



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

Acontecimientos Adversos a  
Medicamentos usados en el Tratamiento  
de Patologías Cardiovasculares  
en el ámbito Hospitalario

D<sup>a</sup>. Josefa Rodríguez Tortosa

**2014**

JOSÉ GALCERÁ TOMÁS, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del HCUVA y Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

JESÚS HERNÁNDEZ CASCALES, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Certifican:

Que Dña JOSEFA RODRIGUEZ TORTOSA, ha realizado, bajo su dirección el trabajo titulado: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en Farmacia.

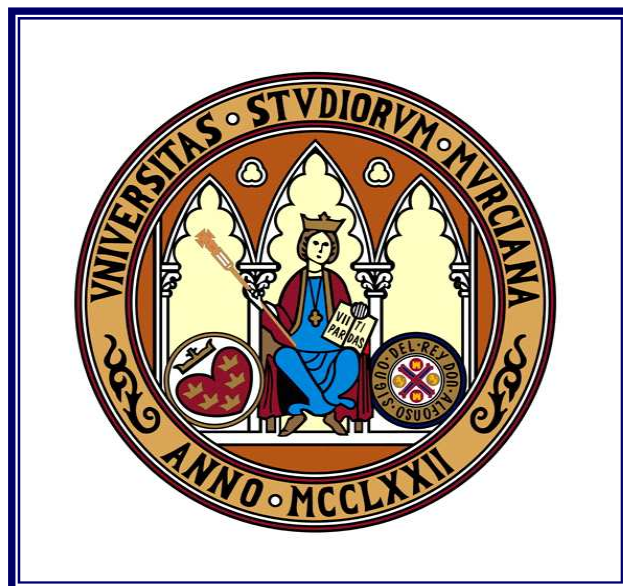
Murcia, 8 de septiembre de 2014.

Fdo. Dr. D. JOSÉ GALCERÁ TOMÁS

Fdo. Dr. D. JESÚS HERNÁNDEZ CASCALES

## INDICE

Agradecimientos	v
Resumen	vi
Abstract	viii
Abreviaturas	x
Lista de ilustraciones (Figuras y Tablas)	xi
<b>1.-INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. TERMINOLOGÍA	3
1.2. FARMACOVIGILANCIA	7
1.2.1 Evolución histórica	7
1.2.2 Desarrollo de nuevos medicamentos	9
1.2.3 Sistemas de Farmacovigilancia	12
1.2.3.1 Farmacovigilancia en el ámbito hospitalario	16
1.3 PREVALENCIA, MORBIMORTALIDAD Y REPERCUSIÓN ECONÓMICA ASOCIADA A LOS AAM	18
1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AAM	20
1.5 CLASIFICACION TERAPEUTICA	21
1.5.1 Clasificación Anatómica Terapéutica de los fármacos relacionados con el tratamiento de patologías cardiovascular	23
1.6 DIFICULTADES EN LA IDENTIFICACION DE LOS AAM DURANTE LA HOSPITALIZACION	32
<b>2.-OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>3.-MATERIAL Y METODOS</b>	<b>37</b>
3.1 TIPO DE ESTUDIO	39
3.2 CENTRO Y SELECCIÓN DE LA POBLACION DEL ESTUDIO	39
3.3 MUESTRA DE ESTUDIO	39
3.4 CRITERIOS DE EVALUACION	42
3.5 ANALISIS ESTADISTICO	45
<b>4.- RESULTADOS</b>	<b>46</b>
4.1 INCIDENCIA DE AAM TOTALES Y ATRIBUIDOS A FARMACOS CARDIOVASCULARES A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO	48
4.2 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION GLOBAL DEL ESTUDIO	49
4.3 MOTIVO DE INGRESO Y DIAGNÓSTICO PRINCIPAL	51
4.4 TRATAMIENTO PREVIO Y DURANTE LA HOSPITALIZACION	53
4.5 FARMACOS CARDIOVASCULARES RESPONSABLES DE AAM	57
4.5.1 Verificación y discrepancias tras la revisión con la codificación	57
4.5.2 Características de los pacientes atendiendo a la confirmación o no de AAM	63
4.5.3 Características de los pacientes atendiendo a los fármacos más frecuentemente imputados	64
4.6 CLASIFICACION DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A FARMACOS CARDIOVASCULARES	65
4.6.1 Según sus manifestaciones clínicas	65
4.6.2 Evitabilidad	67
4.6.3 Gravedad	69
4.6.4 Causalidad	69



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A  
MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO  
DE PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES  
EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO**

**Josefa Rodríguez Tortosa**

**2014**

JOSÉ GALCERÁ TOMÁS, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del HCUVA y Profesor Asociado del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

JESÚS HERNÁNDEZ CASCALES, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Certifican:

Que Dña JOSEFA RODRIGUEZ TORTOSA, ha realizado, bajo su dirección el trabajo titulado: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE PATOLOGIAS CARDIOVASCULARES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Murcia, 8 de septiembre de 2014.

Fdo. Dr. D. JOSÉ GALCERÁ TOMÁS

Fdo. Dr. D. JESÚS HERNÁNDEZ CASCALES

## INDICE

Agradecimientos	v
Resumen	vi
Abstract	viii
Abreviaturas	x
Lista de ilustraciones (Figuras y Tablas)	xi
<b>1.-INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. TERMINOLOGÍA	3
1.2. FARMACOVIGILANCIA	7
1.2.1 Evolución histórica	7
1.2.2 Desarrollo de nuevos medicamentos	9
1.2.3 Sistemas de Farmacovigilancia	12
1.2.3.1 Farmacovigilancia en el ámbito hospitalario	16
1.3 PREVALENCIA, MORBIMORTALIDAD Y REPERCUSIÓN ECONÓMICA ASOCIADA A LOS AAM	18
1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AAM	20
1.5 CLASIFICACION TERAPEUTICA	21
1.5.1 Clasificación Anatómica Terapéutica de los fármacos relacionados con el tratamiento de patologías cardiovascular	23
1.6 DIFICULTADES EN LA IDENTIFICACION DE LOS AAM DURANTE LA HOSPITALIZACION	32
<b>2.-OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>3.-MATERIAL Y METODOS</b>	<b>37</b>
3.1 TIPO DE ESTUDIO	39
3.2 CENTRO Y SELECCIÓN DE LA POBLACION DEL ESTUDIO	39
3.3 MUESTRA DE ESTUDIO	39
3.4 CRITERIOS DE EVALUACION	42
3.5 ANALISIS ESTADISTICO	45
<b>4.- RESULTADOS</b>	<b>46</b>
4.1 INCIDENCIA DE AAM TOTALES Y ATRIBUIDOS A FARMACOS CARDIOVASCULARES A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO	48
4.2 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION GLOBAL DEL ESTUDIO	49
4.3 MOTIVO DE INGRESO Y DIAGNÓSTICO PRINCIPAL	51
4.4 TRATAMIENTO PREVIO Y DURANTE LA HOSPITALIZACION	53
4.5 FARMACOS CARDIOVASCULARES RESPONSABLES DE AAM	57
4.5.1 Verificación y discrepancias tras la revisión con la codificación	57
4.5.2 Características de los pacientes atendiendo a la confirmación o no de AAM	63
4.5.3 Características de los pacientes atendiendo a los fármacos más frecuentemente imputados	64
4.6 CLASIFICACION DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A FARMACOS CARDIOVASCULARES	65
4.6.1 Según sus manifestaciones clínicas	65
4.6.2 Evitabilidad	67
4.6.3 Gravedad	69
4.6.4 Causalidad	69

4.7 FACTORES ASOCIADOS A LA CODIFICACIÓN ERRÓNEA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS	70
4.8 MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO ASOCIADA A LOS DIFERENTES FÁRMACOS IMPUTADOS Y ATENDIENDO A LA CODIFICACIÓN O NO ERRÓNEA	71
<b>5.- DISCUSION</b>	<b>73</b>
5.1 INCIDENCIA DE AAM	75
5.2 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION	78
5.3 FÁRMACOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE AAM	80
5.4 AAM DE ACUERDO A SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, EVITABILIDAD, GRAVEDAD Y CAUSALIDAD	83
5.4.1 Según sus manifestaciones clínicas	83
5.4.2 Según evitabilidad, gravedad y causalidad	84
5.5 UTILIDAD Y FIABILIDAD DEL CMBD PARA LA DETECCION DE AAM	86
<b>6.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>88</b>
<b>7.- CONCLUSIONES</b>	<b>91</b>
<b>8.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>94</b>
<b>9.- ANEXOS</b>	<b>102</b>
ANEXO I	104
ANEXO II	109

*A mi familia*



## AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra, han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral. En particular a:

Profesor Dr. José Galcerá Tomás, al que quiero agradecer de manera especial y sincera todo su apoyo y confianza en mi trabajo, pues sin él no hubiese sido posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral, destacando su gran dedicación, disponibilidad e interminable paciencia.

Profesor Dr. Jesús Hernández Cáscales, por su intensa labor en la orientación, dirección y supervisión realizada.

Dr. Pascual Rodríguez García y Dra. Josefa Tortosa Oltra, mis padres, por guiarme en los comienzos de esta Tesis y transmitirme el ánimo y la fuerza para terminarla.

M<sup>a</sup> Jesús Jornet Gisbert por su ayuda y facilidades prestadas para la obtención de datos relevantes de esta Tesis Doctoral.

Mercedes Gómez Guillamón Buendía por su gran aportación en la finalización de este trabajo.

Mis compañeras por su ayuda y por hacer el día de trabajo más agradable.

Mis amigos que siempre me han preguntado y acompañado.

Mi familia fuente de apoyo constante e incondicional, que sin su ayuda hubiese sido imposible culminar este trabajo.

Javier y Nicolás, por estar siempre ahí, por ayudarme en los momentos difíciles por ser como sois.

## RESUMEN

### **Objetivo**

Analizar la incidencia de los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) en general y la incidencia específica de AAM usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares (AAMCV) en pacientes hospitalizados, determinar las características de dichos pacientes, identificar los fármacos implicados, las manifestaciones clínicas, evaluar la evitabilidad, gravedad y causalidad así como verificar la calidad del sistema de codificación.

### **Material y métodos**

Estudio observacional retrospectivo perteneciente al periodo enero 2001- diciembre 2007 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, en el que a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) se identificaron aquellos pacientes mayores de 14 años ingresados, al menos 24 horas, y en cuyo informe de alta incluían los códigos relativos a AAM producidos por fármacos cardiovasculares.

### **Resultados**

De 253.338 informes de alta la incidencia de AAM en general, fue del 2,68% (n=6.786), siendo los fármacos cardiovasculares responsables en el 17,47% de los casos (n=1.187). El estudio se centró en 593 casos, seleccionados de forma aleatoria entre los 1.187 casos en los que se había codificado un AAMCV. En la muestra estudiada las mujeres contribuyeron en mayor proporción que los hombres 57,2%(339) y *respecto a la edad* la mediana fue de 76 años (Rango Intercuartílico 68 y 82 años). Tras la revisión pormenorizada de las historias clínicas se encontró una discrepancia con la codificación de 63 casos en los que no se confirmó la existencia real de AAM, por lo que el estudio se restringió a 530 casos confirmados de AAMCV. Los fármacos más frecuentemente implicados en AAM fueron Acenocumarol 23,9%, digoxina 20,4% y diuréticos 13,7% y las manifestaciones de AAM más frecuentes fueron las atribuibles a los efectos esperados del fármaco potencialmente responsable, hemorragia 32,1%, arritmias 21,6% y alteraciones hidroelectrolíticas 10,5%. En cuanto a la evitabilidad la mayoría de los AAM fueron considerados inevitables 91,9%. Respecto a la gravedad 56,7% fueron moderados, 16,9% leves, 14,2% graves y 1,7% mortales. En relación a la causalidad en la mayoría de los casos fue considerada probable 84,4%, definitiva en el 8,1% de los casos y posible en el 6,2%.

## **Conclusiones**

La incidencia de AMM codificados fue relativamente baja en nuestro medio hospitalario. Los fármacos más frecuentemente imputados en los AAMCV fueron acenocumarol, digoxina y diuréticos. Los AAMCV fueron principalmente inevitables, de gravedad moderada y causalidad probable. El estudio revela errores de codificación por lo que sería útil alguna actuación de mejora.

## **ABSTRACT**

### **Objective**

To analyze the incidence of total adverse drug events (ADE) in hospitalized patients, particularly focus on those related to cardiovascular drugs (ADECV), to determine patients's characteristic, drugs involved, associated clinical signs and symptoms, their potential avoidability, severity, causality and the reliability of the codification system.

### **Method**

We retrospectively identified all clinical records of all consecutively more than 24-hour hospitalized patients and older than 14 years at the University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (Spain) from January 2001 to January 2008. Using the minimum basic data set (MBDS) we identified all ADE codes related to cardiovascular drugs (ADECVD) to carefully review the clinical records of a randomized sample.

### **Results**

Among 253,338 hospital discharge reports, the incidence of total coded ADE was 2,68% (n=6.786), 1,178 (17,47%) of them related to any cardiovascular drug. Among these 1,178 patients we selected a randomized simple of 593 patients. Patients with ADECV were more frequently women 57,2%(n 339) and median age was 76 years (interquartile range 65-83). After the review of all medical records we found 63 cases in which we could not identify the real occurrence of ADECV due to the absence of signs and/or symptoms related to the coded drug. Therefore the study was focus on 530 cases in which ADECV was confirmed. Drugs most frequently involved were acenocumarol 23.9%, digoxin 20.4% and diuretics 13.7%. Clinical signs and symptoms more often described were hemorrhage 32.1%, arrhythmia 21.6% and electrolyte disturbances 10.5%. Most of the ADECV were considered as unavoidable, 91.9%. As=regard as the severity of ADECV, 56.7% were moderate, 16.9% mild, 14.2% severe and 1.7% fatal. Causality of ADECV was more often classified as probable, 84.4% , highly probable in 8.1% and possible in 6.2% of the cases.

## **Conclusions**

The incidence of coded ADECV during the study period was relatively low in our hospitalized patients. Drugs most commonly involved were acenocumarol, digoxin and diuretics. ADECVD were mostly unavoidable, moderate severity and probable causality. Our data study showed some discrepancies suggesting codification errors, mainly related to misinterpretation of the real existence of ADE. Therefore, efforts should be made to improve the relationship between the responsible of written clinical records and the Codification Service.

## ABREVIATURAS

AAM	Acontecimiento adverso a medicamentos.
AAMCV	Acontecimiento adverso a medicamentos usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario.
ARA	Antagonistas del sistema renina-angiotensina.
AINE	Antiinflamatorios no esteroidicos.
ATC	Clasificación Anatómica Terapéutica Química.
CIE 9MC	Clasificación Internacional de Enfermedades 9 <sup>º</sup> revisión. Modificación clínica.
CSMUH	Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos.
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.
DDD	Dosis diaria definida.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
FEDRA	Farmacovigilancia Española datos de reacciones adversas.
FDA	Food and Drug Administration.
DIG	Grupo de investigación de digoxina.
GRD	Grupos relacionados con el diagnóstico.
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
INR	International Normalized Ratio.
JGT	José Galcera Tomás.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PRG	Pascual Rodríguez García.
RAM	Reacción adversa a medicamentos.
SDMDU	Sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias.
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia.

## LISTA DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

Figura 1	Fases de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento	11
Figura 2	Tarjeta amarilla	15
Figura 3	Número de AAM codificados en cada año durante el periodo 2001-2007	48
Figura 4	Distribución de los AAMCV (expresados en porcentajes) seleccionados aleatoriamente a lo largo del periodo 2001-2007	49
Figura 5	Distribución de los pacientes en número y porcentaje atendiendo a la duración de su estancia hospitalaria	53
Figura 6	Porcentaje de pacientes atendiendo al número de fármacos	54
Figura 7	Porcentaje de administración de los fármacos cardiovasculares previo al ingreso, durante la hospitalización y al alta.	56
Figura 8	Casos de discrepancia con la codificación	59
Figura 9	Porcentaje de AAMCV atendiendo a su evitabilidad	67
Figura 10	Distribución de las causas de AAMCV prevenibles	68
Figura 11	Curvas de Kaplan-Meier	71
Figura 12	Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el primer año	72
Figura 13	Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a largo plazo	72

### TABLAS

Tabla I	Código ATC de la digoxina	23
Tabla II	Clasificación anatómica terapéutica de fármacos usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares.	26
Tabla III	Códigos relativos a AAM producidos por fármacos cardiovasculares	40
Tabla IV	Probabilidad de producción de AAM	43
Tabla V	Características de la población general (n 593)	50
Tabla VI	Motivo de ingreso	51
Tabla VII	Diagnóstico principal	52
Tabla VIII	Fármacos cardiovasculares responsables de AAM imputados por el Servicio de Codificación	57
Tabla IX	Concordancia entre la codificación y la existencia real de AAMCV	58
Tabla X	Posibles causas de la codificación inadecuada de AAMCV en 63 casos	59
Tabla XI	Discordancias entre el fármaco imputado por codificación y la revisión	60
Tabla XII	Fármacos cardiovasculares responsables de AAM tras la revisión	62
Tabla XIII	Características de los pacientes atendiendo a la confirmación o no de AAMCV	63
Tabla XIV	Comparación de los tres fármacos más implicados en la aparición de AAMCV	64
Tabla XV	Acontecimientos adversos a medicamentos cardiovasculares.	65
Tabla XVI	AAM atribuidos a los tres fármacos más frecuentemente imputados	66
Tabla XVII	Fármacos responsables de los AAMCV prevenibles	67
Tabla XVIII	Fármacos en los que no se confirmó la existencia de AAMCV	70
Tabla A	Tratamientos	109
Tabla B	Fármacos imputados responsables de AA tras la revisión y por codificación	110





# I. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio derivado de su administración sea mayor que los riesgos que dicha administración pueda conllevar. Idealmente, debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo asociado<sup>1</sup>. Sin embargo el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo por la posible aparición de efectos adversos, riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.

### 1.1 TERMINOLOGÍA

Existe cierta confusión entre los términos utilizados para clasificar los distintos efectos nocivos de los medicamentos<sup>2</sup>. Es frecuente el empleo de diferentes términos para referirse de forma indistinta a algunos de estos efectos. Sin embargo, a veces se consideran sinónimos términos que definen conceptos diferentes<sup>3</sup>, por lo que es importante definir la terminología a utilizar.

El término **reacción adversa a medicamento (RAM)**, traducción de la expresión inglesa (*adverse drug reaction*), se define como cualquier efecto nocivo o indeseado que se presentan tras la administración de un fármaco a las dosis utilizadas normalmente para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función fisiológica<sup>4</sup>. Se considera que la RAM no supone un mal uso de los medicamentos, por lo tanto el término RAM excluye los casos de sobredosificación, es decir la administración de dosis superiores a las recomendadas, que son consideradas como "**efecto tóxico**" (toxic effect)<sup>5</sup>.

