- Incidencia de ingresos hospitalarios por RAM: 1,6%-7,2%.
- Incidencia de mortalidad por RAM: 0,15%-4,25%.

AUTOR-AÑO	PAÍS	POBLACIÓN	TIEMPO DE ESTUDIO	INCIDENCIA RAM	INGRESOS POR RAM	RAM MORTALES	MÉTODO UTILIZADO
Azaz-Livshits ⁶² 1995	Israel	153	2 meses	20,3%	6%	-	Retrospectivo+listado de diagnósticos.
Dartnell ⁶³ 1996	Australia	965	1 mes	-	5,7%	-	ADR. Intensivo.
Dormann ⁶⁴ 1997	Alemania	379	6 meses	12%	-	-	ADR. Espontáneo+señal de laboratorio.
Fattinger ⁶⁵ 1998	Suiza	4.331	2 años	11%	3,3%	0,14%	ADR. Intensivo+eventos informatizados.
Moore ⁶⁶ 1998	Francia	329	6 meses	6,6%	3%	-	ADR. Intensivo.
Lazarou ⁶¹ 1998	EE.UU.	62.480	30 años	15,1%	4,7%	0,32%	ADR. Metaanálisis.
Dormann ⁶⁷ 1999	Alemania	915	13 meses	8,5%	3,8%	-	ADR. Intensivo+señal de laboratorio.
Lagnaoui ⁶⁸ 2000	Francia	444	4 meses	26,1%	7,2%	-	ADR. Intensivo.
Haramburu ⁶⁹ 2000	Francia	-	20 años	-	2,37-4,01%	-	ADR. Metaanálisis.
Camargo ⁷⁰ 2001	Brasil	333	5 meses	25,9%	-	-	ADR. Intensivo.
Lugardon ⁷¹ 2001	Francia	39.441	6 meses	2,9%	-	-	ADR. ICD+notificación espontánea.
Van der Hoof ⁷² 2001	Holanda	668.714	1 año	-	1,83%	-	Retrospectivo. Alta.
Pirmohamed ⁵⁸ 2004	U.K.	18.820	6 meses	-	6,5%	0,15%	ADR. Intensivo.
Passarelli ⁷³ 2005	Brasil	186	-	46,2%	11,3%	-	>60 años. Intensivo.
Davies ⁵⁹ 2005	U.K.	125	2 semanas	19,2%	1,6%	2,4%	ADR. Intensivo.
Patel ⁷⁴ 2007	Inglaterra	Registro nacional	7 años	0,5%	-	-	ADR. ICD-10 alta, retrospectivo.
Harthold ⁷⁵ 2010	Holanda	Registro de altas nacional	-	-	23,3%-38,3%	-	ADR>60años. CMBD. Retrospectivo.
Wu ⁷⁶ 2010	Inglaterra	Registro de altas nacional	10 años	0,9%	1,1%	4,7%	ADR. Información al alta o bien como causa de ingreso.
Vora ⁷⁷ 2011	India	830	6 meses	5,42%	-	4,25%	ADR. Intensivo.

Tabla 12. Incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario internacional. ADR: Adverse Drug Reaction. ICD: International Classification of Diseases.

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL MEDIO HOSPITALARIO ESPAÑOL.

Debido a que en cada país el Sistema Nacional de Salud es distinto, así como su accesibilidad, abanico de medicamentos disponibles, etc. en la Tabla 13 se exponen los estudios españoles que han intentado realizar una aproximación a la incidencia de las RAM en pacientes hospitalizados.

Esperábamos que los estudios a nivel nacional aportaran mayor homogeneidad en los datos ya que el acceso a la sanidad es universal, el tipo de medicamentos y los protocolos son similares y que, por lo tanto, la comparación sería más fiable y representativa. Sin embargo, tras realizar la búsqueda bibliográfica correspondiente, hemos encontrado los mismos problemas que con los estudios internacionales a la hora de la definición del evento estudiado y los métodos usados para su determinación. Además, se añade otro problema y es el que algunas de las publicaciones nacionales son metaanálisis o revisiones mixtas de casuística nacional e internacional.

Al realizar, como hemos hecho anteriormente con los estudios internacionales, un acotamiento a los estudios que usen el término RAM y como método, la monitorización intensiva, obtenemos los siguientes datos de incidencia:

- Incidencia de RAM en pacientes hospitalizados: 9%-31%.
- Incidencia de ingresos hospitalarios por RAM: 6%.
- Incidencia de mortalidad por RAM: 0,92%-1,68%.

Como se puede ver en ambas tablas, la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados es superior en aquellos estudios en los que el método de detección del evento definido es mediante la monitorización intensiva, hecho que ya señalaron Alonso⁸⁰ y Muehlberger⁹⁴. Por tanto, parece que este método de detección de RAM, que ha sido el seleccionado para realizar nuestro estudio, es el más apropiado si lo que se intenta es obtener una cifra de incidencia más real y en la que la infranotificación juegue un papel menos importante del que actualmente existe.

AUTOR-AÑO	POBLACIÓN	TIEMPO DE ESTUDIO	INCIDENCIA DE RAM	INGRESOS POR RAM	RAM MORTALES	MÉTODO UTILIZADO
Díez-Jarilla ⁷⁸ 1986	651	1 año	13,98%	-	0,92%	Intensivo.
Formiga ⁷⁹ 2000	500	-	11,4%	7%	-	RAM. Retrospectivo.
Alonso ⁸⁰ 2002	Revisión	11 años	-	7,2%	-	Incidentes causa de ingreso. Método variable.
Vila ⁸¹ 2003	865	3 meses	9%	-	-	>65 años. RAM. Intensivo.
Muro ⁸² 2003	41.120	1 año	2,25%	-	-	RAM. CMBD al alta.
Vargas ⁸³ 2003	401	30 meses	9,72%	-	-	Unidad quirúrgica.
Pardo-Cabello ⁸⁴ 2004	289	1 año	-	-	5,9%	ADR. Retrospectivo.
Puche ⁸⁵ 2006	139.799	30 años	3%	6,5%	0,6%	RAM. Metaanálisis.
Carrasco ⁸⁶ 2006	350.835	6 años	-	1,69%	5,64%	CMBD.
Otero ⁸⁷ 2006	2.643	6 meses	7,2%	-	-	AAM. Intensivo y diagnóstico al alta. No causa de ingreso ni flebitis.
Berga ⁸⁸ 2007	1.550	4 meses	10,3%	-	-	AAM. Monitorización intensiva+lista de diagnósticos. No los ingresos por RAM.
Puche ⁸⁹ 2007	52.977	21 años	13%	5,1%	0,1%	RAM. Metaanálisis.
Zapatero ⁹⁰ 2010	1.567.658	3 años	5,55% (4,5% eran RAM)	-	-	EAM. CMBD.
Sánchez ⁹¹ 2010	405	10 semanas	31%	6%	1,6%	ADR. Intensivo.
Pérez ⁹² 2010	252	1 año	-	19,4% por RNM	-	RNM como causa de ingreso. Intensivo.
Vallano ⁹³ 2011	Revisión	40 años	3,04%	-	-	Metaanálisis. Variable.

Tabla 13. Incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario español. AAM: Acontecimientos Adversos Medicamentosos. EAM: Efectos Adversos producidos por Medicamentos. RNM: Resultados Negativos por Medicamentos.

Tras exponer los datos nacionales e internacionales observamos que:

- La incidencia de RAM a nivel hospitalario de nuestro estudio, un 21,34%, está por encima de la media de la gran mayoría de los estudios nacionales e internacionales, independientemente de la definición de RAM, servicio hospitalario donde se ha realizado el estudio o del método usado. Los estudios de Lagnaoui⁶⁸, Camargo⁷⁰ y Sánchez⁹¹, son los que más similitudes comparten con el presente trabajo, es decir, realizado en un servicio de Medicina Interna, definiendo el evento como RAM y como método, la monitorización intensiva, y en ellos podemos ver que los valores de incidencia son muy similares al hallado por nosotros.
- La incidencia de ingresos motivados por una RAM, un 7,11%, es uno de los valores más altos al compararlo con los estudios internacionales y el más alto de los valores nacionales hasta la fecha.
- La incidencia de fallecimientos por una RAM, que es de un 1,97%, también está por encima de la media de los estudios intensivos internacionales y la más alta de los intensivos nacionales.

Si trasladamos estos tres datos de incidencia de la muestra representativa estudiada, a los datos totales de ingresos en el servicio hospitalario donde hemos realizado el estudio, obtendríamos la siguiente estimación:

- Para un número aproximado de 4.000 pacientes ingresados al año, en tan sólo uno de los hospitales de referencia de nuestra Comunidad, obtenemos que 854 sufrirán algún tipo de RAM, 284 habrán ingresado por una RAM y 79 fallecerán a consecuencia de sufrir una RAM.

Estos datos exponen de forma clara y contundente la enorme importancia que tienen las RAM en un hospital y el enorme trabajo que tenemos que hacer los profesionales sanitarios para antes de prescribir, comprender y analizar al paciente en su totalidad, de forma que intentemos minimizar los riesgos que tiene el prescribir un medicamento.

A la luz de nuestras cifras de incidencia, que se encuentran por encima de la media de los estudios recopilados nacionales e internacionales, consideramos necesario que se monitoricen las RAM y que el método elegido sea de forma intensiva ya que creemos

que nuestra alta incidencia de RAM se debe a este método de monitorización seleccionado que aporta valores de sensibilidad muy altos en comparación con otros, dado que no existen grandes diferencias en cuanto a la definición usada de RAM así como el servicio donde se realice el estudio. Esta monitorización de las RAM podría reducir la incidencia y la gravedad de las mismas, así como producir una disminución de la estancia hospitalaria, mejorando por tanto el cuidado individual de cada paciente. Además, mediante la notificación de RAM raras e inusuales, se aumentaría el conocimiento que se tiene de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes. Asimismo estas acciones apoyarían el Uso Racional del Medicamento (URM), que es una de las estrategias prioritarias de la OMS.

Parece evidente que si tenemos la sospecha de que un signo o síntoma de un paciente puede ser debido a una RAM, podremos notificar; si notificamos, aumentamos el conocimiento que se tiene del medicamento sospechoso; y si conocemos mejor los pros y contras de un medicamento, lo prescribiremos cada vez con un mejor balance beneficio-riesgo disminuyendo y/o previniendo posteriores RAM.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Sorprende que en nuestro estudio predominen los hombres frente a las mujeres (57,41% vs 42,59%), dado que en la mayoría de los trabajos consultados de literatura española suele ser al revés, llegando a afirmar que las mujeres tienen un 1,5-1,7 veces más riesgo de desarrollar una RAM con respecto a los hombres, existiendo muy pocos estudios en los que, como a nosotros, predominen los hombres^{78,88,92}. A pesar de esta predominancia, a nivel estadístico, no hemos encontrado ninguna relación entre el sexo del paciente y la probabilidad de aparición de una RAM.

En los países desarrollados las mujeres consumen más recursos sanitarios⁹⁵ que los hombres, utilizan más los servicios de Atención Primaria y suelen consumir más medicamentos, aunque la evidencia respecto a las visitas a especialistas y hospitalizaciones es más controvertida. Sin embargo, en España, a partir de los 50 años de edad, los hombres consumen más recursos sanitarios que las mujeres. En nuestro estudio, a pesar de igualdad de edad, similar número de medicamentos tanto al ingreso como al alta y no haber diferencias significativas en el número de días ingresados entre hombres y mujeres, creemos que la única diferencia que puede justificar el predominio

de las RAM en hombres sobre las mujeres es el número y gravedad de las patologías que sufren los pacientes.

En cuanto a la edad media del paciente de nuestro estudio que sufre una RAM es superior a los 75 años, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la edad y la probabilidad de sufrir una RAM. Este hecho era esperable considerando que una de las consecuencias directas del envejecimiento es el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, lo que conduce a un incremento del consumo de medicamentos durante períodos más prolongados en comparación con el resto de la población. Por otra parte, las RAM en este grupo de edades pueden presentarse inicialmente en forma de síntomas inespecíficos que podrían no ser identificados como RAM, sino como manifestaciones de una nueva enfermedad, desorientando al médico e induciendo a la utilización de nuevos medicamentos para su tratamiento y complicar así aún más la situación. Todo ello condiciona un mayor riesgo de interacciones y de sobredosificación que conduce a una mayor probabilidad de padecer una RAM en la población geriátrica⁸¹.

La ausencia de diferencias significativas en la edad de los pacientes que padecieron una RAM y los que no la padecieron concuerda con los resultados de otros autores que atribuyen el incremento en el riesgo de padecer problemas de medicación por parte de los ancianos a la comorbilidad asociada y al consiguiente mayor consumo de medicamentos, más que a la edad cronológica. Varios estudios han intentado establecer una relación entre el envejecimiento y la incidencia de RAM⁹⁶⁻⁹⁹. Los resultados son variables y, aunque existe una tendencia clara por parte de la población anciana a sufrir RAM con mayor frecuencia, cuando se ajusta al número de fármacos que toman, la relación entre la edad y la incidencia de RAM desaparece.

Otro dato relevante de nuestro estudio es que no se disponía del IMC en casi la mitad de los pacientes que sufrieron una RAM. La trascendencia de esta observación radica en que algunas de las fórmulas para estimar la tasa de filtrado glomerular usan el peso del paciente para su cálculo (Cockcroft – Gault). Además, si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes estudiados tienen una edad media superior a los 70 años, la fórmula de Levey tampoco es recomendable usarla. Este hecho nos conduce a que al no disponer de un conocimiento real y fiable de la función renal del paciente no podremos prescribir la dosis adecuada, incurriendo en el riesgo de provocar una RAM. Es por ello

que recomendamos que todo paciente sea pesado y tallado para obtener su IMC y poder así adecuar la dosis del medicamento a su función renal y evitar las RAM dosis-dependientes.

En los casos que sí se pudo obtener el IMC, éste era muy alto, teniendo la mayoría de los pacientes sobrepeso. Además el número de pacientes con normopeso y obesidad era prácticamente el mismo. Llegar a edades avanzadas con cifras de peso tan altas conlleva numerosas comorbilidades asociadas: diabetes, hipertensión, dislipemia, aumento de los problemas articulares, y un largo etcétera, que a su vez llevan a la prescripción de más medicamentos para su control y por tanto un mayor riesgo de que alguno de ellos genere problemas.

Un dato en nuestro estudio que contrasta con otras publicaciones^{100,101} es que el número de días ingresados no es un factor determinante a la hora de sufrir una RAM ya que no hemos visto que de forma significativa, aunque casi roza el valor de la significación, que los pacientes que han sufrido una RAM estén más tiempo ingresados que aquéllos que no la han sufrido. Sin embargo, sí hemos comprobado que de media pueden estar dos días más ingresados y principalmente en el caso de los hombres.

Un hecho que nos gustaría también resaltar es que los pacientes que ingresan por una RAM son los que de media menos días de ingreso precisan, tanto comparándolos con los que no sufren RAM como comparándolos con los que ingresan por otra causa y sufren RAM. Con estos últimos, la diferencia sí es estadísticamente significativa, siendo de media casi 7 días la diferencia. Este hecho podría deberse a que a un paciente que ingresa por una patología concreta la aparición de una RAM le pueda provocar un empeoramiento de su evolución o que al sumar más síntomas se alargue su estancia; frente a un paciente que ingresa por los síntomas o signos derivados de una RAM y que al suspender el medicamento causal el problema por el que ingresa se solucione más rápidamente.

POLIFARMACIA Y PLURIPATOLOGÍA.

Si aplicamos los criterios de pluripatología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹⁰² o bien el de la Junta de Andalucía¹⁰³, sólo 2 pacientes no los cumplen: un varón con reacción máculo-papulosa secundaria a tazocel® que sólo era fumador (>30

cigarros/día) y que ingresó por una suboclusión intestinal; y una mujer con cólicos renales y biliares como únicos antecedentes que sufrió una reacción idiosincrática a augmentine® prescrito por el tratamiento de una coledocolitiasis. Todos los demás pacientes de este estudio son pluripatológicos y en consecuencia hemos hallado una media de 5,85 medicamentos al ingreso, lo cual implica también el definirlos como polimedificados.

Estos datos apoyan nuestra sospecha, tal y como ya apuntan otros autores^{104,105}, de que un paciente anciano, pluripatológico y polimedificado es el paciente con mayor riesgo de ingresar por una RAM y/o sufrir una RAM a nivel hospitalario.

Además, en este estudio podemos ver que el paciente que ingresa con polifarmacia, de media se irá de alta con más medicamentos incluso y que aunque no esté polimedificado, también se le dé de alta con un aumento de sus medicaciones aunque ambos incrementos no hayan sido estadísticamente significativos.

El sexo del paciente o su edad no han tenido una relación significativamente determinante para que un paciente sea considerado polimedificado o no, siendo la patología que sufre la que lo determina. Sin embargo, sí hemos visto que los pacientes de mayor edad son los que con mayor probabilidad sufrirán polimedicación al alta y además, existe una tendencia a que cuantos más días se esté ingresado, es más probable que también aumente el número de fármacos que el paciente consumirá.

La mejora de la prescripción y disminución de la prescripción inadecuada (prescripción que no está de acuerdo con los estándares médicos aceptados, incluyendo fármacos contraindicados o no indicados, fármacos innecesarios, instrucciones incorrectas y poco prácticas o dosis incorrecta) es, sin duda, el pilar fundamental en la prevención de las RAM en el anciano. A este respecto, las principales recomendaciones para las personas mayores son las recientemente publicadas como criterios STOPP-STARTT¹⁰⁶ (Screening Tool of Older Person's potential inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. Appropriate, indicated Treatment), cuyo desarrollo clínico ha sido asumido por la European Union Geriatric Medicine Society.

Dado que la edad media de los pacientes que han sufrido una RAM en nuestro estudio es superior a los 75 años, creemos recomendable aplicar las siguientes premisas a la hora de recetar cualquier medicación:

- Prescribir el menor número de posible de fármacos;
- Prescribir a las dosis adecuadas;
- Revisar periódicamente su tratamiento;
- Evitar duplicidades;
- Valorar de forma constante la posibilidad de reacciones adversas o interacciones.