Es frecuente también la utilización del término "**efecto secundario**" como los derivados de la acción terapéutica primaria del fármaco (secondary effects) por ejemplo la aparición de alteraciones de la flora microbiana tras la administración de antibióticos de amplio espectro<sup>5</sup>. Otro término relacionado con el anterior es "**efectos colaterales**" traducción de la expresión anglosajona (side effects) que se definen como los efectos que se derivan de la propia acción del fármaco, pero cuya aparición no se considera un efecto terapéutico, por ejemplo el estreñimiento que aparece durante el tratamiento con morfina<sup>4</sup>. Los términos anteriores se tienden a unificar con el término RAM.

Las RAM se clasifican en reacciones adversas relacionadas con la dosis, tipo A y no relacionadas con la dosis, tipo B. Posteriormente fueron añadidos los tipos C, D y E (relacionadas con la dosis y el tiempo) y más recientemente el tipo F.

**Tipo A.** La denominación proviene de la inicial de la palabra inglesa “augmented” y son las reacciones más frecuentes. Su característica principal es una respuesta aumentada a la dosis administrada por una alteración farmacocinética o farmacodinámica, por lo que son dosis-dependientes. Ésta suele ser una exageración del efecto farmacológico previsible con la administración del fármaco, ya sea el efecto terapéutico deseado o alguno de los colaterales. Los efectos indeseables de tipo A suelen ser más frecuentes con aquellos fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Por ejemplo los anticoagulantes (acenocumarol y heparina), antiarritmicos (lidocaína y amiodarona), antihipertensivos (IECA) y digitalicos (digoxina), entre otros. En este tipo de fármacos los cambios farmacocinéticos pueden modificar sustancialmente la concentración farmacológica en los lugares de acción.<sup>4,6</sup>

**Tipo B.** De “bizarro” (raro, extraño). Estas reacciones adversas son menos frecuentes que las anteriores, aparecen en casos esporádicos y dependen de ciertas características peculiares de los pacientes a quienes se administran. La principal característica que las diferencia de las del tipo A es su independencia en la dosis administrada, y se deben principalmente a mecanismos inmunológicos y farmacogenéticos. Las reacciones adversas por mecanismos inmunológicos es lo que tradicionalmente se denomina reacciones alérgicas, en las cuales no existe una relación directa dosis-respuesta ya que dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones muy graves. Se producen como consecuencia de la activación de la respuesta inmunitaria del paciente frente a un fármaco. Los mecanismos de producción de las alergias farmacológicas son los propios de las reacciones de hipersensibilidad y existen distintos tipos<sup>4</sup>:

Tipo I o de hipersensibilidad inmediata y anafiláctica, el fármaco se suele unir a una proteína formando un hapteno que actúa como antígeno favoreciendo la aparición de anticuerpos (inmunoglobulina E) que se localizan en la superficie de los mastocitos y basófilos. Al administrar de nuevo el fármaco se combina con los anticuerpos produciendo una reacción antígeno-anticuerpo que ocasionan la desgranulación y liberación de mediadores, provocando urticaria, rinitis, asma bronquial, angioedema y shock anafiláctico.

Tipo II o citotóxicas, el mecanismo de acción consiste en la formación del complejo fármaco-membrana celular-anticuerpo con activación del complemento y lisis celular. Las manifestaciones clínicas son anemia, trombocitopenia y neutropenia.

Tipo III o inmunocomplejos, se produce la formación de complejos fármaco-anticuerpo con depósito en tejidos y activación del complemento con lesión del endotelio capilar, produciendo como manifestaciones clínicas la enfermedad del suero (artritis, fiebre, adenopatías, urticaria y exantema maculopapular).

Tipo IV o hipersensibilidad retardada, se produce por la sensibilización de los linfocitos T por el complejo fármaco-anticuerpo y activación de la respuesta inflamatoria, originando manifestaciones clínicas como dermatitis de contacto o más graves como el síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica.

Estas reacciones alérgicas son difícilmente predecibles y en muchas ocasiones no es posible determinar el mecanismo exacto responsable de las mismas<sup>4</sup>.

Un segundo grupo de reacciones adversas de tipo B son las causadas por variaciones farmacogenéticas como por ejemplo las relacionadas con la biología del hematíe y la porfiria. En las primeras existe un déficit de alguna de las tres enzimas eritrocitarias, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión-reductasa (GR) y metahemoglobín-reductasa (MR), produciendo este déficit diferentes consecuencias según el tipo de fármaco administrado<sup>4</sup>.

La porfiria es una enfermedad hereditaria producida por un déficit en la síntesis de porfirinas y del anillo hem a consecuencia de una disminución en una de las enzimas de la cadena sintética, por lo que tras la administración de fármacos inductores enzimáticos se desencadena el ataque de porfiria<sup>4</sup>.

**Tipo C.** En este caso la letra C proviene de “chronic” (crónico). Las reacciones adversas de este tipo aparecen tras la administración prolongada o continuada del fármaco. Son debidas a la aparición de fenómenos adaptativos celulares como la farmacodependencia (opioides), la discinesia tardía (neurolépticos) o el síndrome de cushing (glucocorticoides) y como consecuencia de lesiones que aparecen tras su administración prolongada, como los depósitos corneales por amiodarona<sup>4</sup>.

**Tipo D o reacciones retardadas.** La letra D proviene de “delayed ”que significa retraso. Están relacionadas con el tiempo y son poco frecuentes, suelen aparecer un tiempo después de la administración del fármaco, generalmente años. Los más importantes son los efectos teratogénos y carcinogénos<sup>4,6</sup>.

**Tipo E.** Estas reacciones aparecen como consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un fármaco. Por ejemplo las crisis comiciales por supresión brusca de antiepilépticos, el síndrome de abstinencia por la supresión brusca de opiodes (morfina), por lo que para evitar este tipo de reacciones adversas habrá que retirar los fármacos que las producen reduciendo la dosis de forma progresiva hasta su total supresión<sup>4</sup>.

**Tipo F.** Este tipo es de reciente incorporación, y no se deben al principio activo sino a excipientes, impurezas o contaminantes. Sin embargo otros autores consideran este tipo de reacciones las producidas por un fallo del tratamiento que a menudo se deben a interacciones medicamentosas<sup>4,6</sup>.

Además de las RAM<sub>s</sub>, que se producen cuando los fármacos se utilizan en condiciones apropiadas, también se producen otros efectos nocivos por fallos o errores durante el complejo proceso de prescripción y administración del medicamento<sup>3</sup>. De ahí que se comience a utilizar con frecuencia el término **acontecimiento adverso a medicamentos (AAM)** (equivalente del anglicismo *adverse drug event*) que engloba tanto al concepto de RAM como a cualquier daño grave o leve causado por la administración de un medicamento en condiciones diferentes a las de su correcto uso terapéutico. Es decir, su objetivo radica no sólo en detectar el tipo de efectos nocivos provocados por los medicamentos, sino en identificar aquellos producidos por errores y llegar a conocer los fallos que han permitido que sucedieran<sup>3,4</sup>.

Los AAM pueden clasificarse en dos tipos:

- **AAM no prevenibles.** Son aquellos AAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las RAM<sub>s</sub><sup>3</sup>.
- **AAM prevenibles.** Son aquellos AAM causados por errores de medicación<sup>3</sup>.

Los errores de medicación pueden ocurrir durante todo el proceso del acto terapéutico. Dicho proceso en el medio hospitalario comienza con la prescripción del medicamento que posteriormente, tiene que ser transcrita por un profesional sanitario, normalmente una enfermera, quien, a su vez, prepara dicha medicación y la distribuye para la administración al paciente. Durante este proceso los errores más importantes en los pacientes hospitalizados son los siguientes<sup>7</sup>:

- Errores de prescripción: medicamento erróneo, medicamento correcto pero paciente equivocado, forma galénica no adecuada, dosis no correcta.

- Errores en la transcripción: debido a letra ilegible, mala interpretación de las prescripciones.
- Errores en la preparación y dispensación de la medicación.
- Error en la administración: dosis equivocada, dosis adicional, administración en tiempos inadecuados.....etc.

El estudio de los errores de medicación se enmarca dentro de la política de calidad con el fin de reducir el riesgo asociado al uso de medicamentos<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, en la actualidad se considera que es más apropiado que los estudios aborden de forma global y más precisa el análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), término más amplio que el de reacciones adversas a medicamentos (RAM)<sup>8</sup>.

## **1.2 FARMACOVIGILANCIA**

La prevención de los AAM constituye uno de los aspectos relevantes dentro de la nueva concepción de lo que actualmente se ha denominado la seguridad del paciente. Esta actividad es propia de la Farmacovigilancia, que se define como el conjunto de actividades de salud pública que tienen por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos. En esta introducción revisaremos de forma somera la evolución histórica y la situación actual de la importancia de la detección y evaluación de dichos acontecimientos.

### **1.2.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA**

Los efectos adversos de los medicamentos han constituido un motivo de preocupación desde los orígenes de la terapéutica<sup>3</sup>. Ya Homero (700 años a.C), después Hipócrates (570-460 a.C) y posteriormente Sócrates (469-399 a.C.) definieron en sus manuscritos cuadros indeseables producidos por fármacos<sup>9,4</sup>. Más tarde Paracelso (1493-1541), indicó que los medicamentos debían dosificarse cuidadosamente pues, de lo contrario, pueden actuar como “venenos”. Withering (1745-1799) investigó la eficacia de las hojas de la *Digitalis purpurea*, en pacientes con insuficiencia cardíaca, y publicó sus conclusiones en un trabajo en el que ya describe ciertos peligros que conlleva la ingestión de infusiones de esta

planta<sup>9,4,10,11</sup>. Sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX cuando se iniciaron los primeros estudios dirigidos a conocer la toxicidad de los nuevos medicamentos. Entre estos estudios destaca el realizado en 1880 en el Reino Unido sobre la relación entre la administración de cloroformo con casos de muerte súbita, a consecuencia de los efectos cardiodepresores de dicho compuesto<sup>9</sup>. Otros hitos importantes fueron la descripción de casos de ictericia y necrosis hepática fulminante por el uso de compuestos Arsenobenzólicos (Salvarsán) y la de colostasis asociada a la utilización del analgésico (Concofen) a principios de los años 20 del pasado siglo<sup>9,4</sup>.

A pesar de estas evidencias, fue el conocido episodio de la sulfanilamida, ocurrido en los Estados Unidos de Norteamérica en 1937, el que produjo una mayor concienciación del riesgo asociado a la utilización de los medicamentos, ya que ocasionó la muerte de un centenar de niños tras la toma de un elixir de sulfanilamida<sup>4,3</sup>. Durante la investigación posterior se demostró que uno de los excipientes había sido sustituido por dietilenglicol (disolvente letal) a fin de mejorar la solubilidad del fármaco<sup>12</sup>. Es muy probable que la no obligatoriedad de realizar estudios previos con los excipientes utilizados ni de comunicar cualquier cambio de éstos, hubiera contribuido a los dramáticos efectos causados por el referido elixir que el fabricante pudo realizar sin ningún tipo de trabas. Este grave accidente llevó a promulgar la primera disposición legal que exigió la realización de ensayos de toxicidad, hasta entonces no requeridos, para autorizar la comercialización de un nuevo medicamento<sup>3</sup>. Además, condicionó una modificación de las competencias del organismo que se ocupaba hasta entonces de retirar los alimentos y medicamentos adulterados, *Food and Drug Administration* (FDA), el cual incorporó a sus funciones la supervisión y evaluación de la seguridad de los nuevos medicamentos antes de su comercialización<sup>3,4,12</sup>.

A pesar de reconocer la toxicidad de algunos medicamentos, las autoridades sanitarias no fueron conscientes de la dimensión del riesgo hasta 1962 cuando se reconoció como una verdadera tragedia los graves daños producidos en el desarrollo fetal por el principio activo talidomida, que originó numerosos casos de focomelia (de focos: foca y melos: miembro), una anomalía congénita que se caracteriza por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades<sup>4,12</sup>. La talidomida cuyo nombre comercial era Colegan, era un medicamento que se podía conseguir sin receta y estaba particularmente indicado en las mujeres durante las primeras semanas de embarazo, para tratar el malestar y los vómitos e incluso para ayudar a conciliar el sueño. Un ginecólogo australiano, William McBride, detectó un aumento del 20% de niños con malformaciones en madres que habían tomado



dicho fármaco<sup>13</sup>. Este hecho fue comunicado por diferentes médicos en revistas científicas, en la sección de “cartas al director”, pero a pesar de ello, el fármaco tardó años en ser retirado del mercado, de modo que estuvo a la venta en diferentes países desde 1957 hasta finales de 1961, lo que contribuyó a que resultaran afectados con terribles deformaciones más de 8.000 niños. Dicha tragedia pudo haberse evitado si los laboratorios hubieran hecho caso de las sospechas iniciales de varios científicos<sup>4,14</sup>. La tragedia de la talidomida tuvo un gran impacto social, pero no fue el último caso de múltiples Reacciones Adversas producidas por un fármaco. En 1971 se detectó que el uso de dietilestilbestrol u otros estrógenos sintéticos para prevenir el aborto se asoció a la aparición de adenocarcinomas vaginales y cervicales en hijas de mujeres que lo habían recibido durante su embarazo<sup>4</sup>. Estos casos, indujeron a que países adoptaran legislaciones que obligaban a estudiar experimentalmente el desarrollo de nuevos medicamentos así como su uso antes de su comercialización.

### **1.2.2 DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS**

El conocimiento de las reacciones adversas y la relación beneficio-riesgo de los medicamentos obligó a los gobiernos a emitir normas y reglamentos que protegieran a los pacientes de los mismos. La investigación de RAMs se realiza durante todas las fases del estudio del desarrollo de nuevos fármacos. De hecho la definición de Ensayo Clínico ( que es la herramienta metodológica básica en dicho desarrollo) se define según la Ley del Medicamento, como la “evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada a poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos, su perfil farmacocinético, establecer su eficacia, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad”<sup>4</sup>.

El ensayo clínico es el método científicamente válido que limita los sesgos en los resultados al incorporar dos importantes características como son la asignación aleatoria de los sujetos que participan o el método a ciego de evaluación de resultados.

Las fases establecidas de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento, en las que se investigan posibles RAMs, son fundamentalmente cuatro, fase I, II, III y IV aunque algunos autores añaden la llamada fase 0 o preclínica<sup>4</sup>.

**1. Fase preclínica o fase 0.** El objetivo principal de esta fase es determinar si la nueva molécula es suficientemente eficaz y segura para poder ser evaluada en seres humanos, debiendo reunir en dicha fase la máxima información posible sobre las propiedades farmacológicas (tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas) del principio activo. Para ello estos estudios se realizan de manera controlada in vitro en cultivos celulares y/o en animales de experimentación con la finalidad de poder valorar como responde el organismo al fármaco (farmacocinética), como actúa el fármaco en el organismo (farmacodinámica) y si dicho fármaco puede producir efectos tóxicos o nocivos para la salud. En esta fase se estudian los efectos farmacológicos del nuevo medicamento y su toxicidad, estableciéndose el índice terapéutico del fármaco, siendo esta fase diseñada con la finalidad de obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos sin exponerlos a riesgos injustificados<sup>1,9,4,15</sup>. Por este motivo se estudia la toxicidad aguda (administración única o repetida, con aumentos progresivos hasta causar la muerte del animal o efectos tóxicos manifiestos). También se investiga la toxicidad a medio y largo plazo sobre diferentes órganos y aparatos, administrando el compuesto durante 2 semanas (toxicidad subaguda), 3 meses (toxicidad subcrónica) y 6 meses a un año para observar la toxicidad a largo plazo (toxicidad crónica)<sup>4</sup>. Es necesaria también la realización de estudios específicos de genotoxicidad (efecto sobre la estructura genética de bacterias, células de mamífero en cultivo o pruebas in vivo para lesiones genéticas), carcinogénesis y efectos sobre fertilidad y teratogénesis (administración antes del apareamiento y durante la gestación).

Si el nuevo principio activo supera satisfactoriamente los estudios de toxicidad anteriormente citados se inicia el proceso de evaluación en humanos que comprende las fases anteriormente mencionadas y cuyas características describimos a continuación <sup>4</sup>.

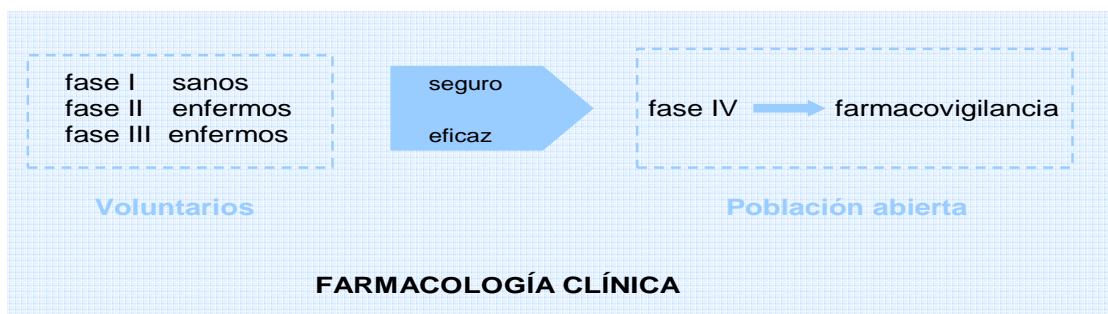
**2. Fase I.** Representa la primera administración de un nuevo fármaco a seres humanos y proporciona datos sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como información preliminar sobre su seguridad. El objetivo principal de esta fase es la determinación de la seguridad a corto plazo. Estos estudios incluyen un grupo pequeño de voluntarios sanos (20-80 individuos).

De manera ocasional estas pruebas se realizan en voluntarios enfermos, fundamentalmente cuando se espera toxicidad del fármaco, como suele ocurrir con los agentes antineoplásicos o sustancias para el tratamiento del sida<sup>16</sup>. Se evalúa la seguridad

del medicamento, administrándose dosis mucho más bajas de las consideradas activas y se investiga la posible aparición de efectos adversos. También se estudian sus características farmacocinéticas y su *tolerabilidad* para establecer las dosis clínicas seguras. La duración de estos estudios suele ser de 18 a 30 meses<sup>9</sup>.

**3. Fase II.** En esta fase el fármaco es estudiado en pacientes con la enfermedad a cuyo tratamiento va a ser destinado el fármaco y tienen como objetivo valorar la eficacia real del nuevo fármaco. Para ello es frecuente que en los estudios de fase II se realicen ensayos clínicos aleatorizados y comparados con placebo. En esta fase se suelen detectar los efectos adversos del medicamento en estudio, que se producen con elevada frecuencia pero no los infrecuentes ya que el número de pacientes que suelen participar es relativamente limitado (de 100 a 250 individuos). La duración aproximada de estos estudios suele oscilar entre 12 y 24 meses<sup>1,9,16,15</sup>

**4. Fase III.** En esta fase se realizan los estudios en poblaciones más elevadas de pacientes (de 1.000 a 5.000 pacientes, aunque rara vez superan los 3.000), con el fin de obtener datos que evidencien o no, la eficacia real y la seguridad del nuevo fármaco comparándolo con un fármaco de referencia<sup>4</sup>. Se utilizan técnicas de doble ciego y cruzado, siendo este tipo de estudios muy costosos y prolongados en el tiempo ya que suelen durar de 2 a 10 años<sup>16</sup>.