Para que todo ello sea realizado de forma eficaz, se debe realizar al mismo tiempo una adecuada historia farmacoterapéutica, usar los medicamentos de mayor eficacia demostrada y menor riesgo de toxicidad, con amplia experiencia de uso, a la menor dosis eficaz, el menor tiempo posible, suspendiendo los medicamentos con bajo-nulo beneficio terapéutico y simplificando los tratamientos y posologías.

Otro dato que merece la pena recordar es que en nuestro sistema actual de salud, un mismo paciente puede ser visitado por diversos especialistas, los cuales pueden iniciar o modificar un tratamiento y dado que no existe en la práctica una historia médica unificada, la posibilidad de que existan interacciones, RAM, duplicidades, etc. se multiplican. Por ello creemos necesario la implementación de la historia universal unificada y la mejora de la comunicación entre los profesionales que atienden a un mismo paciente.

Es importante recordar que ante un nuevo síntoma o problema de salud en toda la población, pero especialmente en la de edad más avanzada, siempre hay que pensar en la posibilidad de que esté causado por un fármaco para poder evitar la denominada medicación en cascada.

ANÁLISIS DE LOS ÓRGANOS Y APARATOS AFECTADOS POR LAS RAM.

El aparato gastrointestinal es el más frecuentemente afectado en nuestro estudio por las RAM (en casi el 30% de las notificaciones), por delante de los trastornos del metabolismo y de la nutrición (19,5%) y los trastornos vasculares (11,3%). Los datos aportados por el SEFV¹⁰⁷, así como la revisión bibliográfica realizada para tal fin (Tabla

14), confirman que el aparato más frecuentemente afectado por las RAM también es el gastrointestinal.

Teniendo en cuenta que la vía de administración más frecuente de los medicamentos sospechosos de nuestro estudio es la oral, no parece extraño que el aparato más afectado sea el gastrointestinal.

AUTOR-AÑO	APARATOS AFECTADOS / SÍNTOMAS
Díez-Jarilla ⁷⁸ 1986	Digestivo, endocrino, piel y cardiovascular.
Ibáñez ¹⁰⁸ 1991	Bradicardia, hepatitis, rash, dolor abdominal, encefalopatía hepática, arritmias, broncoespasmo.
Dormann ⁶⁴ 1999	Alts. hepatobiliares, urinaria/electrolíticas, gastrointestinal, alts. endocrinas, metabólico/nutricional.
Hidalgo ⁹⁷ 1999	Gastrointestinal, piel y anejos, SNC y SNP, tr. generales.
Lugardon ⁷¹ 2001	Alts. hematológicas, malestar, SNC, cardiovascular, digestivo, piel.
Muro ⁸² 2003	Alts. hematológicas, cardiovasculares, gastrointestinales, endocrino, metabólicas.
Pardo Cabello ⁸⁴ 2004	Hemorragia digestiva y del SNC, fallo cardíaco, mielodepresión, enterocolitis secundaria a antibióticos.
Wysocki ¹⁰⁹ 2005	Pirosis, dispepsia, vómitos, hipotensión, empeoramiento del proceso, astenia, neumonía, convulsiones, muerte.
Davies ⁵⁹ 2005	Estreñimiento, hipokaliemia, diarrea, función renal alterada, sangrado digestivo.
Otero ⁸⁷ 2006	Metabolismo, digestivo y cardiovascular.
Camargo ⁷⁰ 2006	Gastrointestinal, piel y mucosas, hematológicos, SNC, endocrino, balance electrolítico.
Van der Hooff ⁷² 2006	Sangrado no especificado, hipoglucemia, fiebre.
Puche ⁸⁵ 2006	Digestivo, piel, SNC, cardiovascular, endocrino, respiratorio, sangre, locomotor, genitourinario.
Puche ⁸⁹ 2007	Digestivo, piel, SNC, cardiovascular, sangre, respiratorio.
Berga ⁸⁸ 2007	Digestivo, endocrino, piel, cardiovascular, SNC. Erupción cutánea, hiperglucemia, náuseas y vómitos, diarrea, hipertensión.
Sánchez ⁹¹ 2010	Gastrointestinal (diarrea por antibiótico), hematológico (sangrado por anticoagulantes), cutáneo (rash por antibiótico, fenitoína o atorvastatina).

Tabla 14. Análisis de los órganos, aparatos y sistemas afectados por las RAM.

Si ordenamos los síntomas/signos más frecuentemente notificados en nuestro estudio vemos que predominan las notificaciones de náuseas o vómitos (principalmente por digoxina y por los derivados opioides, y el resto se deben a clopidogrel, glibenclamida, fluoxetina y cloperastina); las notificaciones de diarrea (mayoritariamente secundarias a

antibióticos -quinolonas y amoxicilina-ácido clavulánico- y por digoxina); e hiperpotasemias (por IECA o ARA II, espironolactona a dosis de 100 mg o bien por IECA o ARA II junto a espironolactona).

Al analizar las fichas técnicas de cada uno de estos productos, se puede comprobar que todos los signos y síntomas citados anteriormente constan en el apartado de reacciones adversas y, además, especificadas como esperables con una alta frecuencia.

A nuestro parecer, que la digoxina, un opioide o un antidepresivo produzca náuseas y/o vómitos sería una RAM más que esperable, igual que un antibiótico produjera diarrea o que un IECA, ARA II o los diuréticos ahorradores de potasio aumentaran la cifra de este ión. Creemos que al ser medicamentos de muy frecuente manejo, deberían ser como mínimo todas ellas conocidas por parte del profesional sanitario, y derivado de su conocimiento poder ser potencialmente prevenibles.

ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.

En este estudio los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en la génesis de una RAM son los agentes cardiovasculares, el grupo de los antiinfecciosos y los del sistema nervioso, lo cual parece lógico si vemos que las causas por los que fueron prescritos son la patología cardíaca (hipertensión, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular) y las descompensaciones infecciosas sobre una patología respiratoria basal (neumonía y EPOC), siendo las patologías más prevalentes en nuestros pacientes.

Beijer¹¹⁰ detectó 9 subgrupos medicamentosos como los más importantes como causa de una RAM. Por orden de frecuencia eran: los agentes cardiovasculares, los AINE y los analgésicos, los agentes psicotrópicos, la terapia antiinfecciosa, los diuréticos, los anticoagulantes, antidiabéticos, antineoplásicos y los corticosteroides. Y como vemos, coinciden casi de forma exacta con nuestros datos a pesar de haber pasado más de 10 años entre ambos trabajos.

Posteriormente, Howard¹¹¹ realizó una revisión sistemática sobre cuáles son los subgrupos terapéuticos más frecuentemente notificados como causa de una RAM en Inglaterra. En orden descendente éstos eran: los antiagregantes, diuréticos, AINE y anticoagulantes, siendo además precisamente estos cuatro, los subgrupos de

medicamentos más prescritos en ese país. Sin embargo, a pesar de la importancia de lo que expone Howard, salvo por los diuréticos no coincidimos con estos datos anglosajones. Destacamos también que concluye el artículo con un dato muy relevante, y es que si concentramos los esfuerzos en realizar una adecuada prescripción, sopesando todos los pros y contras, en estos cuatro tipos de medicamentos, podríamos evitar hasta el 50% de los ingresos hospitalarios por causas de una reacción adversa.

Si analizamos los principales estudios nacionales e internacionales, vemos cómo siempre aparecen uno u otro de los 9 subgrupos de Beijer¹¹⁰ como causantes de las RAM en pacientes hospitalizados (Tabla 15).

AUTOR-AÑO	PRINCIPALES MEDICAMENTOS IMPLICADOS
Díez-Jarilla ⁷⁸ 1986	AINE, antibióticos, agents cardiovasculares, corticoides.
Dormann ⁶⁷ 1999	Agentes cardiovasculares, gastrointestinales, diuréticos-analgésicos/AINE, terapia respiratoria.
Hidalgo ¹¹² 1999	Antiinfecciosos, SNC, agentes cardiovasculares, apto. Locomotor.
Fattinger ⁶⁵ 2000	Terapia oncológica, iloprost, ciclosporina A, antibióticos, antivirales.
Lagnaoui ⁶⁸ 2000	Antiinfecciosos (vacunas), antihipertensivos (diuréticos), insulina.
Vila ⁸¹ 2003	SNC, agents cardiovasculares (diuréticos), antiinfecciosos.
Muro ⁸² 2003	Antineoplásicos e inmunosupresores, agentes cardiovasculares (digoxina), hormonas (corticoides), antiinfecciosos.
Pirmohamed ⁵⁸ 2004	AINE (incluida AAS), diuréticos, warfarina, IECA/ARA II.
Pardo Cabello ⁸⁴ 2004	Antitrombóticos, AINE, corticoides.
Otero ⁸⁷ 2006	Antiinfecciosos, diuréticos, digoxina.
Carrasco ⁸⁶ 2006	Antineoplásicos e inmunosupresores, corticoides, anticoagulantes y antibióticos.
Puche 2006 ⁸⁵	Antibacterianos (amoxicilina), AINE (AAS), psicofármacos (BZD), broncodilatadores (B-adrenérgicos).
Camargo ⁷⁰ 2006	Terapia antiinfecciosa, agents del SNC, agents gastrointestinales y del metabolismo.
Van der Hoof ⁷² 2006	Anticoagulantes, citostáticos, inmunosupresores, diuréticos.
Patel ⁷⁴ 2007	Agentes del SNC, antibióticos, hematológicos/oncológicos y agents cardiovasculares.
Berga ⁸⁸ 2007	Opiáceos, corticoides, metamizol, diurético (furosemida).
Howard ⁹⁶ 2007	Diuréticos, digoxina, AINE, antiagregantes, anticoagulantes, agents del SNC. Como causa de ingreso: Antiagregantes, diuréticos, AINE, anticoagulantes.
Sánchez ⁹¹ 2010	Antibióticos (levofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico), anticoagulantes, antipsicóticos, agents cardiovasculares, antidiabéticos.

Tabla 15. Análisis de los medicamentos implicados en la aparición de reacciones adversas.

En nuestro estudio, el patrón de grupos terapéuticos notificados se asemeja notablemente al publicado por Beijer¹¹⁰ y también al de Patel⁷⁴. La pequeña diferencia con Beijer surge por los AINE ya que en nuestro estudio no representan un gran número a pesar de que en España sean uno de los subgrupos terapéuticos más consumidos¹¹³. Este hecho puede tener dos explicaciones: la primera sería la enorme prescripción de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP), en concreto omeprazol, que existe en nuestro país, siendo el principio activo más prescrito por envases en los últimos años, minimizando el riesgo de reacciones gastrointestinales; y la segunda es el descenso lento pero progresivo de consumo de paracetamol e ibuprofeno.

Los datos aportados por nuestro estudio en relación a los grupos terapéuticos implicados además son casi coincidentes con los recogidos por el SEFV¹⁰⁷ según el cual el 69,9% de las RAM recogidas en la base de datos FEDRA son producidas por los siguientes grupos terapéuticos: antiinfecciosos (20,8%), sistema nervioso central (18,6%), aparato cardiovascular (17,6%) y aparato locomotor (13%).

En cuanto a los principios activos más notificados en nuestro estudio por orden de frecuencia, han sido la furosemida, digoxina, enalapril, metilprednisolona, ciprofloxacino y levofloxacino. Y ordenados como causa de ingreso han sido la digoxina, espironolactona y tramadol, dato muy similar al que publicó Howard¹¹¹ en su estudio sobre los principios activos que más frecuentemente causaban ingresos hospitalarios.

LA FUROSEMIDA.

La furosemida es el medicamento más frecuentemente notificado en nuestro estudio, y al igual que ocurre en otros trabajos^{81,85}, es causante de cuadros de descompensación renal, alteraciones hidroelectrolíticas y cuadros de hipotensión. Creemos que una forma de minimizar estos cuadros sería ajustando la dosis a la función renal, controlando la tensión de forma frecuente y periódica y valorando la presencia de otros fármacos hipotensores o diuréticos que pudieran potenciar su efecto.

LA DIGOXINA.

La digoxina es el segundo principio activo en número de notificaciones en nuestro estudio. Su indicación en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV y en arritmias

auriculares con frecuencia ventricular rápida, muy presentes en los pacientes de nuestro estudio, puede explicar su notable presencia. Este principio activo aparece siempre y en casi todos los estudios como uno de los más frecuentes a la hora de generar RAM y por ello se hace preciso hacer un recordatorio de su correcto uso¹¹⁴.

Para ajustar la dosis en pacientes con buena función renal no se suelen usar niveles plasmáticos, ya que en la práctica clínica habitual la dosis se puede ajustar basándose en la frecuencia cardíaca en reposo y el electrocardiograma. Si realizamos niveles plasmáticos hay que tener en cuenta realizarlos al menos una semana después de comenzado el tratamiento o de cualquier cambio en la dosis en los pacientes con función renal normal, periodo que puede prolongarse hasta las 3 semanas en los anéfricos, y tomar la muestra al menos 6 horas tras última dosis oral ó 3 horas tras administración intravenosa. Para la elección de la dosis inicial han de tenerse en cuenta la edad, el sexo, la talla, el peso y la concentración de creatinina sérica, ajustando la dosis a estos factores mediante alguno de los métodos existentes. Posteriormente se controlarán los efectos y, si está indicado, el nivel plasmático y se modificará la dosis si es necesario. El aspecto más importante de la esfera clínica del paciente a tener en cuenta a la hora de la dosificación de la digoxina es la función renal. Los pacientes con función renal alterada presentan un volumen de distribución menor para la digoxina además de una disminución muy importante de la eliminación de la misma, circunstancias que hacen necesario un ajuste de dosis en estos pacientes para evitar la sobredosificación. En los pacientes con función renal alterada no se llegarán a niveles estables al menos hasta las tres semanas de comenzar la administración oral, debiéndose poner mayor cuidado con controles frecuentes de niveles plasmáticos en las primeras semanas para evitar la intoxicación.

Durante el envejecimiento van a cambiar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la digoxina. En primer lugar el volumen de distribución disminuye por pérdida de masa muscular, lo que añadido a una habitual alteración de la función renal con la edad aumenta el riesgo de intoxicación digitalica en estos pacientes. También hay que tener en cuenta que el paciente anciano es un paciente habitualmente polimedcado y con otras comorbilidades (insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, bronquitis crónica, etc.), circunstancias que pueden alterar la sensibilidad y niveles plasmáticos de la digoxina.

Por ello, en los pacientes mayores de 70 años parece más importante la recomendación previa de administrar dosis que originen digoxinemas bajas (de 0,5 a 1,3 ng/ml), ya que con niveles más altos hay un aumento importante de los efectos adversos sin conseguir un aumento significativo de los beneficios. Hay que tener en cuenta que, además, en los pacientes ancianos los efectos adversos neurológicos y cardiovasculares de la digoxina (en ocasiones, inespecíficos y difíciles de detectar) son más frecuentes, incluso a pesar de niveles terapéuticos, presentando síntomas de intoxicación digitálica al menos una vez durante el tratamiento de un 10 a un 20% de los pacientes.

Si hacemos una valoración de los 6 pacientes de nuestro estudio en los que la digoxina está implicada en la génesis de la RAM, obtenemos que 3 de ellos presentaban insuficiencia renal crónica, 1 tenía insuficiencia renal aguda, otra era diabética de 24 años de evolución en tratamiento con insulina y la última paciente no presentaba enfermedades concomitantes relevantes, pero 2 años antes del ingreso motivo del estudio ya presentó mala tolerancia a la toma de digoxina provocándole el ingreso en cardiología. Tras estos datos vemos que 4 pacientes tenían alterada la función renal y otro ya había presentado mala tolerancia, lo cual demuestra la importancia de valorar la función renal antes de la prescripción para suspender o ajustar la dosis y valorar en su medida los antecedentes del paciente para no volver a provocar su ingreso por un medicamento que no toleró en el pasado. Por tanto, en 5 de los 6 casos creemos prevenibles estas reacciones adversas.

INTERACCIONES.

Se dice que ocurre una interacción cuando los efectos de un fármaco se modifican por la presencia de otro fármaco, o bien de un alimento, una bebida o algún agente químico ambiental¹¹⁵.

En un estudio¹¹⁵ hospitalario de los años 60 ya se halló que el porcentaje de interacciones era del 7% en quienes tomaban de 6 a 10 fármacos, pero se elevaba al 40% en aquéllos que ingerían entre 16 y 20, lo cual representa un aumento desproporcionado. En estudios¹¹⁵ más recientes, en los que se han considerado sólo aquellas interacciones de posible importancia clínica, la incidencia de interacciones oscila entre el 0,3% y el 80%. Estas cifras tan discordantes son debidas a que no se ha tenido en cuenta la distinción entre la incidencia de las interacciones potenciales y la

incidencia de aquéllas en las que realmente surgen problemas clínicos. Al mismo tiempo debe considerarse la infranotificación de los profesionales sanitarios, el hecho de que no se conozcan las posibles interacciones de todos los principios activos así como que muchos pacientes dejan de tomar los medicamentos por su cuenta sin consultar con el profesional que se lo prescribió.

En nuestro estudio, 5 pacientes sufrieron una RAM derivada de una interacción medicamentosa, lo cual supone una incidencia de un 9,26%.

El grupo terapéutico más frecuentemente implicado fue el C, correspondiente al aparato cardiovascular, con 9 medicamentos: 5 diuréticos (3 espironolactona y 2 furosemida) y 4 antihipertensivos (2 IECA, 1 ARA II, 1 calcio-antagonista). La hiperpotasemia fue la RAM más frecuente, apareciendo en 4 de los 5 pacientes que sufrieron la interacción medicamentosa.

La interacción entre los IECA o ARA II con los diuréticos ahorradores de potasio y al mismo tiempo con los complementos de potasio está bastante bien documentada¹¹⁵ y muy demostrada. Su incidencia no está clara, pero, si se presenta, puede ser grave y potencialmente mortal.

Debido a que los IECA y los ARA II poseen efectos ahorradores de potasio (en concreto el losartán un 1,5% en los ensayos clínicos¹¹⁶), no habría, por lo general, que administrar simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, amiloride o triamtereno, ni complementos de potasio como el Boi-K. No obstante, si se cree que el uso de ambos fármacos es apropiado, habría que supervisar con mucho rigor las concentraciones plasmáticas de potasio para detectar rápidamente cualquier problema.