**Figura 1.** Fases de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento

**5. Fase IV ó fase post comercialización.** En esta fase se incluyen todos los ensayos realizados tras la comercialización del medicamento. Aunque el nuevo medicamento ya se haya registrado, se sigue vigilando su seguridad, debido a que en las fases anteriores se incluyen un número relativamente pequeño de pacientes insuficientes para poder detectar una reacción adversa poco frecuente. En esta fase se realiza la vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. Con ello se pretende establecer su eficacia y seguridad a largo plazo, así como su uso en todas aquellas situaciones que no se han explorado en las fases previas<sup>1,9,4,16,17</sup>.

### 1.2.3 SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA

Los ensayos clínicos previos a la comercialización no detectan la aparición de todos los efectos indeseables, pues se realizan en condiciones que distan de la práctica clínica habitual, ya que en dichos estudios participan relativamente pocos pacientes<sup>1</sup>. Estos ensayos se realizan en poblaciones seleccionadas de las que se excluye a ancianos, mujeres gestantes y niños. Además, las condiciones de uso se realizan con un estricto control médico más exhaustivo que el de la práctica clínica habitual<sup>9</sup>. Por tanto, aunque el fármaco haya superado todas las fases para su aprobación, es necesaria la existencia de sistemas de alarma que permitan detectar la aparición de reacciones adversas al medicamento y establecer si el fármaco tiene una relación de causalidad con ella, siendo éstos básicamente los objetivos de la farmacovigilancia<sup>4</sup>.

Se han creado diferentes sistemas para el registro de las reacciones adversas, siendo uno de los pioneros el que se inició en los Estados Unidos en 1961, cuando la FDA y Asociación Médica Americana, crearon un sistema de informe denominado ADE (Adverse Drugs Experience), que incluía a pequeños y grandes hospitales<sup>15</sup>. Sin embargo, este sistema contenía una información insuficiente. En 1985 la FDA estableció nuevas reglamentaciones y en 1992 se introdujeron las Guías para la información sobre reacciones adversas a medicamentos tras su comercialización (Guidelines for Postmarketing Reports of Adverse Drug Reactions), esta información debía ser presentada ante la FDA por la industria farmacéutica dentro de los 15 días de su conocimiento. En 1993 la FDA presentó el Programa de información de productos médicos (Medical Products Reporting Program) con la finalidad de facilitar el informe de acontecimientos adversos a la FDA mediante su envío telefónico con un sistema de llamadas gratuitas o por correo electrónico<sup>15</sup>.

La creación de este sistema mostró rápidamente su utilidad ya que en un periodo de 4 meses se recibieron 1.717 informes voluntarios de efectos adversos, un 77% por correo electrónico, un 21% por fax y un 2% por vía modem; el 53% de los mismos fue efectuado por farmacéuticos y un 20% por médicos. El sistema de la FDA recibió entre 1962 y 1992 un total de 750.000 informes de Acontecimientos adversos a medicamentos<sup>15</sup>.

Uno de los mayores problemas es el elevado porcentaje de acontecimientos adversos no notificados por los médicos. En un estudio realizado en Rhode Island<sup>18</sup> se constató que el médico sólo informa de un acontecimiento adverso al año, mientras que otro estudio en Maryland evidenció que los médicos sólo informan el 18% de los acontecimientos adversos que observan<sup>19</sup>.

En nuestro país la farmacovigilancia surgió a raíz de la iniciativa adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras el accidente con la talidomida. La OMS creó un programa internacional de monitorización de medicamentos (International Drug Monitoring Programme) que recibe, analiza e informa los acontecimientos adversos notificados en todo el mundo, desarrolla su actividad conjuntamente con la información procedente de la Unión Europea y de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento con la ayuda del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)<sup>15</sup>.

En diferentes países el informe de los acontecimientos adversos se ha desarrollado de distintas maneras. En nuestro país se articula en torno a dos instituciones básicas: el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH)<sup>20</sup>.

**El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano** está integrado por 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, uno por cada Comunidad Autónoma, más un Centro Coordinador, ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>21,22</sup>. En España las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios se registran en una base de datos nacional denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), que integra notificaciones procedentes de profesionales sanitarios, industria farmacéutica, referencias bibliográficas y estudios específicos, permitiendo acumular la información que

se notifica, una vez evaluada y codificada<sup>21,22</sup>. Toda la información es accesible en línea, desde cada Centro de Farmacovigilancia y en ella se recogen todos los casos de sospechas de RAM que reciben los centros desde su ámbito geográfico. Los Centros de Farmacovigilancia analizan esta información para determinar si aparecen nuevas señales, es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos. Los trabajos propios del SEFV se coordinan en un foro de discusión que es el Comité Técnico del SEFV, mediante el cual la AEMPS recibe las nuevas señales en farmacovigilancia que los centros identifican, siendo misión de la AEMPS determinar si es necesario modificar las condiciones de autorización del medicamento en base a esta información. Cuando en base a dicha información se hace necesario volver a evaluar la relación entre los riesgos y los beneficios del medicamento, la AEMPS cuenta con el asesoramiento del CSMUH<sup>20</sup>.

Existen distintos métodos de farmacovigilancia, siendo el método fundamental, a través del cual el SEFV-H lleva a cabo sus funciones, el “Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por profesionales sanitarios”, comúnmente conocido como “**Tarjeta Amarilla**”<sup>23</sup> (figura 2). Consiste en un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco. Los centros editan y distribuyen estos formularios de notificación con franqueo de destino que facilitan a los profesionales sanitarios la notificación de sospechas de RAM a medicamentos<sup>9,20</sup>. En el mismo impreso normalizado se exponen los puntos más importantes a tener en cuenta. En primer lugar, la identificación del paciente y todos los medicamentos administrados. Se ha de notificar en primera línea el fármaco que se considera más sospechoso de haber producido la reacción adversa, o bien poner un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos si se cree que hay más de uno. También hay que indicar las reacciones; fecha de comienzo y final de dichas reacciones, así como el desenlace de las mismas. Por último los datos del notificador y cualquier otro dato que el notificador considere de interés<sup>24</sup>.

Dicha notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios tiene algunos inconvenientes conocidos, siendo quizás el principal de ellos como anteriormente hemos comentado, la infranotificación, que se estima en torno al 90%<sup>25</sup>. Por todo esto, hace unos años se inició en el ámbito médico científico internacional un debate sobre la posibilidad de que fueran los propios pacientes los que informaran sobre las reacciones adversas que habían sufrido o sufrían como consecuencia de la utilización terapéutica de medicamentos<sup>25</sup>, poniéndose de manifiesto la conveniencia de desarrollar sistemas de



participación activa de los pacientes en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos<sup>22</sup>.

**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 para el resto de fármacos (incluido vacunas, medicamentos publicitarios, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos).

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**  Masculino  Femenino **Edad** \_\_\_\_\_ **Peso (Kg)** \_\_\_\_\_

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

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

\* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES ¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización o prolongación de la misma?	Sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
		Comienzo	Final	

**OBSERVACIONES ADICIONALES**

ORIGEN DE LA NOTIFICACIÓN: ASISTENCIA PRIMARIA  HOSPITALARIA  ESPECIALIZADA  OTROS \_\_\_\_\_

**NOTIFICADOR**  
Nombre \_\_\_\_\_  
Profesión \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_  
Centro de trabajo \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz: si necesita más tarjetas  / Si desea más información adicional

Centro de Farmacovigilancia Tfño: 968 36 66 44/45 Fax: 968 36 59 40

Por favor: doblar y pegar para su envío

Figura 2. Tarjeta amarilla

### 1.2.3.1 Farmacovigilancia en el ámbito hospitalario

En el ámbito hospitalario, además de los métodos clásicos de detección de AAM, como el descrito anteriormente o métodos epidemiológicos, vigilancia intensiva y registros de intervenciones farmacéuticas, se utilizan otros métodos indirectos basados en la explotación de datos informatizados con los que se puede aumentar los índices de detección de AAM<sup>2</sup>. Entre los referidos, se encuentra el **Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU)**, a través del cual se puede disponer de información inmediata y directa del uso de medicamentos en el hospital, lo que puede facilitar en gran medida 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, permita seguir la calidad de la farmacoterapia, tener un historial farmacológico del paciente, y la detección de AAM o cualquier otro proceso considerado de interés<sup>20</sup>.

Otro método basado en la explotación de datos informatizados es el Sistema de codificación hospitalaria mediante la utilización de los **Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD)**<sup>26</sup>. Es un sistema de clasificación de pacientes hospitalarios que los clasifica en grupos homogéneos teniendo en cuenta el consumo de recursos. Se trata de un programa informático que alimentado con datos de los pacientes dados de alta de un hospital, es capaz de clasificarlos en grupos clínicamente similares y con un consumo de recursos similar. La información necesaria para la obtención de los GRD se encuentra en la historia clínica del paciente y es lo que conforma el **Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)**<sup>26,27</sup>. La información que necesita el sistema GRD para clasificar cada paciente está contenida en el CMBD, que es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta, este conjunto de variables recoge datos administrativos, clínicos, demográficos y proporciona una información detallada del paciente.



Entre las 22 variables incluidas en el CMBD, se encuentran algunas de mayor interés relativo por sus potenciales aplicaciones en Farmacovigilancia<sup>20</sup>, siendo obligatorio para poder realizar la agrupación en GRD recoger en todo paciente ingresado en un hospital, al menos, los datos siguientes:

- Edad
- Sexo
- Circunstancias del alta (si el paciente está vivo o fallecido, se traslada a otro hospital o ha sido alta voluntaria)
- Diagnóstico principal
- Intervenciones u otros procedimientos realizados durante el ingreso
- Diagnósticos secundarios que coexisten con el principal en el momento del ingreso o se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria

Entre los datos más útiles, desde el punto de vista clínico, se encuentra la variable “diagnóstico principal”, que representa la causa del ingreso, y las correspondientes hasta 9 diagnósticos secundarios, que son codificados, tras la evaluación de la historia clínica con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9<sup>a</sup> Revisión Modificación Clínica (CIE9MC)<sup>28</sup>. La CIE9MC constituye, por tanto, la base para la normalización de esta información y su utilización requiere de la existencia de reglas que unifiquen criterios de aplicación, para lo cual en el año 1994 se creó la Unidad Técnica de la CIE9MC. En el año 1997 se llevó a cabo la última revisión del Manual de Usuario de la CIE9MC enfocada en aquellos aspectos concretos de la codificación que tuvieran una mayor complejidad. Desde entonces la Unidad Técnica de la CIE9MC (UT-CIE9MC) ha publicado numerosos boletines de codificación dedicados a capítulos concretos de la CIE9MC o a órganos y sistemas<sup>29,30</sup>.

De manera complementaria a los diagnósticos figura la variable denominada de causa externa, cuyos códigos “E” clasifican acontecimientos, circunstancias, fármacos o condiciones ambientales que sean causa de lesiones traumáticas, intoxicaciones o RAM. De éstos, los códigos que se encuentran comprendidos entre E-930 y E-949.9 corresponden a “Efectos adversos a medicamentos”, por lo que es posible conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso<sup>28</sup>.

Los GRD constituyen una metodología reconocida internacionalmente y probada durante muchos años para conocer la “casuística” del hospital (estructura interna de los casos del hospital), de un servicio o de una especialidad lo que permite disponer de indicadores

para compararla con la de otro similar o con la de un conjunto de hospitales nacionales o extranjeros<sup>29</sup>.

La revisión de estos registros puede tener gran interés desde el punto de vista de la farmacovigilancia. Sin embargo, la codificación al alta no está exenta de potenciales errores<sup>31</sup>. La principal limitación del CMBD para los estudios clínicos es que se basa en los datos de un informe clínico, que puede ser completo o no, por lo que la validez del CMBD depende de la calidad y exhaustividad del Informe Médico del Alta. También hay que tener en cuenta que está cumplimentado por personal administrativo, no siempre con un criterio uniforme, lo que puede implicar un alto número de errores o discrepancias<sup>31,32</sup>.

### **1.3 PREVALENCIA, MORBIMORTALIDAD Y REPERCUSIÓN ECONÓMICA ASOCIADA A LOS AAM**

Los AAM constituyen un problema de salud pública emergente con gran repercusión asistencial, social y económica. En las últimas décadas diversos estudios indican que un importante número de pacientes han sufrido esta iatrogenia derivada del uso clínico de los medicamentos<sup>2,33</sup>. En un meta-análisis de 33 estudios prospectivos publicados entre 1966 y 1996 realizado por Lazarau y col<sup>33</sup>, en el que se incluyen datos de 62.480 pacientes, se constató que el 10,9% de los pacientes hospitalizados habían sufrido una RAM y la incidencia de RAMs graves en esa población fue del 2,1%. Conociendo que la patología iatrogénica por medicamentos es responsable del 0,32% de la mortalidad en pacientes hospitalizados, se calculan unas 106.000 muertes producidas en el año 1994 en EEUU lo que sitúa a esta iatrogenia entre una de las seis primeras causas de muerte en ese país<sup>33,8</sup>.

En 1999, el "Institute of Medicine" de Estados Unidos, en su publicación "To Err Is Human: Building a Safer Health System"<sup>34</sup>, sostenía que la medicina no era tan segura como debiera serlo y recogía cuatro estudios al respecto en los que se evidenciaba una tasa de eventos adversos que originaron entre el 2,9% y el 3,4% de los ingresos hospitalarios, de los cuales entre un 53 y un 58% eran evitables<sup>35</sup>. Estos problemas disminuyen la calidad de vida del paciente haciendo necesario la asistencia médica o el ingreso hospitalario, prolongando la estancia de los pacientes en los hospitales<sup>36</sup> e incluso pudiendo ocasionar su muerte<sup>37</sup>.

La morbilidad e incluso la mortalidad derivadas del uso clínico de los medicamentos también en el ámbito extra hospitalario son elevadas<sup>8</sup>, estimándose que los efectos adversos provocados por los medicamentos motivan entre el 0,6% y el 3,9% de las visitas a los Servicios de Urgencia y causan el 5,8% de los ingresos hospitalarios a servicios médicos<sup>38,39,40</sup>. Algunos de estos AAM son evitables, teniendo una importante repercusión tanto asistencial como económica ya que se estima que ocasionan solo en EEUU más de 7.000 muertes anuales, cifra que supera a las causadas por los accidentes de trabajo<sup>41,42,34</sup>. Un estudio estableció que los AAM letales más comunes causados presuntamente por medicamentos fueron las hemorragias (37,46%) seguido de trastornos cardiovasculares, siendo los fármacos antitrombóticos los más frecuentemente implicados<sup>37</sup>. También se constató, en los resultados del "ADE Prevention Study"<sup>43</sup> que casi un 2% de los pacientes en el medio hospitalario presenta AAM prevenibles durante su estancia, hecho que incrementó el coste medio del ingreso. Por todo ello, si se hubiera actuado sobre este proceso y se hubiese interceptado el error antes de que ocurriera, estos efectos podrían haberse evitado y reducido las muertes intrahospitalarias atribuidas a AAM, que oscilan entre el 0,2 y el 3% de total de todas ellas<sup>4</sup>. Dadas las repercusiones socio-económicas y la gravedad referida, no es de extrañar que diferentes informes publicados recientemente sitúen a los AAM como un problema prioritario que debe ser abordado como tal por los sistemas sanitarios de los países desarrollados<sup>3</sup>.

Por todo ello, diversas sociedades científicas y organismos internacionales, como la OMS y el Consejo de Europa, están fomentando el estudio de los AAM prevenibles<sup>42</sup>.

En España hay poca información disponible acerca de este tema. Se han llevado a cabo algunos estudios sobre incidencia, características y el coste de los AAM prevenibles que motivan la atención en los servicios de urgencias, o que motivan el ingreso hospitalario, pero la información sobre los AAM prevenibles que ocurren en el medio hospitalario es muy limitada<sup>8,42,44,45,46</sup>. En este sentido, Puche y Luna (2006)<sup>47</sup> revisaron 139.799 casos de pacientes españoles provenientes de veintisiete estudios publicados entre los años 1974 y 2004, en el que se constató una incidencia del 3% de RAM siendo la hospitalización por esta causa del 6,5% y la mortalidad del 0,6%.

#### **1.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE AAM**

En diferentes estudios se asoció la aparición de AAM a una serie de factores, dependientes o no del paciente, que determinan una mayor probabilidad de presentar este tipo de efectos. Principalmente se ha estudiado las tasas de AAM en relación a dos factores de riesgo fundamentalmente, **la edad y el número de fármacos consumidos**<sup>48</sup>.

Los pacientes ancianos constituyen una población especialmente a tener en cuenta en la aparición de AAM ya que los estudios realizados en personas mayores muestran una incidencia de AAM mayor a la registrada en pacientes más jóvenes<sup>49,50,51,52</sup>. Sin embargo, la susceptibilidad de este colectivo parece estar relacionada con el número de medicamentos consumidos y la pluripatología, ya que son éstos los principales factores que determinan el riesgo de aparición de AAM<sup>49</sup>. En la revisión de Puche y Luna (2006)<sup>47</sup> los factores que influyen más en la aparición de los efectos adversos fueron la edad y la polimedicación. Estos datos coinciden con los obtenidos en una revisión sistemática realizada entre 2000 y 2013 en la que los factores de riesgo asociados a la aparición de problemas relacionados con medicamentos fueron la edad avanzada, polimedicación y comorbilidades.<sup>48</sup>

En otro estudio en el que se analiza el patrón de uso de medicamentos en los Estados Unidos<sup>53</sup> se detectó que el 40% de hombres y mujeres de 65 o más años, recibe simultáneamente de 5 a 9 medicamentos y el 18% de los mismos 10 o más. Los cambios fisiológicos relacionados con la edad y la polimedicación han sido asociados con el incremento del riesgo de sufrir AAM<sup>54,55</sup>.

**El sexo** es también un factor a tener en cuenta, así, en el estudio de Puche y Luna (2006)<sup>47</sup> se encontraron diferencias significativas para el sexo femenino en cuanto a la aparición de AAM y en los estudios de Gray y Grymonpe<sup>51,52</sup> se constató que las mujeres eran dos veces más propensas a desarrollar RAM que los hombres. Esto parece ser debido al mayor consumo de medicamentos y al más probable riesgo de sobredosificación con respecto al peso<sup>41</sup>.

Las **interacciones medicamentosas** también son un factor de riesgo a tener en cuenta en la aparición de AAM. Estas interacciones se definen como los efectos provocados por dos o más sustancias que administradas simultáneamente modifican los efectos de una de ellas. Dichas modificaciones pueden ser farmacocinético (a nivel de la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro fármaco) o farmacodinámico (a nivel de receptores),

dando como resultado el aumento o descenso de su efecto terapéutico. No necesariamente las interacciones son entre distintos fármacos, también puede ser entre fármaco-alimento, como por ejemplo los anticoagulantes orales y alimentos ricos en vitamina K<sup>56</sup>.

En diversos estudios se encontró que la medicación clasificada como potencialmente inapropiada (fármacos con un cociente riesgo/beneficio desfavorable cuando existen alternativas más seguras e igualmente efectivas) en pacientes mayores fueron causantes del 3,6% de las visitas a urgencias por AAM, mientras que tres medicaciones, warfarina, insulina y digoxina fueron implicadas en el 33,3% de los casos de visita a urgencias por AAM<sup>57</sup>.

Los grupos terapéuticos que se encuentran más frecuentemente implicados en la aparición de AAM son: la terapia cardiovascular seguidos del grupo de fármacos antiinfecciosos y los utilizados para tratar trastornos neurológicos<sup>58,50,59</sup>. Aunque en centros que disponen de servicio de oncología, los fármacos antineoplásicos figuraran en primer lugar<sup>28</sup>. Dentro del grupo terapéutico cardiovascular los que mayoritariamente estarían implicados en la aparición de AA, son los anticoagulantes y la digoxina<sup>2,8,57</sup>.

Por tanto nos centraremos en los AAM producidos por los fármacos cardiovasculares.

## **1.5 CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

Debido a que los fármacos cardiovasculares son uno de los grupos más frecuentemente implicados en la aparición de AAM y objeto de nuestro estudio, es importante establecer los tipos de fármacos incluidos en este grupo. Para ello hemos utilizado el sistema de clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) que surgió tras un estudio realizado en 1966 sobre consumo de medicamentos en seis países europeos donde se reveló la existencia de datos muy dispares debido principalmente a la ausencia de un sistema común de clasificación de medicamentos<sup>4,60</sup>. Se formó entonces un grupo de investigación de utilización de medicamentos “Drug Utilization Research Group” (DURG) para desarrollar un sistema común de clasificación. Hasta aquel momento se venía utilizando la llamada Clasificación Anatómico Terapéutica (AT) propuesta por la Asociación de Investigación farmacéutica Europea (European Pharmaceutical Market Research Association o EPhMRA) que constaba de tres niveles en la cual no existía una

identificación exacta de un fármaco concreto, característica que limita la utilidad de esta clasificación y sólo permite comparar entre subgrupos de fármacos<sup>4,61</sup>.

Para superar las limitaciones de la clasificación de la EPhMRA, la Norwegian Medicinal Depot<sup>62</sup> desarrolló una nueva clasificación basada en la Anatomía Terapéutica que aumentaba los niveles de clasificación de 3 a 5, identificando un fármaco concreto con el quinto nivel<sup>61</sup>, esta es la denominada clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). Aunque existen otras clasificaciones de medicamentos en función del mecanismo de acción, indicaciones, estructura química o por categorías diagnósticas, la ATC es la oficial en la mayoría de los países Europeos, entre ellos España<sup>9</sup>.

En paralelo con la creación del sistema de clasificación ATC, y a fin de valorar el uso de un determinado fármaco, surgió la necesidad de establecer una unidad técnica de medida conocida como la Dosis Diaria "Defined Daily Dose" (DDD), que establece la dosis diaria media de un fármaco cuando se usa en su indicación principal. Esta unidad de medida no refleja la dosis diaria que se recomienda o prescribe al paciente, sino que es una unidad teórica creada para poder realizar estudios de utilización de medicamentos. Al contrario la dosis que se asigna a un paciente suele diferir de la DDD, puesto que se basa en factores tanto individuales (edad, peso) como farmacocinéticos<sup>61</sup>. La primera utilización práctica de la clasificación ATC/DDD está documentada en 1976 en un artículo que llevaba por título "Nordic Statistics on Medicines"<sup>61,62,63</sup>. Años más tarde, en 1981, la oficina Regional de la OMS para Europa recomendó emplear dicho sistema en todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos<sup>62</sup>.

Según la clasificación ATC, las sustancias farmacéuticas y medicamentos se codifican en cinco niveles<sup>60,61</sup>:

1. Primer Nivel. Define el grupo anatómico principal, se designa con una letra del alfabeto y se refieren al órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco.
2. Segundo Nivel. Define el grupo terapéutico principal. Está formado por un número de dos cifras.
3. Tercer Nivel. Define el subgrupo terapéutico o farmacológico.
4. Cuarto Nivel. Identifica el subgrupo químico terapéutico.
5. Quinto Nivel. Identifica el nombre del principio activo.

Cada nivel o categoría se distingue mediante una letra y un número o una serie de letras y números. En este sistema de clasificación, todos los preparados a base de un mismo y único fármaco reciben un código idéntico como se puede ver en la tabla I.

Nivel	ATC	Descripción	
1	C	Sistema Cardiovascular	Grupo anatómico principal
2	C01	Terapia Cardíaca	Grupo terapéutico
3	C01A	Glucósidos Cardíacos	Subgrupo terapéutico
4	C01A A	Glucósidos digitálicos	Subgrupo químico
5	C01A A 05	Digoxina	Principio activo

**Tabla I.** Código ATC de la digoxina

### 1.5.1 CLASIFICACIÓN ANATÓMICA TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES

A cada fármaco le corresponde un código ATC, y este se especifica en la ficha técnica del medicamento. En cuanto a los medicamentos usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares, según esta clasificación, consideramos que dichos fármacos se encuentran en dos niveles;

- El primer nivel sería el **B Sangre y Órganos Hematopoyéticos** y dentro de este nivel se encuentran distintos subgrupos;

#### **B01 Agentes Antitrombóticos**

- B01AA Antagonista de la vitamina K
- B01AB Heparina y derivados
- B01AC Antiagregantes plaquetarios
- B01AD Enzimas
- B01AX Otros agentes antitrombóticos

- Y el segundo nivel sería **C Sistema Cardiovascular**, y dentro de este nivel se encuentran también distintos grupos y subgrupos terapéuticos<sup>61,4</sup>:

### **C01 Terapia Cardíaca**

- C01A Glucósidos Cardiotónicos
- C01B Antiarrítmicos de clase I y III
- C01C Estimulantes Cardíacos, excluyendo glucósidos cardíacos
- C01D Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas
- C01E Otros preparados para el corazón

### **C02 Antihipertensivos**

- C02A Agentes antiadrenérgicos de acción central
- C02B Agentes antiadrenérgicos por bloqueo ganglionar
- C02C Agentes antiadrenérgicos de acción periférica
- C02D Agentes que actúan sobre el músculo liso arteriolar
- C02K Otros antihipertensivos
- C02L Antihipertensivos y diuréticos en combinación

### **C03 Diuréticos**

- C03A Diuréticos de techo bajo: tiazidas
- C03B Diuréticos de techo bajo, excluyendo tiazidas
- C03C Diuréticos de techo alto
- C03D Agentes ahorradores de potasio
- C03E Diuréticos y agentes ahorradores de potasio en combinación

### **C04 Vasodilatadores periféricos**

- C04A Vasodilatadores periféricos

### **C05 Vasoprotectores**

- C05A Antihemorroidales de uso tópico
- C05B Terapia antivariólica
- C05C Agentes estabilizadores de capilares

### **C06 Otros productos cardiovasculares**



**C07 Beta-Bloqueantes adrenérgicos**

C07A Agentes beta-bloqueantes

C07AA Agentes beta-bloqueantes no selectivos

C07AB Agentes beta-bloqueantes selectivos

C07AG Agentes bloqueantes alfa y beta

C07B Agentes beta-bloqueantes y tiazidas

C07C Agentes beta-bloqueantes y otros diuréticos

C07D Agentes beta-bloqueantes, tiazidas y otros diuréticos

C07E Agentes beta-bloqueantes y vasodilatadores

C07F Agentes beta-bloqueantes y otros antihipertensivos

**C08 Bloqueantes de canales de Calcio**

C08C Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares

C08D Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos

C08E Bloqueantes no selectivos de canales de calcio

C08G Bloqueantes de canales de calcio y diuréticos

**C09 Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ARA)**

C09A Inhibidores de la ECA, monofarmacos

C09B Inhibidores de la ECA, combinaciones

C09C Antagonistas de angiotensina II, monofármacos

C09D Antagonistas de angiotensina II, combinaciones

C09X Otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

**C10 Agentes modificadores de los lípidos**

C10A Reductores del colesterol y los triglicéridos

	GRUPO TERAPÉUTICO	SUBGRUPO	
<b>B SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS</b>	B01 Agentes Antitrombóticos	B01AA Antagonista de la vitamina K	
		B01AB Heparina y derivados	
		B01AC Antiagregantes plaquetarios	
		B01AD Enzimas	
		B01AX Otros	
<b>C. SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	C01 Terapia Cardíaca	C01A Glucósidos Cardiotónicos	
		C01B Antiarrítmicos clases I y III	
		C01C Estimulantes cardíacos	
		C01D Vaso dilatadores	
		C01E Otros preparados para el corazón	
	C02 Antihipertensivos	C02A Antiadrenérgicos de acción central	
		C02B Antiadrenérgicos por bloqueo ganglionar	
		C02C Antiadrenérgicos de acción periférica	
		C02D Agentes actuantes sobre músculo liso arteriolar	
		C02K Otros	
		C02L Antihipertensivos y diuréticos en combinación	
	C03 Diuréticos	C03A De techo bajo: tiazidas	
		C03B De techo bajo (tiazidas excluidos)	
		C03C De techo alto	
		C03D Agentes ahorradores de potasio	
		C03E Diuréticos y agentes ahorradores de potasio en combinación	
	C04 Vasodilatadores periféricos	C04A Vasodilatadores periféricos	
	C05 Vasoprotectores	C05A Antihemorroidales de uso tópico	
		C05B Terapia antivaricosa	
		C05C Estabilizadores de capilares	
	C06 Otros productos cardiovasculares		
	C07 Beta-Bloqueantes adrenérgicos	C07A Beta-Bloqueantes	C07AA No selectivos
			C07AB Selectivos
			C07AG Bloqueantes Alfa y Beta
		C07B Beta-Bloqueantes y tiazidas	
		C07C Beta-Bloqueantes y otros diuréticos	
		C07D Beta-Bloqueantes, tiazidas y otros diuréticos	
		C07E Beta-Bloqueantes y vasodilatadores	
		C07F Beta-Bloqueantes y otros antihipertensivos	
	C08 Bloqueantes de canales de Ca	C08C Bloqueantes selectivos con efectos vasculares	
		C08D Bloqueantes selectivos con efectos cardíacos	
		C08E Bloqueantes no selectivos	
		C08G Bloqueantes y diuréticos	
	C09 Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ARA)	C09A Inhibidores de la ECA, monofármacos	
		C09B Inhibidores de la ECA, combinaciones	
		C09C Antagonistas de angiotensina II, monofármacos	
		C09D Antagonistas de angiotensina II, combinaciones	
C09X Otros			
C10 Modificadores de lípidos	C10A Reductores del colesterol y los triglicéridos		

**Tabla II.** Clasificación anatómica terapéutica de fármacos usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares.

Previamente resumiremos algunas características farmacológicas de los compuestos más utilizados en el tratamiento de patologías cardiovasculares.

**Los Anticoagulantes orales (Antagonistas de la vitamina k)**, interfieren la acción de la vitamina K en la síntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y su efecto se manifiesta a las 48 y 72 horas después de iniciar el tratamiento. Los más utilizados son la warfarina, principalmente en EEUU y el acenocumarol en España. Estos fármacos tienen el inconveniente de que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones, tanto con otros medicamentos (tetraciclinas, glucósidos cardiotónicos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.) como con diversos alimentos, por lo que precisan monitorización periódica de los niveles de anticoagulación y ajustar su dosificación para mantener dichos niveles dentro del rango terapéutico (INR entre 2 y 3,5 según sea el cuadro clínico). Un INR superior a 4 parece que no proporciona ningún beneficio terapéutico adicional y está asociado con un riesgo elevado de hemorragias<sup>64</sup>.

Recientemente se han introducido nuevos anticoagulantes orales: inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) y del factor Xa (Rivaroxavan y Apixaban) que tienen un mecanismo de acción más rápido y presentan menos interacciones tanto con medicamentos como con alimentos, por lo que sus efectos son más estables y no precisa ser monitorizados. Como estos fármacos son de reciente incorporación, (a partir del 2012), dado el periodo estudiado en nuestro caso, no han sido incluidos en esta revisión<sup>65</sup>.

El AAM más frecuente de este tipo de fármacos es la hemorragia, principalmente a nivel cerebral, digestivo, urinario y de partes blandas, que guarda relación con la concentración del anticoagulante <sup>66,67</sup>. En varios estudios se ha podido comprobar que la incidencia de los AAM por anticoagulantes es relativamente elevada, en el estudio de Runciman y col (2003)<sup>68</sup>, los anticoagulantes orales causaron aproximadamente el 7% del total de los ingresos por AAM y en el estudio de Zoppi y col (2000)<sup>69</sup> la incidencia de AAM mortales por anticoagulantes fue del 0,032%.

**Las Heparinas** son mucopolisacaridos conectados por grupos glucosídicos, se distinguen dos grandes tipos, Heparinas no fraccionadas o naturales y de bajo peso molecular que son fracciones de la molécula de heparina natural. Las heparinas actúan a través de un inhibidor endógeno de la coagulación, la antitrombina III (AT III), multiplicando por mil su capacidad para unirse e inactivar a los factores de coagulación, factores IIa (trombina) y Xa<sup>63</sup>. La diferencia entre las heparinas no fraccionadas y las de bajo peso molecular

radican en su tamaño, las de bajo peso molecular, al tener menor tamaño, no se pueden unir al factor IIa, por lo que se unen a la AT III y ejercen su efecto sobre el factor Xa.

**Los Antiagregantes Plaquetarios**, son un grupo de fármacos cuyo principal objetivo es evitar la activación plaquetaria, de ahí que también se denominan fármacos inhibidores de la activación plaquetaria. El proceso de agregación plaquetaria es una parte vital del complejo fenómeno de la coagulación, comienza con la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial expuesta por la lesión vascular, y la posterior activación plaquetaria. La activación tiene como resultado final la formación de un entramado de plaquetas unidas entre si por cadenas de fibrinógeno, que será el núcleo y estructura del tapón hemostático o trombo<sup>65</sup>.

La activación de las plaquetas comprende dos procesos principales: La formación y liberación de sustancias vasoactivas que participan en el proceso de coagulación y la activación de receptores de proteínas en la membrana plaquetaria. Los principales antiagregantes plaquetarios los podemos agrupar en tres grupos, fármacos inhibidores de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (aspirina, trifusal y ditazol), fármacos que incrementan los niveles de nucleótidos cíclicos (prostaciclina, dipiridamol) y fármacos que actúan a otros niveles (ticlopidina, clopidogrel) y (anciximab)<sup>65,70</sup>.

**Los Glucósidos cardiacos** aumentan la contractilidad cardiaca e incrementan el volumen minuto cardiaco adaptándolo a las necesidades metabólicas del organismo en casos de insuficiencia cardiaca<sup>64</sup>. Estos fármacos inhibien la enzima trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de sodio y potasio. Esta inhibición incrementa la concentración intracelular de Na<sup>+</sup> y disminuye la de K<sup>+</sup>. De este modo, el aumento de la concentración de Na<sup>+</sup> activa el intercambiador Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> y como consecuencia aumenta la entrada de Ca<sup>++</sup> que se intercambia por Na<sup>+</sup>. El resultado es un aumento de la concentración de Ca<sup>++</sup> a nivel de las proteínas contráctiles que explicaría el aumento de la contractilidad cardíaca<sup>65</sup>.

La digoxina es el único inotrópico positivo por vía oral utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Además del aumento de la contractilidad, la digoxina produce un enlentecimiento en la conducción aurículo ventricular mediado por estimulación vía vagal y por tanto es útil para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Debido a estos efectos, la digoxina es el fármaco de elección en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca. Estos fármacos no han demostrado que

mejoren la supervivencia en sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica y ritmo sinusal, pero reducen los síntomas de la insuficiencia cardíaca y los ingresos hospitalarios por descompensación<sup>71,72</sup>.

La digoxina presenta un estrecho margen terapéutico, por lo que los AAM producidos por este fármaco son relativamente frecuentes. La digoxina puede producir arritmias tanto auriculares como ventriculares, trastornos de la conducción, bradicardia y bloqueo aurículo ventricular e, incluso, parada cardíaca en intoxicaciones graves. Además de estas manifestaciones cardíacas, también puede producir AAM extra cardíacos como manifestaciones gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, manifestaciones nerviosas; depresión, desorientación y alteraciones visuales como visión borrosa o distorsión en la percepción de colores<sup>71,72</sup>, siendo un fármaco que produce frecuentes ingresos por AAM<sup>6</sup>. Y la incidencia de RAM mortal fue del 0,06%<sup>69</sup>.

**Fármacos Antiarrítmicos.** Las acciones de estos fármacos son complejas y representan una herramienta fundamental para el tratamiento de las arritmias cardíacas. Las arritmias cardíacas se definen como trastornos del ritmo cardíaco, bien porque el número de latidos por unidad de tiempo está aumentado (taquiarritmia) o disminuido (bradiarritmia)<sup>65,70</sup>. Los fármacos antiarrítmicos actúan a diversos niveles del potencial de acción transmembrana del sistema específico de conducción cardíaco, suprimen arritmias tanto de origen auricular como ventricular, y reducen su recurrencia, pero no están exentos de producir AAM tanto a nivel cardíaco como sistémico. A nivel cardíaco la mayoría tiene efectos inotrópicos negativos disminuyendo la contractibilidad miocárdica y como consecuencia puede provocar situaciones de inestabilidad hemodinámica, hipotensión arterial o inducir insuficiencia cardíaca o agravar la ya existente<sup>65</sup>. También tienen efecto cronotrópico negativo provocando bradiarritmias y pueden presentar en mayor o menor medida efectos proarrítmicos. La proarritmia se puede manifestar como un aumento en la frecuencia de una arritmia preexistente, transformar una arritmia paroxística en sostenida o desarrollando nuevas arritmias que el paciente no había experimentado previamente. Acontecimientos relacionados con proarritmia pueden ocurrir hasta en el 5% al 10% de los pacientes<sup>43</sup>. El antiarrítmico con menor efecto arritmogénico y menor riesgo de provocar inestabilidad hemodinámica es la amiodarona, pero tiene el inconveniente de producir efectos sistémicos indeseables como son alteraciones de la función tiroidea, hiper e hipotiroidismo, depósitos corneales, fibrosis pulmonar y fotosensibilidad.