En el estudio RALES, los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III o IV de la New York Heart Association-NYHA) fueron aleatorizados a espironolactona o placebo¹¹⁷. Se utilizó un IECA en el 95% de los pacientes. A los 24 meses, la tasa de mortalidad con espironolactona fue un 30% menor que la del grupo placebo. La diferencia se atribuyó a un menor riesgo de muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca y por muerte súbita por problemas cardíacos en los pacientes tratados con espironolactona. Los pacientes con niveles elevados de creatinina o potasio se excluyeron del estudio, y a lo largo de la duración del estudio se realizaron pruebas periódicas de los niveles de potasio.

El estudio canadiense del impacto del RALES¹¹⁸ observó un aumento de cinco veces ($p < 0,001$) en las prescripciones de espironolactona entre pacientes mayores de 65 años que habían sido recientemente hospitalizados por insuficiencia cardíaca y estaban tomando IECA. En el mismo período, observaron que las hospitalizaciones por hiperpotasemia se triplicaron en la misma población de pacientes (11/1.000 pacientes; $p < 0,001$). La tasa de mortalidad por hiperpotasemia en el hospital también fue tres veces mayor (2/1.000; $p < 0,001$). No hubo una disminución concurrente del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Otros dos estudios^{119,120} han llamado la atención sobre los peligros de seguir las recomendaciones del RALES. Uno de ellos documentó que el 21% de los tratamientos de la insuficiencia cardíaca con espironolactona se suspendieron al detectarse una elevación de los niveles séricos de creatinina o de potasio¹¹⁹.

Otro caso de reacción adversa producida por interacción que merece una mención especial corresponde al paciente 42 de nuestro estudio, que sufrió una hemorragia digestiva alta tras la toma simultánea de prednisona, piroxicam y metamizol con los condicionantes de toma previa de acenocumarol y de insuficiencia renal crónica.

Al examinar las fichas técnicas de los tres principios activos prescritos por un trauma torácico comprobamos que para la prednisona¹²¹ el riesgo de úlcera gástrica es catalogado como "ocasional", entre el 1-9% de los casos; para el piroxicam¹²² un 20%; y el metamizol¹²³ igualmente en ficha técnica advierte del riesgo de hemorragia gastrointestinal; los tres comparten una característica común y es que son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas por lo que los efectos sumatorios de estos tres principios activos en un paciente de 85 años, al que no se le prescribió un IBP, favorecieron la aparición de una úlcera gástrica cuyo sangrado fue mayor de lo esperado por la acción anticoagulante del acenocumarol.

Todo acto médico suele conducir a la prescripción de uno o varios fármacos, y si no se tienen en cuenta determinados factores y circunstancias, el resultado puede ocasionar una interacción medicamentosa. Por ello, a continuación se enumeran unas consideraciones generales para evitar su aparición:

- Estar siempre alerta ante cualquier fármaco que tenga una estrecha ventana terapéutica o en el que sea necesario mantener sus concentraciones séricas en un nivel adecuado o por encima del mismo.
- Recordar los fármacos que son inductores o inhibidores enzimáticos.
- Recordar la farmacología básica de los medicamentos en cuestión, de modo que no pasen por alto los problemas obvios, y tratar de imaginar las posibles consecuencias si se administran conjuntamente con fármacos que actúan sobre los mismos receptores.
- Los ancianos presentan un mayor riesgo de sufrir RAM por tener disminuidas las funciones hepática y renal, de las cuales dependen el aclaramiento de la gran mayoría de fármacos.

GRAVEDAD, DESENLACE Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Más del 80% de las RAM notificadas fueron consideradas como graves, siendo algunas de ellas tan importantes que obligaron al ingreso, prolongar la hospitalización, llegando incluso a provocar discapacidad, poner en peligro la vida del paciente o hasta la muerte misma del paciente.

De manera similar a lo observado en el conjunto de pacientes que sufrieron una RAM, el grupo terapéutico más frecuentemente implicado en la generación de RAM que motivaron ingreso también fue el cardiovascular (digoxina y espironolactona), seguido del sistema nervioso (tramadol y fentanilo), generando trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos e íleo) y trastornos del metabolismo y de la nutrición (hiperpotasemias).

Es muy interesante destacar que en la casi totalidad de los casos considerados como graves, la RAM constaba en la ficha técnica del medicamento sospechoso, siendo por tanto conocida y/o esperable. Por ello, en los casos en que el medicamento ya había causado una RAM en el paciente (los casos de intoxicación por digoxina), en el caso de las reacciones dosis-dependientes (antihipertensivos o diuréticos por ejemplo) o en los casos en que no se ajustó la dosis a la función renal creemos que las RAM habrían sido potencialmente evitables.

Igualmente habría que añadir que en el grupo de los pacientes que ingresan por la RAM y en los que la RAM pone en riesgo su vida es donde hemos encontrado la proporción más alta de pacientes con peores cifras de función renal, por lo que un ajuste más estricto de las dosis de medicamentos podría igualmente haber evitado estas reacciones. Esta afirmación la basamos en que en estos dos subgrupos de pacientes predominaban los casos de hiperkaliemia asociada al uso de IECA/ARA II, con o sin diuréticos ahorradores de potasio, y las intoxicaciones por digoxina, reacciones en las que la dosis juega un papel más notable por lo que creemos que unas dosis más adecuadas a su estado renal hubieran evitado la RAM o bien haber sido de menos gravedad.

En cuanto al tratamiento que han requerido todas estas RAM, en la gran mayoría de los casos la retirada del medicamento sospechoso o la disminución de la dosis inicialmente prescrita, además del tratamiento farmacológico y la terapia higiénico-dietética (en su mayoría dieta astringente y/o suero fisiológico) consiguió que la RAM mejorara y que el paciente se recuperara sin secuelas.

Durante la fase de recogida de información se evidenció la aparición de flebitis asociada al uso de quinolonas intravenosas. Se apreció que la infusión del medicamento era demasiado rápida en todos los casos cuando en la ficha técnica de estos productos se indica que debe ser al menos en 60 minutos. Tras comentarlo en el servicio médico se trasladó la información al equipo de enfermería de planta para su conocimiento y así evitar sucesivos problemas.

INFRANOTIFICACIÓN.

Como ya se ha explicado anteriormente, las cifras existentes en la literatura así como los datos que aporta el SEFV, indican que la infranotificación de RAM es un hecho frecuente y muy extendido. En nuestro caso el 57,41% de las RAM no constaban en los informes de alta ni en la historia clínica del paciente. Otro dato a añadir es que en los casos en que sí se advirtió y anotó que había aparecido una RAM en algún paciente, ésta sólo constaba en la historia clínica pero no en el informe de alta, con lo que el paciente al ser dado de alta no cuenta en su poder con la información completa de su estancia hospitalaria y por tanto su médico de Atención Primaria desconocerá ese hecho. Esta falta de información

puede hacer incurrir nuevamente en la prescripción del medicamento causante sin haber tomado previamente las medidas adecuadas para que no se repitiera la reacción.

Creemos que sería necesario por tanto una mayor implicación del personal sanitario en la notificación de RAM, bien de forma espontánea o intensiva, así como la implementación del CMBD para aumentar la detección de dichas reacciones. Además la reciente posibilidad de comunicar las RAM vía internet podría facilitar aun más la notificación de las mismas en el supuesto que no estuvieran disponibles las tarjetas amarillas clásicas.

ENCUESTA ENTREGADA A LOS PACIENTES.

Dado que sólo se recuperaron 6 encuestas de las 46 entregadas, a pesar de haber intentado concienciar a personal sanitario y a los pacientes, no creemos que este método de recopilación de información sobre medicamentos sea válido.

Creemos que el hecho de que el inicio del estudio coincidiera con los meses de verano, que es cuando hay más personal sanitario no habitual (eventuales, sustitutos, acúmulo de tareas, etc.), ha limitado el número de encuestas recopiladas. Igualmente, creemos que los pacientes no están acostumbrados a tener que informar por escrito al personal sanitario de sus síntomas, ya que pueden hacerlo verbalmente en cualquier momento.

Dado que no hemos encontrado otros estudios en los que se realice una petición de auto-seguimiento de síntomas durante el ingreso, no podemos realizar una comparación adecuada, pero sí podemos concluir que en nuestro caso no ha sido un método válido para la recopilación de las RAM en pacientes hospitalizados.

Esta encuesta podría ser considerada como un proyecto de notificación espontánea por parte del paciente, pero con dos diferencias con respecto a lo establecido recientemente en la legislación:

- La encuesta presentaba un listado con signos y síntomas muy frecuentes, por lo tanto sería una notificación dirigida o circunscrita a estos listados.
- Es una notificación obligada, en tanto en cuanto, al paciente o familia acompañante, se le dijo que debían rellenarla y entregarla al alta.

A la vista de los resultados obtenidos creemos que se debería concienciar más a la población de que su colaboración a la hora de notificar la sospecha de haber sufrido una RAM es muy necesaria y que desde hace unos meses ya pueden hacerlo vía internet.

CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS.

En este estudio, dejando a un lado los temas relacionados con la salud de los pacientes y los cuidados o supervisión que los familiares realizan de sus allegados, hemos constatado que las RAM han generado más de 200 días de ingreso y un enorme gasto económico en recursos sanitarios y en personal.

El estudio de Vallano⁹³ relativo a los costes derivados de la presencia de RAM estima que aproximadamente cada RAM suponen 3.332 dólares americanos. En los estudios españoles, Puche⁸⁹ estimó que suponían 2.500€ por RAM y Carrasco⁸⁶ entre 3.857 y 4.656€ por ingreso del paciente. Al cabo del año el gasto podría suponer según Rottenkolber¹²⁴ unos 87 millones/año en tan sólo las prevenibles (Tabla 16).

Se ha de recordar que en nuestro país la sanidad es universal y gratuita y en otros países de nuestro entorno se factura por consulta y/o por prueba realizada y por lo tanto la metodología utilizada para contabilizar el gasto sanitario difiere enormemente.

A la hora de abordar los costes que supone un ingreso hemos de tener en cuenta que el hospital emite una factura al Servicio Aragonés de Salud (SAS) de la siguiente forma:

- Una visita a urgencias supone 130,79€, en los que se incluye la asistencia sanitaria (médico, enfermero y celador), analítica completa de urgencias y radiografía o ecografía. El resto de pruebas se tarifican al margen.
- Una estancia en planta supone 499,02€, en los que se incluye también la asistencia sanitaria, así como todas las analíticas, pruebas de imagen (radiografías y ecografías) y alimentación. El resto de pruebas o cirugías irían al margen.

Este sistema de facturación no permite establecer una correcta contabilidad del gasto sanitario generado por las RAM, ya que por ejemplo, puede darse el caso que un paciente en urgencias sólo precise ser visitado por un médico y darle de alta, o bien precise analítica y radiografía. En ambos casos el gasto real generado será diferente, si

bien, la factura emitida desde el hospital al SAS será la misma. Además en la Orden, de 21 de enero de 2010, del Gobierno de Aragón por la que se regula la acción concertada en materia de prestaciones de servicios sanitarios, no constan todos los procedimientos que se realizan a nivel hospitalario y por tanto hacer la contabilidad de forma externa entraña una enorme complejidad.

Entre nuestros objetivos no estaba la estimación de costes de las RAM, sin embargo queremos exponer nuevamente a modo de resumen nuestros datos, que por sí solos evidencian el enorme gasto que las RAM han generado a nivel hospitalario:

- Más de 200 días de ingreso.
- Más de 100 estudios de laboratorio.
- En pruebas diagnósticas: 65 electrocardiogramas, más de 30 radiografías, 8 ecografías, 3 TAC, 2 endoscopias y 1 implantación de marcapasos.
- Más de 30 interconsultas médicas, los avisos a las enfermeras y celadores.
- Material fungible, medicamentos usados para el tratamiento de las RAM y para el control de la patología de base del paciente ingresado.

A la vista de estos datos y de los expuestos en la Tabla 16, que corresponden a estudios específicos para estimar el gasto sanitario derivado de las RAM, podemos concluir que las RAM no generan sólo un daño físico al paciente sino también un enorme coste para el sistema sanitario, por lo que creemos que todas las medidas deben ir encaminadas inicialmente a la prevención y detección precoz de las mismas para mejorar la seguridad del paciente y por tanto posteriormente reducir los costes que éstas pudieran generar.

AUTOR	COSTE/CASO RAM	COSTE GLOBAL/AÑO
Bates ¹²⁶	1.740 Euros	
Classen ¹²⁷	1.996 Euros	
Moore ⁶⁶	2.610 Euros	
Wiffen ¹²⁸	1.371 Euros	570 millones de Euros
Pirmohamed ⁵⁸	2.744 Euros	706 millones de Euros
Bond ¹²⁵	2.015 Euros	285 millones de Euros
Vallano ⁹³	3.332 Dólares americanos	
Puche ⁸⁹	2.500 Euros	
Carrasco ⁸⁶	3.857-4.656 Euros	272 millones de Euros
Rottenkolber ¹²⁴	2.250 Euros	87 millones de Euros las prevenibles. El total anual sería 434 millones de Euros.
Dormann ⁶⁴		56.200 Euros

Tabla 16. Gasto sanitario derivado de las RAM.

VII. CONCLUSIONES.

- 1°. La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en los servicios de Medicina Interna de los hospitales de la Comunidad Autónoma de Aragón es de un 21,34%.
- 2°. La incidencia de ingresos en los servicios de Medicina Interna de nuestra Comunidad Autónoma debidos a una RAM es de un 7,11%.
- 3°. La incidencia de fallecimientos en nuestro estudio por causa de una RAM es de un 1,97%.
- 4°. Las características de los pacientes que sufren una RAM en nuestro estudio son que presentan una edad superior a los 75 años, son pluripatológicos y están polimedicados.
- 5°. Existe una relación estadísticamente significativa entre la edad y la probabilidad de sufrir una RAM durante el ingreso en los servicios de Medicina Interna de los hospitales de nuestra Comunidad.
- 6°. La estancia media de los pacientes que sufren una RAM en los servicios de Medicina Interna en los hospitales de nuestra Comunidad es de 15 días. Siendo de 11 días en aquéllos que ingresan por causa de una RAM y de 17 días en aquéllos que ingresan por otro motivo y durante su ingreso sufren la RAM, hallándose una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos últimos grupos.
- 7°. Existe una relación estadísticamente significativa entre la edad del paciente y la probabilidad de que exista polimedicación al alta.
- 8°. El órgano más frecuentemente afectado por una RAM, independientemente de la causa de ingreso, es el gastrointestinal, siendo las náuseas y los vómitos los síntomas predominantes.

9°. El grupo terapéutico más frecuentemente implicado en la génesis de una RAM es el cardiovascular, siendo la digoxina y la furosemida los principales agentes causales.

10°. En el 99% de los casos la RAM constaba descrita en la ficha técnica del medicamento sospechoso.

11°. La gran mayoría de las RAM detectadas se consideraron graves.

12°. En las interacciones detectadas, la RAM más frecuente es la hiperpotasemia, resultado del uso de antihipertensivos y diuréticos.

13°. Existe una evidente falta de registro de las RAM detectadas en los informes de alta de los pacientes. Esta infranotificación puede repercutir gravemente en la salud del paciente e igualmente generar que el médico de Atención Primaria, responsable del posterior control del paciente, no cuente con toda la información farmacológica del paciente.

14°. La monitorización intensiva se confirma como el método de mayor sensibilidad para la identificación de RAM.

15°. La encuesta sistematizada con signos/síntomas alertantes entregada a los pacientes no ha sido de utilidad en nuestro estudio.

16°. La prevención y detección precoz de las RAM en un servicio médico supondría el ahorro anual de cientos de miles de euros.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2012.htm>. Consultado el 28 de Marzo 2013.
2. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editors. Farmacología humana. 3º edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164.
3. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, director. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001; p.161-190.
4. McGavock H. Prescription-related illness -a scandalous pandemic. J Eval Clin Pract. 2004; 10: 491-7.
5. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 16-38.
6. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Sistema Español de Farmacovigilancia. Manual de codificación, 1996.
7. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G, editors. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2º edición. Barcelona: Masson-Salvat Medicina; p. 219-231.
8. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Farmacia hospitalaria. p. 575-598.

9. Vallvé C. Seguridad y medicamentos-reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.
10. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin*. 1998; 111: 92-98.
11. De Abajo Iglesias FJ, García Rodríguez LA, Salvador Rosa A. Proyecto BIFAP. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. Versión 4 (25/2/03). [En línea], consultado el 12/6/2012. Disponible en www.bifap.org/.
12. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: *El ensayo clínico en España* (García AG y Gandía L eds). Farmaindustria, Madrid, 2001; 191-216.
13. Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, et al. *Etudes de cohortes en pharmacovigilance*, 2ª ed. ARME- Pharmacovigilance editions. Bordeaux, 1995.
14. Inman WHW. *Monitoring for drug safety*, MTD Press Limited, Lancaster, England, 1996.
15. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Prescription-event monitoring. En: Inman WHW, ed. *Monitoring for drug safety*, 2.ª ed. Lancaster: MTP Press, 1986; 213-35.
16. Rossi AC, Hsu JP, Faich GA. Ulcerogenicity of piroxicam: an analysis of spontaneous reported data. *Br Med J*. 1987; 294: 147-50.
17. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med*. 1986; 146: 1931-4.
18. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20: 193-200.

19. Davidsen F, Haghfelt T, Gram LF, Brosen K. Adverse drug reactions and drug noncompliance as primary causes of admission to a cardiology department. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 34: 83-6.
20. Mitchell AA, Hartz SC, Shapiro S, Slone D. Patterns of preadmission medication use among hospitalized children. *Pediatr Pharmacol.* 1982; 2: 209-16.
21. Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions - epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 39: 321-5.
22. Chan TYK, Chan JCN, Tomlinson B, Critchley JAJH. Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Saf.* 1992; 7: 235-40.
23. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related admission to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 33: 61-8.
24. Abadías M, De la Fuente V, Monmany J, Gich I, Torrent J, Jané E. Programa para la detección de reacciones adversas a medicamentos. *Sant Pau.* 1987; 8: 65-73.
25. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. *Med Clín.* 1988; 91: 124-7.
26. Ibáñez L, Laporte JR, Camé X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf.* 1991; 6: 450-9.
27. Garijo B, de Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Careas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clín Esp.* 1991; 188: 7-12.
28. De Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A, et al. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clín* 1989; 92: 530-5.