Los **Diuréticos** son una base esencial del tratamiento de la hipertensión arterial y pueden clasificarse en 4 grupos dependiendo del lugar de acción en el túbulo: 1. Aquellos que actúan en el túbulo proximal como los inhibidores de la anhidrasa carbónica de efecto hipotensor limitado (indapamida, clortalidona...); 2. Diuréticos de asa o de alto techo (furosemida, torsemida, etc.), actúan inhibiendo el sistema co-transporte sodio-potasio-cloruro, situado en la membrana luminal de las células gruesas de la porción ascendente del asa de Henle; 3. Tiacidas y compuestos sulfamídicos relacionados (clorotiazida, hidroclorotiazida, etc.) que actúan a nivel del túbulo distal; 4. Ahorradores de potasio (ameloride, espironolactona, etc.) la espironolactona actúa antagonizando a la aldosterona, en las células del túbulo distal<sup>65</sup>. En principio todos actúan gracias a un aumento en la eliminación urinaria de sodio, reduciendo el volumen plasmático, volemia extracelular y gasto cardíaco. Transcurridas de seis a ocho semanas estos parámetros vuelven a la normalidad. El empleo continuo de diuréticos en general se sigue de una caída en la presión de 10 mm Hg aunque el grado de reducción depende de distintos factores, incluidas la presión inicial, la cantidad de sodio ingerida, el estado de la función renal y de la respuesta contrarreguladora del sistema renina-aldosterona. Sin embargo, a pesar de su gran utilidad terapéutica, la administración de diuréticos conlleva el riesgo de importantes y graves efectos adversos si se consumen a dosis altas. La hipopotasemia es una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento con diuréticos (excepto en los ahorradores de potasio)<sup>64,73</sup>. Los AAM más comúnmente producidos por este tipo de fármacos se manifiesta en forma de alteraciones electrolíticas, alteración en la función renal e hipotensión ortostática<sup>68</sup>.

Los **Agentes beta-Bloqueantes** disminuyen el gasto cardíaco actuando sobre los receptores beta que facilitan la transmisión del impulso cardíaco.

En general, los agentes beta-bloqueantes son los medicamentos cardiovasculares que más usos terapéuticos tienen, ya que están indicados en el tratamiento de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica tanto en fase aguda como crónica (infarto agudo de miocardio, angina inestable), arritmias e insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Los resultados acerca de la protección en el periodo posterior al infarto y la disminución de la mortalidad en la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica son muy notorios<sup>64,74</sup>.

Estos fármacos actúan bloqueando los receptores beta-adrenergicos ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ), los  $\beta_1$  se encuentran en el corazón y los receptores  $\beta_2$  se encuentran predominantemente en la fibra muscular lisa peribronquial y vascular periférica, produciendo un efecto inotrópico y

cronotrópico negativo, disminuyendo el gasto cardiaco. También disminuyen la conducción en el nodo aurículo-ventricular. Los betabloqueantes se clasifican, según su afinidad relativa por dichos receptores, en selectivos o no selectivos. Esta selectividad no es absoluta y los agentes selectivos, llamados también cardioselectivos, bloquean los receptores  $\beta_1$  y tienen menos efectos en los  $\beta_2$  cuando se usan a dosis bajas. Dado que el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  está asociado a unos efectos secundarios determinados, un agente selectivo puede ser, en principio, de elección en pacientes con asma o en aquellos con tendencia a la hipoglucemia. No obstante, todos los betabloqueantes deben usarse con precaución en estos pacientes dado que la selectividad no es absoluta y puede disminuir o perderse al aumentar las dosis. Cuanto menos cardioselectivos sean producirán mayor bloqueo de los receptores  $\beta_2$ , induciendo broncoespasmo, vasoconstricción y mayor alteración del metabolismo lipídico y de la glucosa. Los principales mecanismos por los cuales los bloqueadores beta causan efectos adversos son broncoconstricción, vasoconstricción periférica, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, efecto inotrópico negativo excesivo con agravamiento de la insuficiencia cardiaca y síntomas a nivel del sistema nervioso central (insomnio, depresión)<sup>64</sup>. El labetalol y el carvedilol son betabloqueantes no selectivos con cierta capacidad adicional de bloquear receptores  $\alpha_1$ .

Los fármacos **Bloqueantes de canales de Ca (BCC)** inducen vasodilatación y disminuyen la resistencia vascular periférica. Su principal mecanismo de acción es la interrupción de la entrada de calcio, a través del canal correspondiente, en la fibra muscular lisa de las arteriolas para producir vasodilatación coronaria o periférica, lo que explica sus efectos sobre la hipertensión y la angina de esfuerzo. Los fármacos bloqueantes de canales de  $\text{Ca}^{++}$  muestran una especificidad notable hacia ciertos tejidos, no actúan sobre el músculo esquelético a pesar de ser el tejido de mayor concentración de receptores de  $\text{Ca}^{++}$  del organismo. Su acción se limita a la musculatura lisa arterial (coronaria, cerebral o periférica) miocardio y fibras conductoras del impulso cardíaco. Los distintos mecanismos varían en su afinidad hacia cada uno de estos sustratos y ello es el condicionante principal de sus aplicaciones terapéuticas<sup>65,75</sup>.

Las reacciones adversas producidas por estos fármacos son muy variadas; cardiacas (bradicardia, depresión de la contractilidad, bloqueo AV), vasculares (hipotensión, cefaleas, mareos, rubefacción), digestivas (náuseas, estreñimiento) y nerviosas (vértigo, cefaleas, nerviosismo). El Verapamilo y Diltiazem tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, pudiendo provocar bradicardia y trastornos en la conducción

aurículo-ventricular, así como desencadenar o agravar situaciones de insuficiencia cardiaca<sup>64</sup>.

El Nifedipino de acción rápida produce efecto vasodilatador intenso, caída de la tensión arterial y respuesta adrenérgica, provocando taquicardia refleja, con el empleo de preparados de nifedipino-retard se evitan estos efectos secundarios. Un efecto secundario común a todos los antagonistas de calcio son los edemas en extremidades inferiores como consecuencia de la vasodilatación venosa que producen <sup>65</sup>.

**Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ARA).** El sistema renina-angiotensina es una cascada enzimática que se inicia con la transformación de angiotensinógeno en angiotensina I (catalizado por la renina, cuya regulación está regulada a nivel renal) y el paso de angiotensina I a angiotensina II (catalizado por el enzima de conversión angiotensina, ECA)<sup>65,75</sup>. Los fármacos que inhiben este sistema se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y cada vez tiene más importancia en el de la hipertensión arterial y protección vascular. Los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; captoprilo, enalaprilo) producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II (ATII), reduciendo los niveles plasmáticos y tisulares de ATII y de aldosterona, hormona que retiene sodio y puede favorecer la fibrosis cardíaca. El bloqueo de la síntesis de ATII produce una acción vasodilatadora arteriovenosa, ya que la ATII es un potente vasoconstrictor arteriovenoso, aumenta el tono simpático vasoconstrictor, la liberación de vasopresina y produce retención renal de sodio mediado por una acción directa tubular y otra indirecta, a través de la liberación de aldosterona. Existe otro mecanismo de bloqueo de la acción de la ATII consistente en antagonizar su acción sobre el receptor angiotensina I, los medicamentos de este grupo son candesartán eprosartán, losartán, valsartán, etc<sup>64</sup>.



## **1.6 DIFICULTADES EN LA IDENTIFICACIÓN DE LOS AAM DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

A pesar de la existencia de diferentes alertas sobre la importancia de documentar todos los posibles AAM, en el caso de los pacientes ingresados en un centro hospitalario, nos enfrentamos a numerosas dificultades que limitan la capacidad de realizar una identificación fiable si nos atenemos a la codificación de los diagnósticos al alta. Entre otras fuentes de error, un posible AAM puede no haberse referido en los diagnósticos del informe de alta. Adicionalmente, en algunos casos la interpretación del AAM y especialmente el fármaco imputado se establece subjetivamente, y en otros casos simplemente por la existencia de valores altos de un fármaco en la analítica en ausencia de un verdadero AAM. Por todo ello, parece conveniente conocer la validez de la codificación de los AAM para tener un indicador de su grado de fiabilidad así como conocer que fármacos son imputados de modo erróneo más frecuentemente con el fin de subsanar esta deficiencia y mejorar la calidad de la documentación de los AAM.

## **II. OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

De acuerdo con todas las consideraciones anteriores, nos propusimos a realizar el presente estudio con los siguientes objetivos:

1. Determinar la incidencia acumulada y la evolución durante el periodo de estudio (2001-2007) del conjunto de AAM en general y de los AAM usados en el tratamiento de patologías cardiovasculares (AAMCV).
2. Determinar las características de los pacientes que presentan AAMCV.
3. Identificar los fármacos relacionados con tratamientos de patologías cardiovasculares que están con más frecuencia implicados en la aparición de un AAM.
4. Determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes como consecuencia de AAMCV.
5. Evaluar la evitabilidad de AAMCV así como su gravedad y causalidad.
6. Como objetivo final pretendimos verificar la hipótesis de que existe una adecuada calidad en el sistema de codificación de nuestro Centro, mediante los GRD, de los AAMCV y en el caso de documentar errores evaluar los fármacos más frecuentemente imputados y sus factores asociados.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio es de tipo observacional retrospectivo y longitudinal. El periodo de observación abarca 7 años completos desde el primero de Enero de 2001 a 31 de Diciembre de 2007.

#### **3.2 CENTRO Y SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Los pacientes considerados fueron todos aquellos mayores de 14 años ingresados, al menos 24 horas, durante el periodo referido.

Mediante el sistema informático del Departamento de Codificación, se identificaron todas aquellas altas en las que se detectó, en el informe de la misma, uno o más AAM. De entre todos los pacientes referidos, se identificaron todos aquellos en los cuales el acontecimiento adverso se imputó a un fármaco relacionado con el tratamiento de patologías cardiovasculares. Con el fin de atender al objetivo del presente estudio, del total de historias con esta codificación se seleccionó una muestra representativa que incluyó al 50% de las mismas. La selección de dicha muestra se realizó de forma aleatoria mediante la aplicación, a tal fin, del programa SPSS.

#### **3.3 MUESTRA DE ESTUDIO**

De acuerdo con el apartado anterior, para calcular la incidencia acumulada de todos los AAM y de aquellos atribuidos a los fármacos cardiovasculares, se tuvieron en consideración todas las historias clínicas correspondientes a las altas en las que se había codificado, al menos, un AAM durante el periodo de estudio. Para obtener una muestra representativa entre todas las historias referidas se seleccionó, de forma aleatoria, la mitad de aquellas en las que en el informe de alta se había codificado un AAMCV.

La existencia de AAM se evaluó revisando las evidencias que podían sostener dicho código tanto para verificar la existencia real de la misma como la adecuada imputación del fármaco al que se atribuyó el AAM.

*o Fuentes de información respecto al AAM codificada*

Los pacientes que sufrieron un AAM han sido evaluados en términos de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD), a partir de la explotación de los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Mediante el programa de gestión de la Unidad de Codificación se identificaron aquellos pacientes dados de alta en el periodo transcurrido entre el primero de Enero de 2001 y 31 de Diciembre de 2007 en cuyo informe de alta figuraba un código relativo a los diagnósticos principales de AAM, (códigos comprendidos entre el E930 y E949.9, inclusive). Dicha selección y explotación de datos se ha realizado con la colaboración de la Unidad de Codificación del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca y de la Unidad de Documentación que proporcionó las historias clínicas para su revisión.

Una vez realizada la evaluación de los referidos datos se ha procedido a una revisión exhaustiva de la información contenida en las historias clínicas del 50% de los pacientes seleccionados de forma aleatoria mediante el programa SPSS entre aquellos que han sufrido AAMCV. Las historias clínicas seleccionadas incluyeron en el informe de alta los códigos siguientes:

- 
- E934.2, efecto adverso de anticoagulantes
  - E934.4, efecto adverso de fármacos que afectan a la fibrina
  - E935.3, efecto adverso a los salicilatos
  - E942.0, efecto adverso a reguladores del ritmo cardiaco
  - E942.1, efecto adverso a glucósidos cardiotónicos
  - E942.2, efecto adverso a antilipémicos
  - E942.4, efecto adverso a vasodilatadores coronarios
  - E942.5, efecto adverso a otros vasodilatadores
  - E942.6, efecto adverso a otros agentes antihipertensivos
  - E942.9, efecto adverso a otros agentes cardiovasculares
  - E944.1, efecto adverso a diuréticos purínicos
  - E944.3, efecto adverso a saluréticos
  - E944.4, efecto adverso a otros diuréticos.
- 

**Tabla III. Códigos relativos a AAM producidos por fármacos cardiovasculares**



Dichas historias clínicas fueron revisadas con el fin de recopilar mediante una hoja de recogida de datos la siguiente información **(ANEXO I)**:

- Características demográficas del paciente o filiación; edad y sexo
- Causa de ingreso
- Diagnostico principal
- Antecedentes personales de interés
- Tratamientos previos al ingreso
- Tratamientos durante la hospitalización
- Tratamientos al alta
- Acontecimiento adverso
- Manifestaciones clínicas del AAM
- Analítica al ingreso y durante su evolución
- Fármaco sospechoso del AAM
- Probabilidad
- Evitabilidad y gravedad del AAM
- Clasificación del AAM.

Todas las historias clínicas anteriormente mencionadas fueron revisadas con los debidos criterios de confidencialidad en las dependencias del Servicio de Codificación del HUVA tras solicitar su disponibilidad al Servicio de Documentación y Custodia de historias clínicas. Las 200 primeras historias clínicas fueron revisadas por la doctoranda bajo la supervisión directa de dos especialistas en Medicina Intensiva con dilatada experiencia en la confección de historias clínicas e informes de alta, (JGC y PRG). Las siguientes revisiones fueron realizadas exclusivamente por la doctoranda siempre con el asesoramiento continuo, y en caso de duda en la interpretación de los datos, de los especialistas anteriormente indicados.

La revisión de las historias clínicas seleccionadas se hizo para comprobar si la codificación de los AAM referidos se correspondía con los criterios establecidos para ello, y conocer si la imputación que se había establecido al fármaco responsable del AAM era correcta con el fin de evaluar, de este modo, la calidad de la codificación de los AAM.

### **3.4 CRITERIOS DE EVALUACIÓN**

Las manifestaciones clínicas de los AAM fueron agrupadas según el diccionario de Reacciones Adversas de la OMS<sup>76</sup>, y para clasificar los medicamentos implicados se utilizó la clasificación anatómica terapéutica (ATC) oficial de medicamentos<sup>77</sup>.

La relación de causalidad entre medicamento sospechoso y acontecimiento adverso se verificó aplicando los criterios de Naranjo y col<sup>78</sup>, donde la causalidad de una reacción adversa es evaluada numéricamente mediante diez preguntas (Tabla IV) y en función de su respuesta (sí, no o desconocido) se puntúa entre +2 y -1. Una vez respondidas estas preguntas se obtiene una puntuación final distinguiéndose diferentes categorías en las que se clasifican los AAM según la causalidad como<sup>24</sup>:

- *Definitiva*, cuando existe una secuencia temporal plausible en relación con la administración del fármaco y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente.
- *Probable*, secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que, al retirar el fármaco, se presenta una respuesta clínicamente razonable.
- *Posible*, secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.
- *Improbable*, secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede explicarse de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

CUESTIONES PLANTEADAS	SI	NO	NO SABE
¿Hay informes previos concluyentes sobre el AAM?	+1	0	0
¿El acontecimiento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
¿El AAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿El AAM reapareció al volver a administrar el medicamento?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción?	-1	+2	0
¿Ocurrió el AAM después de administrar placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿El AAM fue más severo con más dosis o menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
¿El AAM fue confirmado mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

DEFINITIVA puntuación  $\geq 9$ ; PROBABLE puntuación entre 5-8; POSIBLE puntuación entre 1- 4; IMPROBABLE puntuación 0.

**Tabla IV.** Probabilidad de producción de AAM

Una vez verificado que el AAM había sido inducido por un medicamento, éste se evaluó conforme a sus características de evitabilidad y gravedad. Los AAM se clasificaron en dos tipos según sus posibilidades de prevención: “prevenibles o evitables” y “no prevenibles o inevitables”. La evitabilidad se evaluó utilizando una adaptación del cuestionario de Schumock y Thornton <sup>79</sup> de acuerdo a los siguientes criterios:

1. ¿El medicamento implicado en el AAM es inapropiado para la situación clínica del paciente?
2. ¿La dosis, la vía y la frecuencia de administración son inapropiadas considerando la edad, peso o patología del paciente?
3. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
4. ¿Había presentado previamente el paciente una reacción alérgica o un efecto similar con el medicamento?
5. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?

6. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas?
7. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?

Un AAM se considera potencialmente prevenible cuando la respuesta es afirmativa (“sí”) en una o más de las preguntas de este cuestionario. Para responder a la primera pregunta del referido listado se han desarrollado varias herramientas para detectar la prescripción potencialmente inapropiada, siendo los criterios de Beers<sup>80</sup> los más utilizados. Estos criterios se basan en una lista de medicamentos compilada de revisiones de la literatura y sometidas a un consenso de expertos.

Para los propósitos del presente estudio, cuando no se pudo establecer por el carácter retrospectivo de la evaluación del cuestionario la certeza en la respuesta afirmativa a alguna de las preguntas del cuestionario, se considero la respuesta como “no”.

La gravedad del AAM se valoró utilizando la clasificación adoptada por el Sistema Español de Farmacovigilancia que diferencia cuatro grados: Leve cuando se trató de un efecto adverso banal que no afecta la vida del paciente; Moderada, cuando motivó baja laboral o escolar o bien ingreso hospitalario; Grave, cuando supuso una amenaza para la vida del paciente y Mortal, cuando se consideró responsable o motivo de la muerte del paciente.

El protocolo del presente estudio fue aprobado y evaluado por el Comité Ético y de Investigación del HCUVA.

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaboró una base de datos específica para la gestión de los datos.

Para los fines del presente estudio, los diferentes AAM codificados como tales por el Servicio de Codificación así como su fármaco responsable fueron contrastadas con los criterios de evaluación obtenidos tras la revisión de la historia clínica y la aplicación de los criterios antes mencionados. En un primer análisis se valoró la discrepancia entre la codificación y nuestra revisión para comparar los pacientes atendiendo o no a la existencia de AAM, tanto de sus características clínicas más relevantes como a los fármacos imputados. Las variables fueron consideradas como categóricas o continuas según sus características. Las variables continuas son presentadas como media más menos desviación estándar para unos fines o mediante mediana y rango intercuartílicos para otros. Para comparaciones de variables cuantitativas se utilizó el test de la T de Student para muestras independientes.

Las variables de tipo cualitativo se representan en porcentajes y la comparación entre grupos mediante tablas de contingencia y test de chi cuadrado.

Para analizar que variables se asociaron independientemente a una inadecuada codificación de un AAM cuando éste no se confirmó, se realizó un análisis de regresión multivariable en la que se incluyeron la edad, el sexo, los diferentes fármacos con efecto cardiovascular considerados, y dos periodos del estudio considerados empíricamente como primero y segundo (del 2002 al 2004 y del 2004 al 2007).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS versión 15.

## **IV. RESULTADOS**

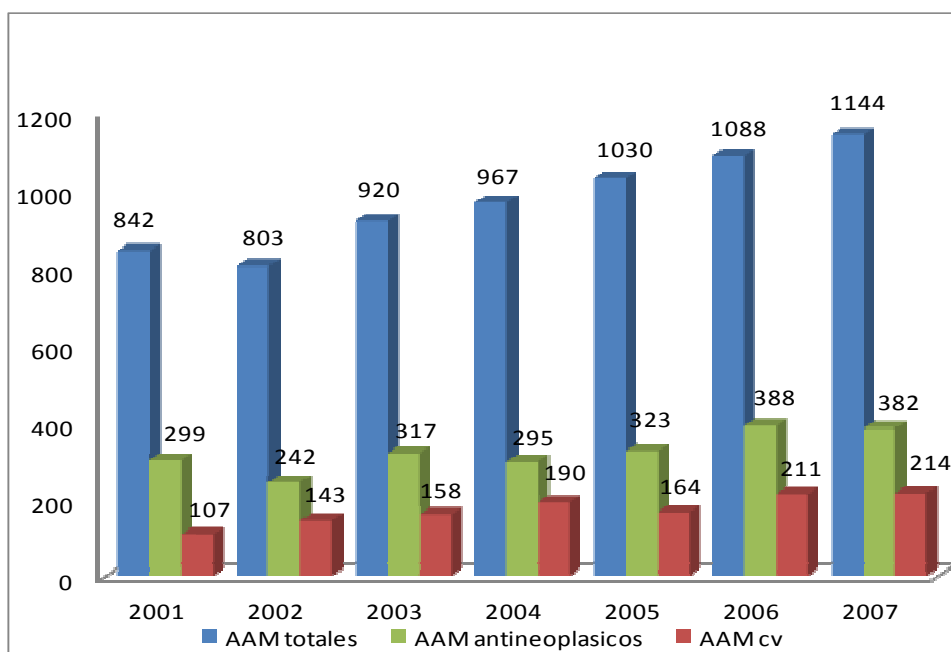


## 4. RESULTADOS

### 4.1. INCIDENCIA DE AAM TOTALES Y ATRIBUIDOS A FÁRMACOS CARDIOVASCULARES A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

Durante el periodo 2001-2007 el Servicio de Codificación analizó las historias clínicas e informes correspondientes de 253338 altas hospitalarias a las que en 6.786 casos, 2,68%, se asignó, entre otros, algún código relativo a la existencia de un “acontecimiento adverso a medicamento” (AAM). Los códigos relativos a AAM más frecuentemente consignados fueron los atribuibles a fármacos antineoplásicos 32,94% (n=2.238) seguidos de los fármacos cardiovasculares 17,47% (n=1.187), objeto del presente estudio.

La distribución de los AAM durante el periodo 2001-2007 mostró una tendencia ascendente a lo largo del tiempo. La incidencia de AAMCV también observó un comportamiento similar al referido a las de los AAM totales (Figura 3).

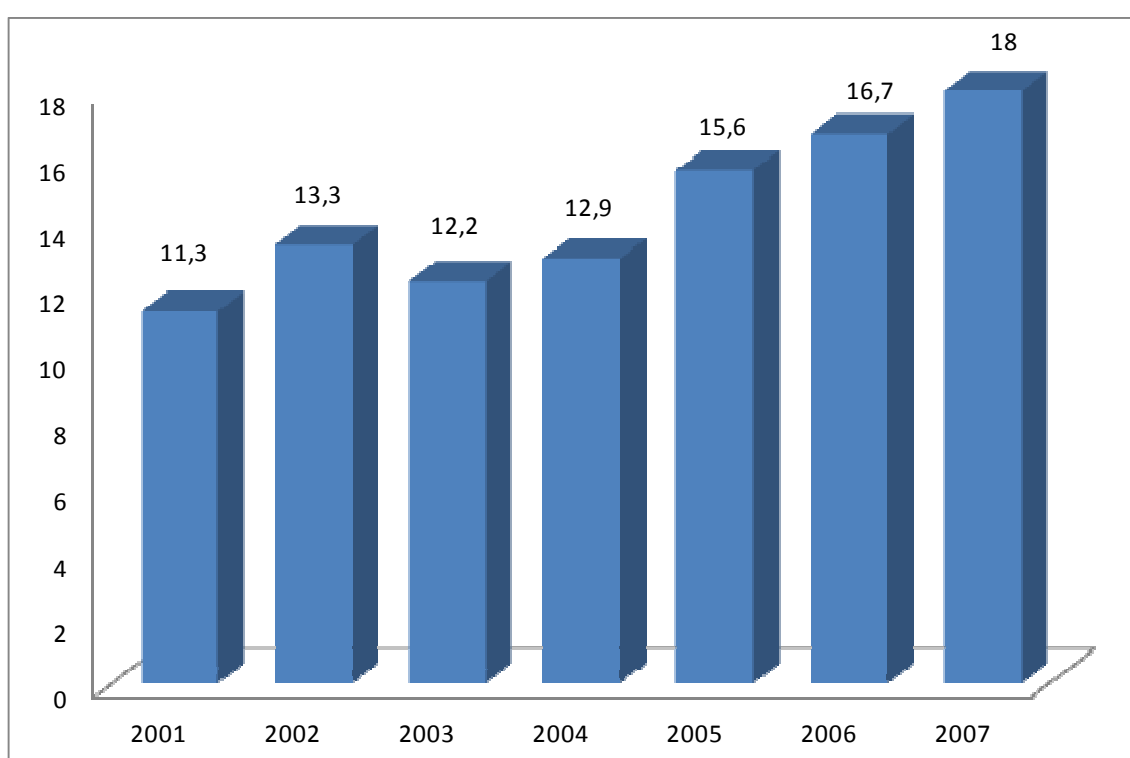


**Figura 3:** Número de AAM codificados en cada año durante el periodo 2001-2007



Del total de 1.187 historias clínicas con la codificación de AAMCV, se revisó una muestra representativa mediante la selección aleatoria del 50% de las mismas. De este modo, el presente estudio se centró en la revisión de 593 historias clínicas en las que se había codificado un AAMCV.

La distribución, a lo largo del periodo del estudio, de las historias clínicas de pacientes con un AAMCV seleccionadas aleatoriamente mostró un comportamiento similar al del conjunto de AAM (Figura 4).



**Figura 4:** Distribución de los AAMCV (expresados en porcentajes) seleccionados aleatoriamente a lo largo del periodo de estudio 2001-2007

#### **4.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN GLOBAL DEL ESTUDIO**

En la población del presente estudio, las mujeres contribuyeron en mayor proporción que los hombres, 57,2% (339) frente al 42,8%(254), respectivamente. Respecto a la edad, la mediana fue de 76 años y el rango intercuartílico 68 y 82 años.

Las características de los pacientes, incluyendo antecedentes personales y comorbilidad se recogen en la **Tabla V**. La hipertensión arterial fue el antecedente más frecuente que se

documentó en casi tres cuartas partes de los pacientes, seguida de existencia previa de fibrilación auricular en más del 40% y de diabetes mellitus en el 37,9% de los casos.

En cuanto al antecedente de hábitos tóxicos de los pacientes, el 9,3% de los mismos refería ser fumador activo (55) y el 11,3% (67) como exfumador, considerándose ex fumador cuando referían haber abandonado este hábito, al menos, un año antes. Respecto al hábito etílico, tan solo el 3,7% (22) de los pacientes admitió una ingesta excesiva de alcohol, mientras el resto o bien refería una ingesta de forma esporádica o nunca.

Edad (años)	76 (68 - 81)
Sexo femenino	338(57,0)
Hipertensión arterial	429 (72,3)
Hipercolesterolemia	153 (25,8)
Ictus previo	46(7,8)
Infarto de miocardio	46(7,8)
Angina	8(1,3)
Angor previo	6(1,4)
Fibrilación auricular	256(43,0)
Diabetes mellitus	215(36,3)
Obesidad	47(7,9)
Insuficiencia renal	111(18,7)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	68(11,5)
Estenosis Aórtica	36(6,1)
Miocardiopatía	139(23,4)
Cirrosis	16(2,7)
Neoplasia	62(10,5)
Anemia	39(6,6)
Insuficiencia cardiaca previa	70(11,8)
Antecedentes familiares	1(0,2)
Etilismo	20(3,4)
Tabaquismo activo	56 (9,4)

**Tabla V:** Características de la población general (n 593)  
 Datos expresados en número y porcentajes n (%). Edad en mediana y rango intercuartílico

### **4.3. MOTIVO DE INGRESO Y DIAGNÓSTICO PRINCIPAL**

De la referida población total, el motivo del ingreso más frecuente fue la “disnea” tanto de origen respiratorio como de origen cardiaco, seguidos en orden de frecuencia por hemorragia de cualquier origen y el conjunto de uno o más de los siguientes: síncope, mareo o pérdida de conciencia (**Tabla VI**).

<b>Hemorragias</b>	<b>88(14,7)</b>
Hemorragia digestiva (excepto rectorragia)	15(2,5)
Hematuria	19(3,2)
Hematomas	24(4,0)
Rectorragia	7(1,2)
Epistaxis, hemoptisis ,gingivorragia	18(3)
Hemartros	3(0,5)
Hemorragia intracraneal	2(0,3)
<b>Disnea ( insuf cardiaca, insuf resp)</b>	<b>128(21,6)</b>
<b>Arritmias</b>	<b>19(3,1)</b>
Fibrilación Auricular	2(0,3)
Taquicardia	5(0,8)
Bradycardia	12(2,0)
<b>Síncope ( mareos, pérdida de conciencia, desorientación)</b>	<b>85(14,3)</b>
<b>Infarto agudo de miocardio, angina, dolor torácico</b>	<b>57(9,6)</b>
<b>ICTUS isquémico (hemiparesia, paresia, ACV)</b>	<b>31(5,2)</b>
<b>Intervención quirúrgica programada</b>	<b>19(3,2)</b>
<b>Trastorno circulatorio miembro inferior</b>	<b>7(1,2)</b>
<b>Manifestaciones digestivas no hemorrágicas</b>	<b>57(9,6)</b>
<b>Dolor abdominal</b>	<b>17(2,9)</b>
<b>Reacción urticaria, lesiones cutáneas</b>	<b>7(1,2)</b>
<b>Hipoglucemia</b>	<b>1(0,2)</b>
<b>Agudización de insuficiencia renal o deterioro función renal</b>	<b>8(1,3)</b>
<b>Dolor y cuadro febril de distinto origen</b>	<b>23(3,9)</b>
<b>Anemia</b>	<b>3(0,5)</b>
<b>Sobredosificación acenocumarol</b>	<b>13(2,2)</b>
<b>Caída accidental</b>	<b>7(1,2)</b>
<b>Alteraciones hidroelectrolíticas</b>	<b>2(0,3)</b>
<b>Otros</b>	<b>20(3,4)</b>

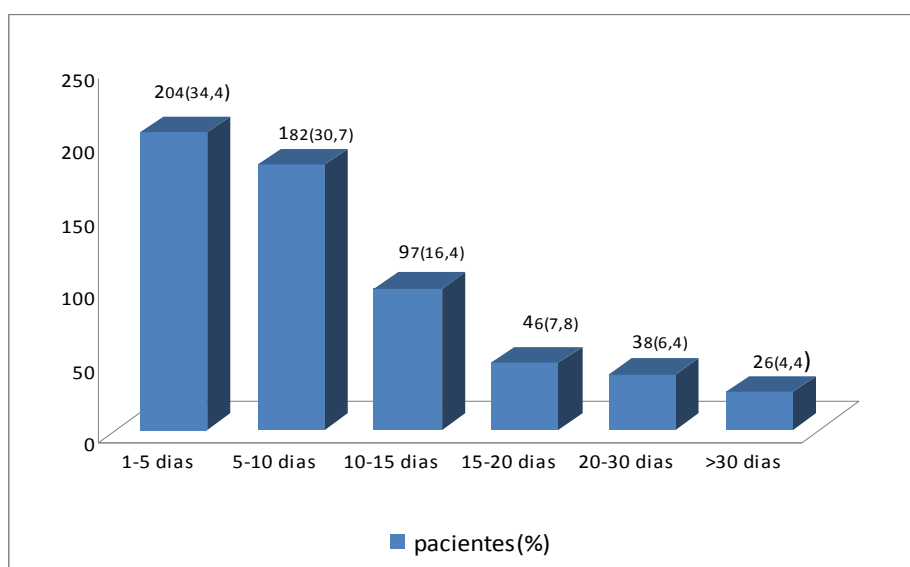
**Tabla VI:** Motivo de ingreso. Datos expresados en número y porcentajes n (%).

Al alta el diagnóstico principal consignado más frecuentemente fue el de disnea seguido de hemorragias de cualquier origen (**Tabla VII**). La disnea y la hemorragia fueron consignadas en un porcentaje similar como motivo de ingreso y diagnóstico principal al alta, 21,6 y 21,7% en el caso de la disnea y 14,7 y 16,3% en el caso de la hemorragia.

<b>Hemorragias</b>	<b>96(16,3)</b>
Hemorragia digestiva (excepto rectorragia)	18(3,0)
Hematuria	17(2,9)
Hematomas	33(5,6)
Rectorragia	4(0,7)
Epistaxis, hemoptisis, gingivorragia	11(1,9)
Hemorragia intracraneal	11(1,9)
Hemartros	2(0,3)
<b>Disnea (insuf cardiaca, insuf respiratoria de cualquier origen)</b>	<b>128(21,7)</b>
<b>Arritmias</b>	<b>50(8,4)</b>
FA, Taquicardia	12(2,0)
Bradycardia	38(6,4)
<b>Sincope (mareos, pérdida de conciencia, AIT)</b>	<b>36(6,1)</b>
<b>Infarto agudo de miocardio, angina, dolor torácico, cardiopatía isquémica</b>	<b>56(9,4)</b>
<b>ICTUS isquémico</b>	<b>9(1,5)</b>
<b>Manifestaciones digestivas no hemorrágicas</b>	<b>17(2,9)</b>
<b>Reacción urticaria, lesiones cutáneas</b>	<b>6(1)</b>
<b>Hipoglucemia o hiperglucemia</b>	<b>7(1,2)</b>
<b>Agudización de insuficiencia renal, deterioro función renal</b>	<b>23(3,9)</b>
<b>Dolor, fiebre y/o infección</b>	<b>13(2,2)</b>
<b>Anemia</b>	<b>7(1,2)</b>
<b>Sobredosificación acenocumarol</b>	<b>25 (4,2)</b>
<b>Alteraciones hidroelectrolíticas</b>	<b>16(2,7)</b>
<b>Intoxicación digitálica</b>	<b>49(8,3)</b>
<b>Procesos neoplásicos</b>	<b>5(0,8)</b>
<b>Otros</b>	<b>50(8,5)</b>

**Tabla VII:** Diagnóstico principal. Datos expresados en número y porcentajes n (%).

La estancia media hospitalaria de los 593 pacientes fue 11 días, mediana 8 (rango intercuartílico 4,0-13,5), siendo el intervalo entre 1 y 5 días de estancia el más frecuente.



**Figura 5:** Distribución de los pacientes en número y (porcentaje) atendiendo a la duración de su estancia hospitalaria.

La mayoría de los ingresos procedieron del medio extra hospitalario 94,1% al hospital del estudio y el resto desde otro hospital. En la mayoría de los casos 555(93,6%), los pacientes fueron dados de alta a su domicilio, un 1,7%(10) a otro centro y el 4,7%(28) restante falleció en el hospital durante su ingreso.

#### **4.4. TRATAMIENTO PREVIO Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

La gran mayoría de los pacientes de este estudio recibía tratamiento con dos o más fármacos. En particular, una alta proporción de pacientes, 81,3%, recibía, además de su tratamiento cardiovascular, fármacos no relacionados con patologías cardiovasculares.

La media del consumo de fármacos previo al ingreso, fue de 4,10 (mediana 4), similar a la media del consumo de fármacos durante la estancia hospitalaria 4,07 (mediana 4) con la distribución que se muestra en la **Figura 6**.

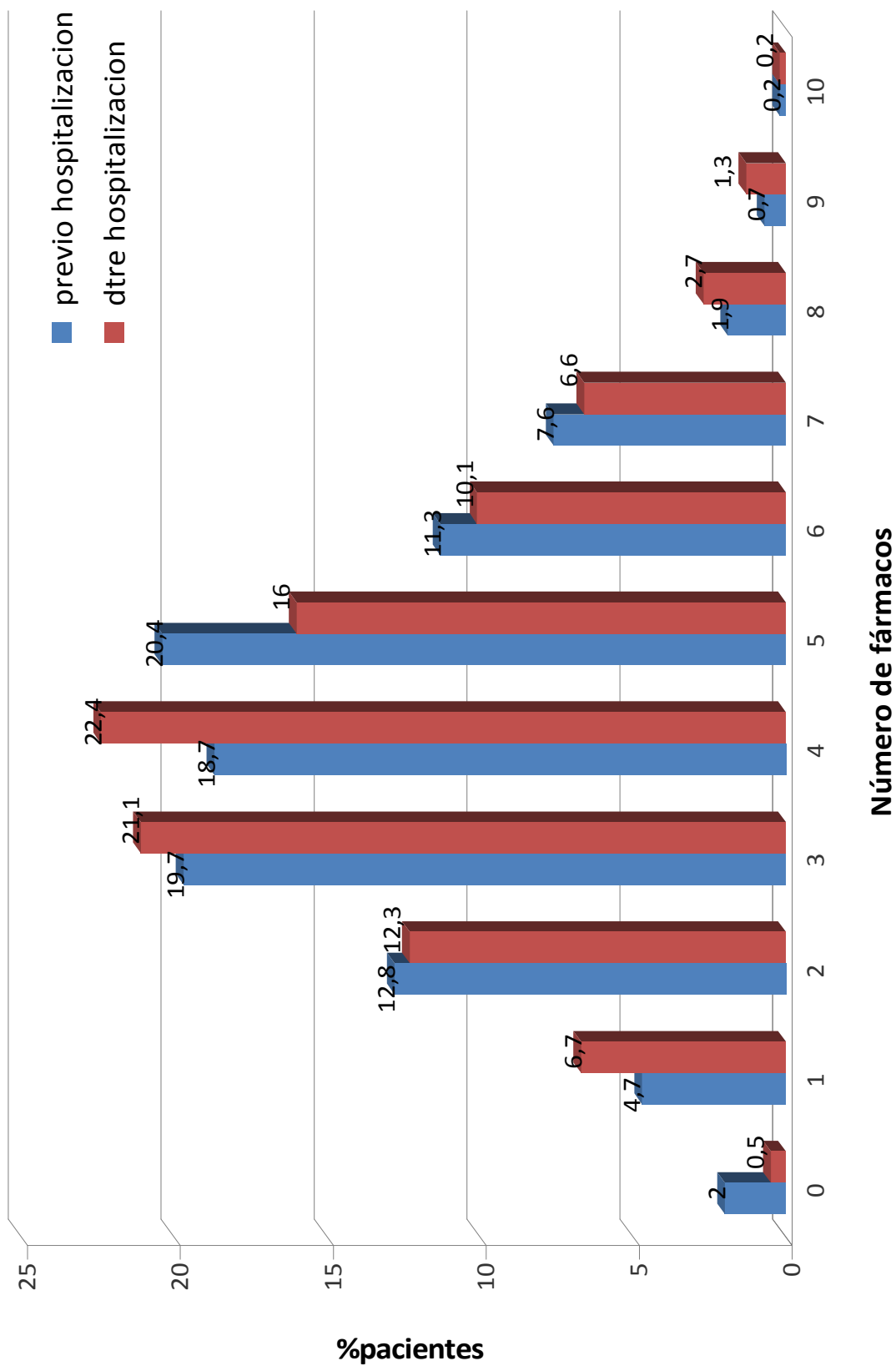


Figura 6: Porcentaje de pacientes atendiendo al número de fármacos

En cuanto al número de fármacos cardiovasculares atendiendo al sexo, tanto hombres como mujeres tomaron un promedio similar,  $2,8 \pm 1,6$  y  $2,9 \pm 1,6$ , respectivamente. Y la media total de todos los fármacos consumidos fue de  $3,6 \pm 1,7$  y  $3,7 \pm 1,7$ , respectivamente.