29. Laporte JR, Carné X, Figueras A, Vidal X, Juan J. The value of the case-control approach for the evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the previous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. En: Rainsford KD, Velo GP, eds. Side-effects of anti-inflammatory drugs 3. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1992: 9-17.
30. Figueras A. El valor de les dades d'utilització de medicaments en l'estudi de l'associació entre l'hemorràgia digestiva i els analgesics i antiinflamatoris. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 1990.
31. Lawson D. Intensive monitoring studies in hospitals - I: Boston Collaborative Drug Surveillance Program. En: Inman WHW, ed. Monitoring for drug safety, 2.^a ed. Lancaster: MTP Press, 1986: 255-76.
32. Moir DC. Intensive monitoring in hospitals - II: The Aberdeen-Dundee system. En: Inman WHW, ed. Monitoring for drug safety, 2.^a ed. Lancaster: MTP Press, 1986: 277-89.
33. Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse drug reactions within a drug surveillance program. JAMA. 1968; 205: 99-101.
34. Danielson DA, Porter JB, Dinan B J, O'Connor PC, Lawson DH, Kellaway GS et al. Drug monitoring of surgical patients. JAMA. 1982; 248: 1482-5.
35. Jick H, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis GP, Siskind V, Slone D. Comprehensive drug surveillance. JAMA. 1970; 213: 1455-61.
36. Lawson DH, Jick H. Drug prescribing in hospitals: an international comparison. Am J Pub Health. 1977; 66: 644-8.
37. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions. Drug Saf. 2006; 29 (5): 385-396.

38. Inman WHW (1976). Detection and investigation of drug safety problems (eds) Gent M & Shagamatsu I. In Epidemiological issues in reported drug induced illnesses. Canada: McMaster University Library Press.
39. Biriell C, Edwards R. Reasons for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on a International review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997; 6(1): 21-26.
40. Álvarez A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Martín LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54: 483-488.
41. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BHCh. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 623-627.
42. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care.* 1999; 37(8): 809-814.
43. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Physician's attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *J Eval Clin Pract.* 2001; 7(4): 347-54.
44. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *J Eval Clin Pract.* 2004; 10 (4): 483-489.
45. Vallano A, Cereza G, Pedrós C, Agustí A, Danés I, Aguilera C et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(6): 653-658.
46. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case -control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005; 28(9): 825-833.

47. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296 (9): 1086-1093.
48. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Díaz S, Laheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacist in a Spanish region. *Drug Saf*. 2007; 30 (11): 1073-1082.
49. Baena D. Obstáculos para la notificación desde la Asistencia Primaria. V Jornadas de Farmacovigilancia. 12-13 noviembre 2004. Barcelona. Mesa redonda 1: ponencia 2.
50. De Frutos MJ, Lázaro A, Llinares V, Azpiazu M, Serrano A, López de Castro F. Reacciones adversas a medicamentos en un centro de salud. *Aten Primaria*. 1994; 14: 783-6.
51. Torelló J, Castillo JR, Laínez MM, García M, Arias A. Reacciones adversas a medicamentos notificadas por los médicos de atención primaria de Andalucía. Análisis de la infranotificación. *Aten Primaria*. 1994; 13: 307-11.
52. Serrano G, Esteban C, Gijón JA, Vaquero I, Vázquez MI, Ibáñez C, Frías J. Reacciones adversas a medicamentos y programa de notificación espontánea: una encuesta de opinión a médicos de atención primaria. *Aten Primaria*. 1997; 19: 307-12.
53. Van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 703-8.
54. Tejedor N, Sánchez del Viso Y, Zafra E, Turabián JL. Infranotificación de reacciones adversas a medicamentos: ¿es debida a la atención primaria o a la hospitalaria? *Aten Primaria*. 1994; 14: 1154-5.
55. Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M, Horner R, Rowe PH. Communication regarding adverse drug reactions between secondary and primary care: a postal questionnaire survey of general practitioners. *J Clin Pharm Ther*. 1999; 24: 133-9.

56. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1556-64.
57. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring Cost and Benefit Considerations Part II: Cost and Preventability of Adverse Drug Reactions Leading to Hospital Admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997; 6: 79-90.
58. Pirmohamed J, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004; 329: 15-9.
59. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharmacy Therap.* 2006; 31: 335-41.
60. OMS. Centro de prensa. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Nota descriptiva: 293. Octubre de 2008. Disponible en: www.who.int/es.
61. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200-5.
62. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45: 309-314.
63. Dartnell JG, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon ME, Nestor PJ, et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust.* 1996; 164(11): 659-62.
64. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2000; 22(2): 161-8.

65. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 158-167.
66. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45(3): 301-8.
67. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf.* 2003; 26(5): 353-62.
68. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 56(2): 181-6.
69. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions. *Presse Med.* 2000; 29(2): 111-4.
70. Camargo AL, Cardoso MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohorte study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 143-149.
71. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62(2): 225-31.
72. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheesth K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf.* 2006; 29(2): 161-168.
73. Passarelli MC, Jacob-Filho M, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs aging.* 2005; 22(9): 767-777.

74. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clinical Pharmacology*. 2007; 7: 9.
75. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010; 12:5(11):e13977.
76. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010; 103(6): 239-50.
77. Vora MB, Trivedi HR, Shah BK, Tripathi CB. Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: A prospective cohort study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011; 2(1): 21–25.
78. Díez Jarilla JL, Muñoz Bellido JL, de Castro del Pozo S. Patología yatrogénica en un servicio de medicina interna. II. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clín*. 1986; 87: 131-4.
79. Formiga F, Jover A, Mascaró J. Reacciones adversas a medicamentos: más frecuentes en mayores de 65 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001; 36(4): 241-242.
80. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp*. 2002; 26 (2): 77-89.
81. Vila A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M y grupo para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin*. 2003; 120(16): 613-618.

82. Muro V, Martínez-López I, Puigventos F. Identificación y evaluación de reacciones adversas a medicamentos a través del sistema de codificación CMBD del hospital Son Dureta. 2003. Disponible en: www.elcomprimido.com/farhsd/farmacovigestudioCMBD.
83. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Pérez E, Cordón C, Moreno A et al. Effects of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003; 31(3): 694-8.
84. Pardo AJ, González LG, Manzano MV, Gómez MJ, Puche E. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009; 47(10): 596-602.
85. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp*. 2006; 206(7): 336-339.
86. Carrasco P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 287.
87. Otero-López M, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin*. 2006; 126(3): 81-87.
88. Berga-Culleré C, Gorgas-Torner MQ, Altimiras-Ruiz J, Tuset-Creus M, Besalduch-Martín M et al. Detecting adverse drug events during the hospital stay. *Farm Hosp*. 2009; 33(6): 312-323.
89. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007; 24(12): 574-578.

90. Zapatero A, Barba R, Ruíz J, Losa E, Marco J, Plaza S et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010; 210(6): 263-269.
91. Sánchez JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández MC, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(12): 1257-64.
92. Pérez C, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso. *Farm Hosp.* 2011; 35(5): 236-243.
93. Vallano A, Agustí A, Pedrós C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit.* 2012; 26(3): 277-283.
94. Muehlberger N, Scheneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 1997; 6 (Supl 3): 71-7.
95. Rodríguez M, Stoyanova A. The influence of the type of insurance access on health and of education on health services utilization patterns. *Gac Sanit.* 2004; 18(Supl 1): 102-11.
96. Mannesse C, Derkx FH, Ridder MA, Veld AJ, Van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing.* 2000; 29: 35-39.
97. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969; 1: 536-9.
98. Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions: reactions in patients in a general medical service. *Bull John Hopkins Hosp.* 1966; 119: 299-315.

99. Carbonin P. Is age an independent risk factor of ADRs in hospitalised medical patients?. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39: 1093-9.
100. Vila; Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Yatrogenia. En: *Geriatría Clínica*. 3.º ed. esp. México: McGraw-Hill Interamericana 1997; 305-42.
101. Aranaz-Andrés JM, Limón R, Mira JJ, Aibar C, Gea MT, Agra Y; ENEAS Working Group. What makes hospitalized patients more vulnerable and increases their risk of experiencing an adverse event?. *Int J Qual Health Care.* 2011; 23(6): 705-12.
102. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de pacientes pluripatológicos. Estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigaciones. 2009. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf.
103. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Proceso asistencial integrado: Atención al paciente pluripatológico. 2002.
104. Gómez-Pavón J, González-García P, Francés-Román I, Vidán-Astiz M, Gutiérrez-Rodríguez J et al. Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010; 45: 89-96.
105. Gómez J. El anciano frágil. Detección, prevención e intervención en situaciones de debilidad y deterioro de su salud. Servicio de Promoción de la salud. Instituto de salud pública. Consejería de Sanidad. Madrid: Nueva Imprenta 2003.
106. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 72-83.
107. Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En "Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea". Grupo IFAS (eds). Madrid: Jarpyo; 1998: 37-61.

108. Ibáñez L, Laporte JR, Camé X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf.* 1991; 6: 450-9.
109. Wysowski D, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1363-1369.
110. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24(2): 46-54.
111. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital?. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 63(2): 136-147.
112. Hidalgo A, García J, Carvajal A. Mortalidad y morbilidad producidas por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. *Pharmaceutical Care España.* 1999; 1: 179-186.
113. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Subgrupos ATC y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N° 4/2011. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PACompletoVol35n4.pdf. Fecha de acceso: 12 de junio de 2012.
114. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La digoxina, hoy. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 27, N° 4/2003. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27_4digoxina.pdf. Fecha de acceso: 12 de junio de 2013.
115. Baxter K. Stockley. Interacciones farmacológicas. 2ª Edición. Barcelona: Pharma editores. 2007.