Los fármacos cardiovasculares más frecuentemente administrados en el medio extrahospitalario fueron diuréticos 54,1%(321), antagonistas del sistema renina-angiotensina (ARA) 47,3% (280) y acenocumarol 44,5% (264). Los dos primeros grupos de fármacos fueron también los más frecuentemente administrados durante la hospitalización y al alta. Sin embargo, en el caso del acenocumarol se constató un cambio en su administración durante su estancia hospitalaria respecto al tratamiento previo al ingreso, de modo que del 44,5% se pasó al 20,1% durante la hospitalización y al 33,2% al alta. De forma similar, en el caso de la digoxina su administración durante la hospitalización, respecto a los valores previos al ingreso, se redujo casi en un 50% tanto durante la hospitalización como al alta (**Figura 7 y ANEXO II. Tabla A**).

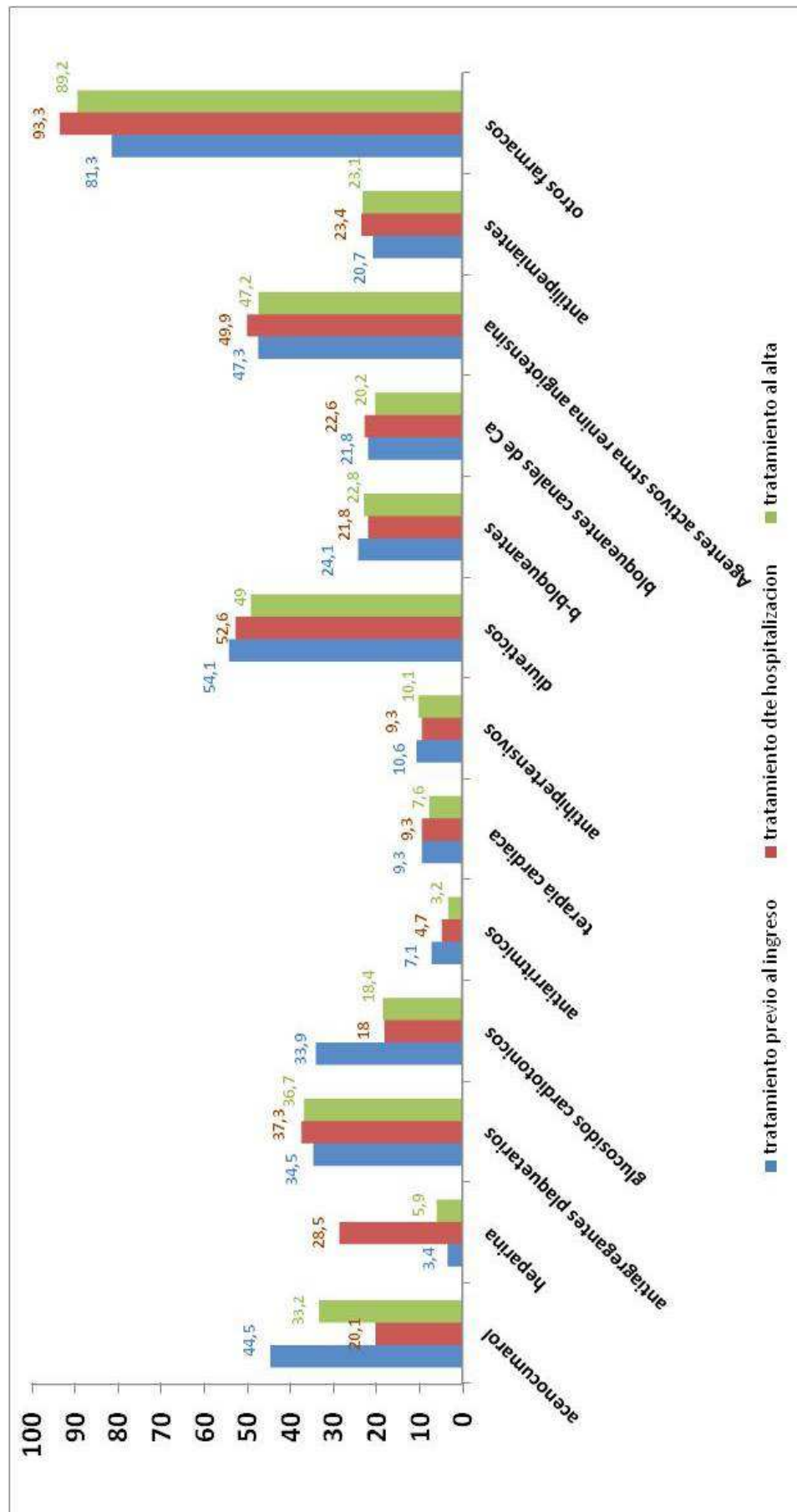


Figura7: Porcentaje de administración de los fármacos cardiovasculares previo al ingreso, durante la hospitalización y al alta.



#### **4.5. FÁRMACOS CARDIOVASCULARES RESPONSABLES DE AAM**

##### **4.5.1 VERIFICACIÓN Y DISCREPANCIAS TRAS LA REVISIÓN CON LA CODIFICACIÓN**

En las 593 altas con algún código relativo a AAMCV, los fármacos imputados por el Servicio de Codificación se recogen, por orden de frecuencia, en la **Tabla VIII**.

<b>Fármaco</b>	<b>N 593 (%)</b>
Acenocumarol	187 (31,5)
Digoxina	130 (21,9)
Diuréticos	82 (13,8)
Heparina	39 (6,6)
Beta Bloqueantes	34 (5,7)
Antiagregantes	32 (5,4)
ARA	27 (4,6)
Amiodarona	22 (3,7)
Bloqueantes Canales Calcio	18 (3,0)
Otras terapias	10 (1,7)
Hipolipemiantes	10 (1,7)
Antihipertensivos	2 (0,3)

ARA: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

**Tabla VIII:** Fármacos cardiovasculares responsables de AAM imputados por el Servicio de Codificación. Datos expresados en número y porcentajes n (%)

Tras la revisión pormenorizada de las 593 historias clínicas en la que se prestó especial atención a verificar la concordancia entre la codificación de AAMCV y la existencia real de la misma, encontramos una discrepancia con la codificación en 63 casos, lo que supuso el 10,6% de las historias codificadas (**Tabla IX**)

	CODIFICACIÓN AAM (n593)		p
	CONFIRMADA (n530)	NO CONFIRMADA (n63)	
Acenocumarol	148 (27,9)	39 (61,9)	0,001
Heparina	39 (7,4)	0	<0,05
Digoxina	118 (22,3)	12 (19)	ns
Amiodarona	16 (3)	6 (9,5)	<0,05
Antiagregantes	28 (5,3)	4 (6,3)	ns
Hipolipemiantes	9 (1,7)	1 (1,6)	ns
BetaBloqueantes	33 (6,2)	1 (1,6)	ns
Diuréticos	82 (15,5)	0	0,001
ARA	27 (5,1)	0	ns
Bloqueantes Ca <sup>++</sup>	18 (3,4)	0	ns
Otras terapias	12 (2,1)	0	ns

ARA: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

**Tabla IX:** Concordancia entre la codificación y la existencia real de AAMCV. Datos expresados en número y porcentajes n (%). Valor de p: significación estadística entre la confirmación o no de AAMCV

Respecto a la referida discrepancia, en 39 de los 63 casos mencionados, la codificación atribuyó el AAM a acenocumarol mientras que tras la revisión de dichas historias clínicas se concluyó que ante la ausencia de cualquier tipo de hemorragia o de otro signo o síntoma sospechosos de AAM, la única evidencia en la que podía haberse fundamentado esta apreciación fue la documentación de un valor de INR elevado. En estos 39 casos referidos, los valores de INR al ingreso y en planta fueron de una media de 5,3 y 2,6, respectivamente. En otros 12 casos de los 63 en los que no se documentó AAM, la codificación de el AAM se atribuyó a digoxina sin que en la revisión se objetivara la existencia de signo o síntoma alguno que justificara dicha codificación, por lo que ésta pudiera haber obedecido al hecho de que en todos los casos, estos pacientes presentaban valores elevados de digoxinemia al ingreso y en planta, media de 3,4 y 2,3, respectivamente.

Respecto al resto de casos en los que se evidenció una discrepancia entre la codificación y nuestra revisión, es decir en los que no se confirmó la existencia real de AAM, en ningún

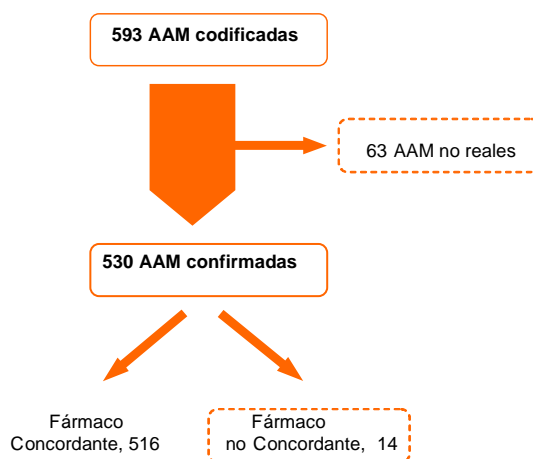
caso encontramos hallazgo alguno en la revisión de la historia clínica que justificara la referida codificación. En este caso, los fármacos imputados por codificación y que no se evidencio AA a dicho fármaco resultaron ser los siguientes: amiodarona (6 casos), antiagregantes plaquetarios (4 casos), beta-bloqueantes (1 caso) e hipolipemiantes (1 caso). **(Tabla IX y ANEXO II. Tabla B)**

La revisión de las historias clínicas evidenció que en ausencia real de AAMCV, la codificación inadecuada pudiera haberse producido por las siguientes causas: referencia en el informe de alta a un antecedente de AAMCV en ausencia del mismo durante el ingreso codificado; la existencia en el apartado final “DIAGNÓSTICOS” del informe de alta de los términos “sobredosificación” o “intoxicación” ante niveles elevados del fármaco en sangre en ausencia real de AAMCV ; y un error en la elección del código cuando no hallamos en la historia clínica ninguna justificación que pudiera haber inducido a la codificación de AAMCV **(Tabla X)**.

Atribuido a un antecedente	12 (19)
Atribuido a los términos “Sobredosificación”	37 (58,7)
“Intoxicación”	12 (19)
Mala interpretación código	2 (3,2)

**Tabla X: Posibles causas de la codificación inadecuada de AAMCV en 63 casos.**  
Datos expresados en número y porcentajes n (%).

Independientemente de los 63 casos en los que no encontramos existencia real del AAMCV, en otros 15 casos nuestra revisión discrepó en la codificación del fármaco responsable del mismo. Estos casos se refieren en la siguiente **figura 8** y las discrepancias se refieren en la **tabla XI**.



**Figura 8: Casos de discrepancia con la codificación**

FÁRMACO CODIFICADO (14 casos)	IMPUTACIÓN TRAS REVISIÓN (14 casos)
Digoxina (3)	Acenocumarol (1) Diurético (1) Otros fármacos (1)
Acenocumarol (7)	Digoxina (3) Bloqueantes de los canales del Calcio (2) Otros fármacos (2)
Diuretico (2)	Otros fármacos (2)
Antihipertensivo (1)	Digoxina (1)
Hipolipemiante (1)	Digoxina (1)

**Tabla XI:** Discordancias entre el fármaco imputado por codificación y la revisión.  
Datos, expresan en número de casos (n)

Las discrepancias, pese a la existencia real de AAMCV, con el fármaco imputado por la codificación y tras nuestra revisión se resumen a continuación:

#### **Digoxina:**

- **Caso 1.** Aunque se objetivó una digoxinemia de 2,4 ng/ml no se evidenció ningún AA relacionado con la digoxina. Sin embargo, se evidenció hematoma en posible relación con **acenocumarol** en presencia de un INR de 3,4.
- **Caso 2.** A pesar de un valor de digoxinemia de 3,3 ng/ml no se evidenció AA relacionado con la digoxina, mientras que si se evidenció hiponatremia e hiperpotasemia en relación con **diuréticos** (espironolactona), alteraciones que se corrigieron con la suspensión de los diuréticos.
- **Caso 3.** Se evidenció como AAM diarrea por **colchicina**, no tomando dicho paciente digoxina en su tratamiento.

#### **Acenocumarol:**

- **Casos 1, 2 y 3.** En los tres casos se codificó AAM a acenocumarol mientras que tras la revisión el AAM se atribuyó a digoxina, comprobando en los tres casos un INR elevado en ausencia de sangrado u otro dato imputable a acenocumarol. Sin embargo, en los tres casos se evidenció AAM imputable a **digoxina**, bradicardia en dos casos y síndrome emético en un caso, que desaparecieron tras la suspensión de la digoxina.

- **Casos 4 y 5.** En ambos casos se evidenció insuficiencia cardiaca atribuible a **verapamilo** en ausencia de hemorragias u otros posibles AAM imputables a acenocumarol.
- **Caso 6.** Se evidenció como único AAM posible diarrea secundaria a **antibióticos**.
- **Caso 7.** El único posible AAM, sedación excesiva, se atribuyó a **benzodiacepinas**.

En estos dos últimos casos no se evidencio AAM relacionado con acenocumarol, existiendo sobredosificación pero no sangrado.

### **Diuréticos**

- **Caso 1.** La única evidencia de AAM fue temblor secundario a **teofilina**, en ausencia de tratamiento con diuréticos.
- **Caso 2.** Solo se evidenció, según su historia clínica dispepsia autolimitada probablemente por **teofilina**, no evidenciándose AAM relacionado con los diuréticos.

### **Antihipertensivo:**

- **Caso 1.** Se evidenció digoxinemia de 2,6 con bradicardia que desapareció tras suspender la **digoxina**, en ausencia de AAM imputable al antihipertensivo (doxazosina).

### **Hipolipemiente:**

- **Caso 1.** En la historia clínica se refiere bradicardia por intoxicación con **digoxina** con una digoxinemia de 4,9, no evidenciándose AAM relacionado con hipolipemiente.

Una vez excluidos los casos en los que no se confirmó la existencia de AAMCV, el presente estudio considera únicamente los 530 episodios confirmados de AAMCV en nuestra revisión y el fármaco al que se atribuye la misma. (**Tabla XII**)

<b>Fármaco</b>	<b>N 530</b>
Acenocumarol	142 (23,9)
digoxina	121 (20,4)
Diuréticos	81 (13,7)
Heparina	39 (6,6)
Beta Bloqueantes	32 (5,4)
Antiagregantes	28 (4,7)
ARA	27 (4,6)
Amiodarona	16 (2,7)
Bloqueantes Canales Calcio	20 (3,4)
Otras terapias	10 (1,7)
Hipolipemiantes	8 (1,3)
Antihipertensivos	1 (0,2)
Otros fármacos	5 (0,8)

ARA: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

**Tabla XII:** Fármacos cardiovasculares responsables de AAM tras la revisión.  
Datos expresados en número y porcentajes n (%)

Tras la asignación de la codificación de acuerdo a los criterios de nuestra revisión, de nuevo los fármacos cardiovasculares más frecuentemente causantes de AAM fueron igualmente acenocumarol, digoxina y diuréticos, en unos porcentajes escasamente diferentes a los de las 593 AAMCV inicialmente consideradas por el Servicio de Codificación.

#### 4.5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A LA CONFIRMACIÓN O NO DE AAMCV

Al comparar los pacientes en los que se confirmó la presencia de AAMCV (530) con aquellos en los que no se evidenció dicha presencia (63), no se constataron diferencias en la edad ni en el sexo. Sin embargo, estos últimos presentaban más frecuentemente el antecedente de Insuficiencia Cardíaca, y recibían más frecuentemente medicación previa con acenocumarol, amiodarona y en menor proporción con espironolactona.

Respecto a los parámetros analíticos más comunes al ingreso, atendiendo a la confirmación o no de AAMCV, evidenció que los pacientes en los que no se confirmó el AAMCV presentaban un valor promedio del INR más elevado y también un mayor valor de hematocrito. (Tabla XIII).