116. Cozaar. (Losartán). Merck Sharp & Dohme Ltd. Summary of product characteristics. December 2001.
117. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med.* 1999; 341: 709-17.
118. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New Engl J Med.* 2004; 251: 543-51.
119. Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Tolerability of spironolactone in patients with chronic heart failure - a cautionary message. *Br J Clin Pharmacology.* 2004; 58: 554-7.
120. Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency in patients with heart failure. *Amer Heart J.* 2004; 148: 971-8.
121. Ficha técnica. Prednisona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es>.
122. Ficha técnica. Piroxicam. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es>.
123. Ficha técnica. Metamizol. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Santidad y Consumo. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es>.
124. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S et al; Net of Regional Pharmacovigilance Centers. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(6): 626-34.

125. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(5): 601-8.
126. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995; 274(1): 29-34.
127. Classen DC, Pestonik SL, Evans S, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*. 1991; 266: 2847-51.
128. 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; 1-15. Disponible en bandolier.com.

IX. ANEXOS.

ANEXO 1. ENCUESTA ENTREGADA A TODOS LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

HABITACIÓN	PESO	TALLA	SEXO	EDAD

Estimado paciente, para un mejor control de su sintomatología durante su estancia en el hospital, rogamos que rellene esta hoja cuando presente alguno de los síntomas que a continuación se desarrollan, anotando el día de inicio así como el día de fin de los síntomas.

Esta hoja ayudará a recopilar mejor su evolución durante el ingreso pero no sustituye el hecho de que exponga verbalmente a su médico y/o enfermera cualquier situación nueva durante su estancia.

Antes de irse de alta o ser trasladado a otra planta, por favor, entregue esta hoja a su médico o enfermera.

SÍNTOMAS	DÍA DE INICIO	DÍA FIN DE SÍNTOMAS
MANCHAS EN LA PIEL		
GRANOS		
PICORES		
EDEMAS		
DOLOR MUSCULAR		
CALAMBRES		
TORPEZA		
CONFUSIÓN		
TEMBLORES		
VÉRTIGO-MAREO		

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

DOLOR DE CABEZA		
NÁUSEAS		
VÓMITOS		
DIARREA		
ESTREÑIMIENTO		
SANGRADO		
DOLOR ABDOMINAL		
PALPITACIONES		
FATIGA		
PROBLEMAS PARA RESPIRAR		
TOS		
OTROS:		

ANEXO 2. RESUMEN DE LOS 54 PACIENTES QUE SUFRIERON LAS RAM.

PACIENTE	SEXO	EDAD	DÍAS DE INGRESO	RAM	MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS
1	Mujer	85	14	Hematoma	Heparina sódica y clexane®
2	Varón	72	8	Diarrea	Tavanic®
				Taquicardia y ansiedad	Ventolín®
3	Varón	88	15	Edema en EEII	Adalat®
4*	Varón	81	7	Fecaloma, íleo mecánico y deterioro cognitivo	Durogesic® y tramadol
5	Varón	82	21	Flebitis	Pantocarm®, tazocel®, clindamicina y seguril®
6	Varón	65	11	Flebitis	Tavanic®, zitromax®, seguril® y rocefalín®
7*	Mujer	81	14	Hiperpotasemia	Aldactone® y renitec®
				Hiperglucemia	Urbasón®
8	Mujer	81	21	Parestesias y prurito en la zona de inyección	Tavanic®
9	Varón	72	20	Erupción maculopapulosa	Tazocel®
10*	Mujer	82	7	Mareo y caídas	Dogmatil® y serc®
11	Mujer	81	18	Hiponatremia	Seguril® y ameride®
12	Mujer	83	15	Diarrea	Pantomicina y augmentine®
				Micosis oral	Rocefalín® y klacid®
				Flebitis	Rocefalín® y klacid®
				Calambres	Seguril® y zyloric®
13*	Mujer	25	7	Hipocoagulabilidad, hematoma, hematuria y anemia	Sintrom®
14	Mujer	79	14	Hipertensión	Dacortin®
15*	Mujer	81	14	Hiperpotasemia	Cozaar®
16	Varón	76	8	Taquipnea	Ventolín®

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

PACIENTE	SEXO	EDAD	DÍAS DE INGRESO	RAM	MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS
17*	Varón	61	9	Fiebre, escalofríos y vómitos	Plavix®
				Hipertiroidismo subclínico	Levothroid®
18	Varón	84	12	Hipotensión	Seguril® y renitec®
19*a	Varón	74	14	Bradicardia y síncope	Digoxina
20a	Varón	74	5	Bradicardia	Digoxina
21	Varón	81	18	Hipoglucemia, náuseas, vómitos, sudoración y malestar general	Euglucón®
22	Varón	77	21	Insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia	Aldactone®, renitec® y seguril®
23	Varón	77	17	Diarrea y micosis oportunistas	Baycip® y urbasón®
				Flebitis	Baycip®, urbasón® y seguril®
24	Mujer	83	13	Hiper glucemia	Urbasón® y dacortin®
25	Mujer	86	14	Flebitis	Baycip®, pantocarm® y perfalgan®
				Náuseas y vómitos	Prozac®
26	Varón	67	6	Hiper glucemia	Urbasón®
27*	Varón	84	7	Hiperpotasemia y bradiarritmia	Aldactone®, aspartato de potasio, nifedipino y furosemida
28*	Varón	81	10	Náuseas, vómitos, diarrea, hiporexia y presíncope	Digoxina
29*	Varón	80	5	Disminución del nivel de consciencia	Benzodiazepinas
30	Varón	81	10	Hipotensión y mareo	Atacand® y seguril®
31*	Varón	68	14	Disminución del nivel de consciencia, vómitos, retención urinaria y gástrica e íleo mecánico	Adolonta®, cloruro mórfico, tranxilium®, haloperidol® y deprax®
32	Mujer	71	19	Flebitis	Urbasón®
				Vómitos	Flutox®

PACIENTE	SEXO	EDAD	DÍAS DE INGRESO	RAM	MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS
33	Varón	78	25	Hipopotasemia	Seguril® y dilutol®
				Hipotensión y mareo	Coropres®, renitec® y seguril®
34*	Mujer	83	6	Epigastralgia, dispepsia, hiporexia, astenia e intoxicación digitálica	Digoxina
35	Mujer	83	12	Hematuria	Clexane® y adiro®
36*	Mujer	84	7	Estreñimiento, dolor abdominal, hiporexia, náuseas y vómitos	Durogesic®
				Deshidratación e hiponatremia	Seguril® e higrotona®
37*	Mujer	89	15	Hiperpotasemia	Acovil®, aldactone A® y zyloric®
				Hipopotasemia	Resin calcio, bicarbonato y seguril®
38	Mujer	91	14	Diarrea	Tavanic®
				Somnolencia	Haloperidol®
39	Varón	73	10	Diarrea	Augmentine®
40*	Mujer	70	30	Íleo mecánico	Plenur® y anafranil®
				Diabetes insípida nefrogénica e hiperparatiroidismo	Plenur®
41*	Varón	85	7	Hemorragia por úlcera gástrica	Sintrom®, nolotil®, feldene®, polaramine® y dacortin®
42	Varón	92	21	Micosis oral	Orbenin® y baycip®
				Diarrea y flebitis	Baycip®
43	Varón	85	31	Intervalo QT alargado, taquicardia ventricular, vómitos, hiporexia, dolor abdominal e intoxicación digitálica	Trangorex®, digoxina y lanirapid®
				Flebitis	Seguril® y digoxina
				Patrón intersticial pulmonar	Trangorex®
				Hiporexia y dolor abdominal	Digoxina

Análisis de la incidencia, características e implicaciones clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario.

PACIENTE	SEXO	EDAD	DÍAS DE INGRESO	RAM	MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS
44	Mujer	68	13	Náuseas y vómitos	Digoxina
45*	Mujer	68	9	Vértigo, náuseas y vómitos	Tramadol
46	Mujer	80	12	Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Digoxina
				Hiperpotasemia	Aldactone® y cozaar®
47	Varón	86	11	Diarrea	Tavanic®
48	Varón	69	18	Hemorragia gastrointestinal alta	Adiro®, plavix® y clexane®
49	Varón	73	14	Diarrea	Augmentine® y tienam®
50*	Varón	88	12	Hipotensión, mareo y presíncope	Renitec®, enconcor® y dilutol®
51	Varón	72	28	Hiperglucemia	Decadran®
52	Varón	85	12	Hiponatremia e hiperpotasemia	Seguril® y renitec®
				Hipertiroidismo subclínico	Trangorex®
53	Mujer	87	21	Exantema y prurito	Augmentine®
54	Mujer	78	23	Hipopotasemia	Seguril®
				Hiperglucemia	Suero glucosalino y urbasón®
				Hiperpotasemia	Suero glucosalino con cloruro de potasio

* Indica ingreso por RAM; a indica que es un reingreso del mismo paciente.