	CONFIRMACIÓN DEL AAM		P
	SI (530)	NO(63)	
Edad(años)	73 ± 12	72 ± 12	ns
Mujeres (%)	57	59	ns
<b>ANTECEDENTES (%)</b>			
Fibrilación Auricular	9,6	14,3	ns
Insuficiencia Cardíaca	18,1	33,3	0,005
Ictus	19	14	ns
Anemia	8	9	ns
Hipercolesterolemia	27	19	ns
Insuficiencia renal			
<b>ANALÍTICAAL INGRESO (%)</b>			
Glucemia (mg/dl)	151 ± 81	137±67	ns
Potasio (mEq/l)	4,5±1	4,4±0,5	ns
Sodio (mEq/l)	136±10	137±5	ns
Creatinina (mg/dl)	1,6±1,2	1,4±0,7	ns
Hemoglobina (g/l)	12±2	12,4±2	ns
INR	2,3±2	4±3	0,001
Hematocrito (%)	36±7	38±5	0,04
<b>FÁRMACOS (%)</b>			
Acenocumarol	42	65	0,001
Digoxina	34	33	ns
Amiodarona	6	16	0,008
Espironolactona	16	6,3	0,04
Diuréticos de asa	5,3	0	0,06

**Tabla XIII:** Características de los pacientes atendiendo a la confirmación o no de AAMCV.  
Valor de p: significación estadística entre la confirmación o no de la AAMCV

#### 4.5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS FÁRMACOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPUTADOS

La comparación de las características de los pacientes atendiendo a los fármacos más frecuentemente imputados en los AAMCV (acenocumarol, digoxina y diuréticos), evidenció que la digoxina se asoció más frecuentemente al sexo femenino, a una mayor edad y a los antecedentes de insuficiencia cardiaca, diabetes e hipertensión. Por el contrario los pacientes con AAM a acenocumarol presentaron más frecuentemente el antecedente de ictus y de EPOC. Los pacientes con AAM imputados a diuréticos tuvieron, excepto en lo referente a la edad, un mejor perfil clínico que los otros dos grupos en cuanto a algunos antecedentes, siendo menos frecuente la fibrilación auricular, el ictus, y la miocardiopatía. Respecto a la analítica, las diferencias más notables fueron unos menores niveles de INR en los pacientes con AAM atribuidos a digoxina y diuréticos y una mayor digoxinemia en los pacientes con AAM atribuida a digoxina. Los pacientes con AAM atribuida a digoxina y diuréticos presentaron mayor nivel de glucemia. (Tabla XIV)

	ACENOCUMAROL N 142	DIGOXINA N 121	DIURETICOS N 81
Edad(años)	74±9	80±9 *	71±13 †
Mujeres (%)	51	83 *	57 †
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	10±9	11±15	11±13
<b>ANTECEDENTES</b>			
Fibrilación auricular	66	72	20 * †
Insuficiencia Cardiaca	16	31*	15
Infarto de miocardio	10	9	6
Ictus	22	14,8	13,6
Anemia	7	12	15
Diabetes	34	46 *	35
Hipertensión Arterial	70	84 *	74
Insuficiencia Renal crónica	16	24	12
EPOC	23	12 *	16 *
Miocardiopatía	33	39	17 †
Etilismo	5	0 *	10
Tabaco	11	3 *	7
<b>DATOS ANALÍTICOS</b>			
Glucemia ingreso/planta	138±70	163±74 *	165±105*
Potasio ingreso	4,3±0,6	4,9±1,2 *	4,4±1,6 †
Sodio ingreso	139±16	136±5,4	132±9* †
Creatinina ingreso	1,4±1	1,8±1 *	1,7±1
Hemoglobina ingreso	11,5±3	11,7±2	12,4±2 * †
INR ingreso	4,3±2,5	2±1 *	1,5±0,8* †
Hematocrito ingreso	34,6±8	35,7±6	36,5±5
Hematies ingreso	3,9±0,8	4,0±0,7	4,3±0,7 †
Digoxinemia	1,8±1,3	3,8±3*	2,3±0,9 †

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**Tabla XIV:** Comparación de los tres fármacos más implicados en la aparición de AAM  
\*diferencias estadísticamente significativas frente al acenocumarol  
† diferencias estadísticamente significativas entre digoxina y diuréticos



#### **4.6. CLASIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES (AAMCV)**

##### **4.6.1 SEGÚN SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los AAMCV documentados como consecuencia de la administración de fármacos cardiovasculares fueron muy diversos. Entre los AAMCV más frecuentes destacan la hemorragia (32,1%) siendo el tipo más frecuente de hemorragia la aparición de hematoma (10,3%) seguido de hemorragia digestiva (7,4%). También se encontró un elevado número de arritmias como AAMCV en el 22,4% de los casos (bradicardia en 19,5%, taquicardia en 0,7% y bloqueo auriculo ventricular en 2,2%) y alteraciones hidroelectrolíticas en el 10,5% de ellos. **(Tabla XV).**

<b>Hemorragias</b>	<b>190(32,1)</b>
Hemorragia digestiva (excepto rectorragia)	44(7,4)
Hematuria	26(4,4)
Hemorragia cerebral	12(2)
Hematoma	61(10,3)
Rectorragia	13(2,2)
Epixtasis, hemoptisis	30(5,1)
Hemartros	4(0,7)
<b>Arritmias</b>	<b>133(22,4)</b>
Bradicardia	116(19,5)
Taquicardia	4(0,7)
Bloqueo Auriculo Ventricular	13(2,2)
<b>Toxicodermia</b>	<b>3(0,5)</b>
<b>Agudización de la insuficiencia renal</b>	<b>23(3,9)</b>
<b>Sincope, mareo, cefalea</b>	<b>17(2,9)</b>
<b>Hipotensión ortostática</b>	<b>9(1,5)</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	<b>11(1,9)</b>
<b>Alteraciones hidroelectrolíticas</b>	<b>63(10,5)</b>
<b>Inflamación articular</b>	<b>2(0,3)</b>
<b>Insuficiencia cardíaca, descompensación hidropica</b>	<b>8(1,4)</b>
<b>Manifestaciones digestivas no hemorrágicas</b>	<b>35(5,9)</b>
<b>Citolisis hepática, hepatopatía</b>	<b>2(0,3)</b>
<b>Vasculitis</b>	<b>1(0,2)</b>
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	<b>5(0,8)</b>
<b>Trombocitopenia, anemia</b>	<b>5(0,8)</b>
<b>Reacción alérgica</b>	<b>11(1,9)</b>
<b>Temblor</b>	<b>2(0,3)</b>
<b>Tos</b>	<b>3(0,5)</b>
<b>Queratopatía</b>	<b>1(0,2)</b>
<b>Aumento de la CK</b>	<b>1(0,2)</b>
<b>Crisis Hipertensiva</b>	<b>1(0,2)</b>
<b>Rabdomiolisis</b>	<b>3(0,5)</b>

**Tabla XV:** Acontecimientos adversos a medicamentos cardiovasculares.

Datos expresados en número y porcentajes n (%)

El tipo de AAMCV se relacionó con la acción farmacológica y/o efectos adversos peculiares dependiendo del fármaco imputado. De este modo la evidencia de hemorragia como AAMCV fue imputada al acenocumarol en un alto porcentaje de casos (98,6%), las de arritmia a la digoxina (72,8%) y los AAMCV sugeridos por la presencia de alteraciones electrolíticas (hipo e hiper potasemia, hipo e hiper natremia) se atribuyeron en su mayor proporción (71,5%) a los diuréticos. (**Tabla XVI**)

<b>AA ACENOCUMAROL</b>	Frecuencia	Porcentaje
hemorragia digestiva (excepto rectorragia)	26	18,3
hematuria	20	14,1
hemorragia cerebral	10	7
hematoma	46	32,4
rectorragia	9	6,3
epistaxis, hemoptisis	24	16,9
sangrado articular( hemartros)	4	2,8
hematoma medular	1	0,7
trombocitopenia, anemia	1	0,7
taquicardia	1	0,7
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>100,0</b>

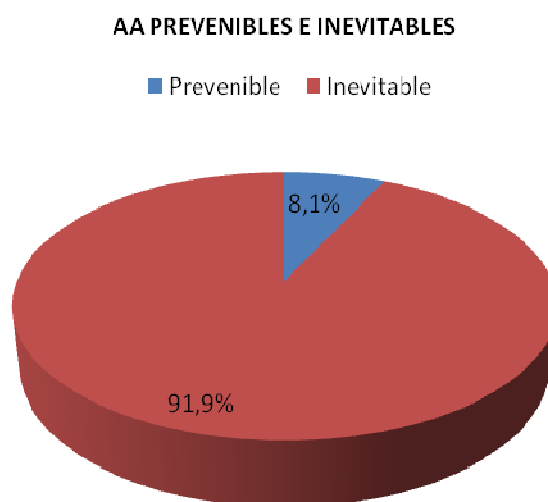
<b>AA DIGOXINA</b>	Frecuencia	Porcentaje
bradicardia	78	64,5
agudizacion de la insuficiencia renal	1	0,8
sincope,mareo,cefalea	1	0,8
insuficiencia cardiaca	1	0,8
manifestaciones digestivas (nauseas, vómitos, diarrea, mala digestión, gastroenteritis)	30	24,8
taquicardia	3	2,5
bloqueo auriculo-ventricular	7	5,8
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

<b>AA DIURETICOS</b>	Frecuencia	Porcentaje
alteraciones hidroelectrolíticas	58	71,7
agudización de la insuficiencia renal	15	18,5
sincope ,mareo, cefalea	2	2,5
insuficiencia cardiaca	2	2,5
toxicodermia	1	1,2
inflamación articular	1	1,2
reacción alérgica	1	1,2
hipotensión ortostatica	1	1,2
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100,0</b>

**TablaXVI:** AAMCV atribuidos a los tres fármacos más frecuentemente imputados.

#### 4.6.2 EVITABILIDAD

Después de aplicar los criterios de evitabilidad, sin tener en cuenta los 63 casos en los que tras la revisión no confirmamos la existencia real de AAMCV y por tanto su imputación a cualquier fármaco, se clasificaron 487(91,9%) casos de AAMCV como no prevenibles o inevitables, mientras que los restantes casos 43(8,1%) fueron considerados como prevenibles (**Figura 9**).



**Figura 9:** Porcentaje de AAMCV atendiendo a su evitabilidad

Por tanto, la incidencia de los AAMCV debidos a errores de medicación resultó ser del 8,1%. La mayor proporción de AAMCV prevenibles fue a consecuencia del tratamiento con Digoxina, 14 casos (32,6%) y acenocumarol, 7 casos (16,3%). (**Tabla XVII**)

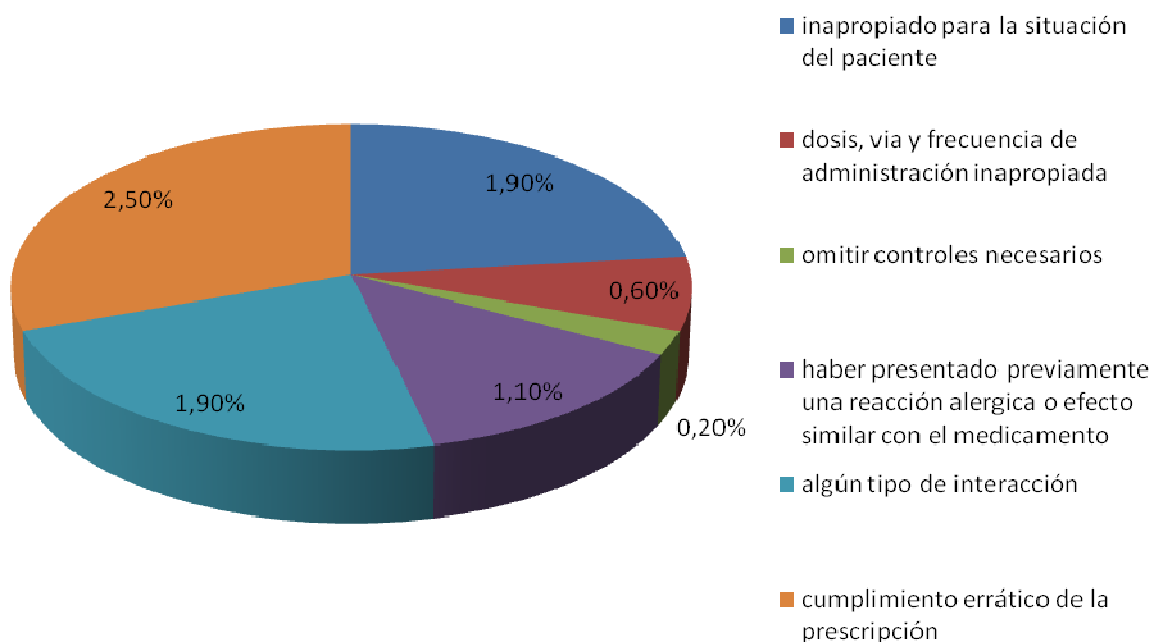
Digoxina	14(32,6)
Acenocumarol	7(16,3)
ARA	6(14)
Diuréticos	3(7)
Otros fcos de terapia cardiaca	3(7)
B-Bloqueantes	2(4,7)
Antiagregantes Plaquetarios	2(4,7)
Bloqueantes de Canales de Ca	3(7)
Heparina	1(2,3)
Antihipertensivos	1(2,3)
Otros fármacos	1(2,3)
<b>TOTAL</b>	<b>43(100)</b>

ARA: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

**Tabla XVII:** Farmacos responsables de los AAMCV prevenibles.

Datos expresados en número y porcentajes n (%)

Se identificaron distintos tipos de errores. Los errores más frecuentes fueron por cumplimiento errático de la prescripción (2,5%), automedicación, errores como consecuencia de algún tipo de interacción (1,9%), siendo el más común la interacción entre el acenocumarol y amoxicilina clavulanico y errores como consecuencia de medicación inapropiada para la situación del paciente (1,9%), en todos estos casos fue la digoxina, administrada en dosis mayores a 0,125mg/día a mujeres de más de 65 años y sin arritmia auricular. Otros errores menos frecuentes fueron el haber presentado previamente una reacción alérgica o efecto similar con el medicamento causante del AAM (1,10%) y la administración de dosis inapropiadas (0,60%). El error menos frecuente (0,2%) fue el atribuido a la omisión de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento. **(Figura 10)**



**Figura 10:** Distribución de las causas de AAMCV prevenibles

### 4.6.3 GRAVEDAD

Con respecto a la gravedad de los AAMCV, se observó que ésta podía ser considerada como moderada en una mayor proporción de los casos estudiados (56,7% n=336) tanto en AAM prevenibles como no prevenibles. Los AAMCV se clasificaron como leves en el 16,9%(100) de los casos y graves en el 14,2%(84). El AAMCV fue considerado como causa de muerte intrahospitalaria en el 1,7%(10) de los casos.

Los AAMCV letales más comunes fueron las hemorragias en el 50% de los casos, producidos por anticoagulantes (acenocumarol), y de estos casos de AAMCV que produjeron la muerte, solamente uno (10%) *se consideró* AA prevenible. El error en este caso fue por cumplimiento inadecuado de la prescripción, pues en ingresos anteriores se había suspendido la digoxina por evidenciar ritmo sinusal, a pesar de lo cual, la familia por iniciativa propia reinició la administración de digoxina tras el alta, administrando al paciente 6 comprimidos de 0,25 mg en 4 días, a lo que se podría achacar la aparición de bradicardia extrema de hasta (30lpm) y su desenlace fatal.

### 4.6.4 CAUSALIDAD

La relación de causalidad fue considerada como probable en la mayoría de los casos (84,4% n=447), definitiva en el 8,1%(43) de los casos, posible en el 6,2%(33) de los casos, mientras que se consideró improbable solo en un reducido número de casos, 7 (1,3%).

#### **4.7. FACTORES ASOCIADOS A LA CODIFICACIÓN ERRÓNEA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS**

De acuerdo con el apartado 4.5.1, los fármacos cardiovasculares a los que se le había imputado erróneamente un acontecimiento adverso que no pudo ser confirmado tras la revisión de las historias clínicas fueron los que se recogen en la **Tabla IX** y en la actual **Tabla XVIII**.

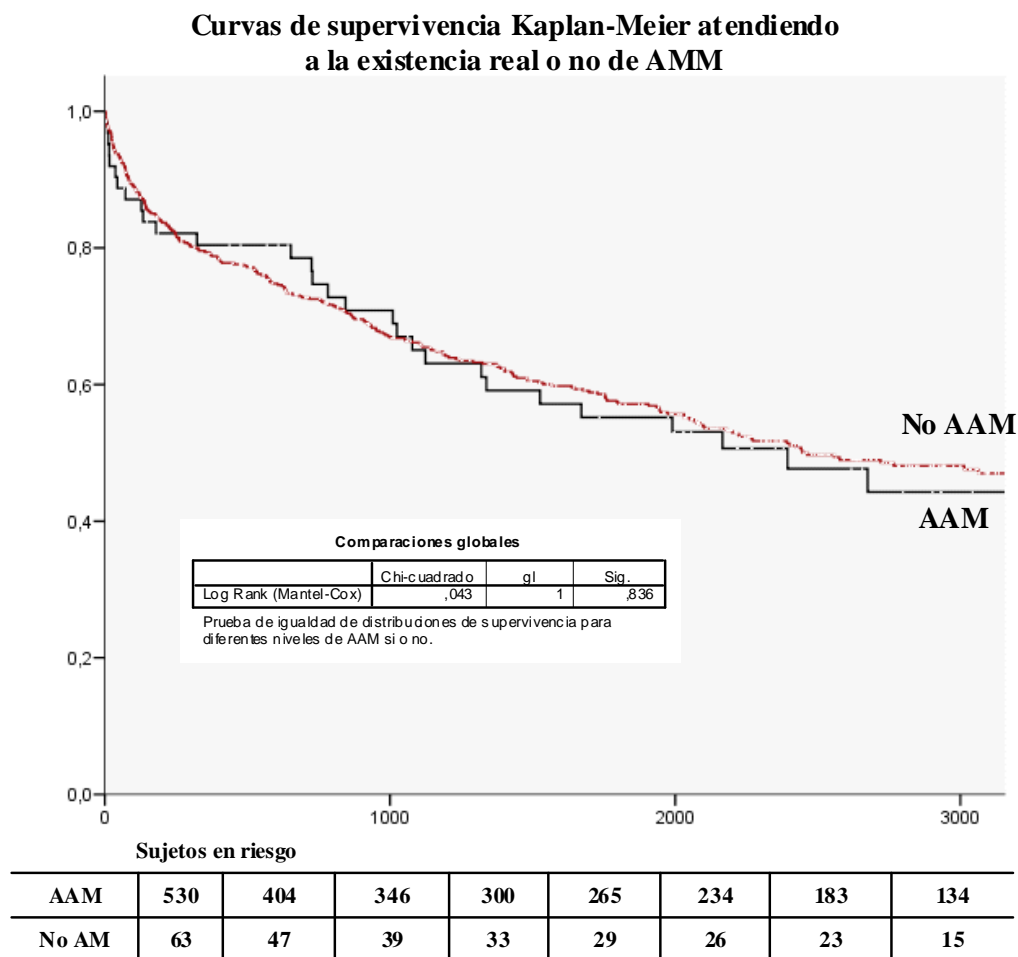
	(n63)
Acenocumarol	39 (61,9)
Digoxina	12 (19)
Amiodarona	6 (9,5)
Antiagregantes	4 (6,3)
Hipolipemiantes	1 (1,6)
BetaBloqueantes	1 (1,6)

**Tabla XVIII:** Fármacos en los que no se confirmó la existencia de AAMCV  
Datos expresados en número y porcentajes n (%)

Para identificar las posibles variables asociadas a la codificación errónea se realizó un análisis de regresión logística. Entre las variables incluidas en dicho análisis (sexo, edad de 80 o más años, INR  $\geq 3$  al ingreso o durante la hospitalización, digoxinemia  $\geq$  de 2,5 ng/ml al ingreso y/o durante la hospitalización, y el antecedente de fracaso renal crónico), una “edad de 80 o más años” fue la única independientemente asociada a la codificación errónea o “no AAM”. OR 1.95 (IC 95% 1,03-3,70),  $p = 0,04$ .

#### **4.8. MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO ASOCIADA A LOS DIFERENTES FÁRMACOS IMPUTADOS Y ATENDIENDO A LA CODIFICACIÓN O NO ERRÓNEA.**

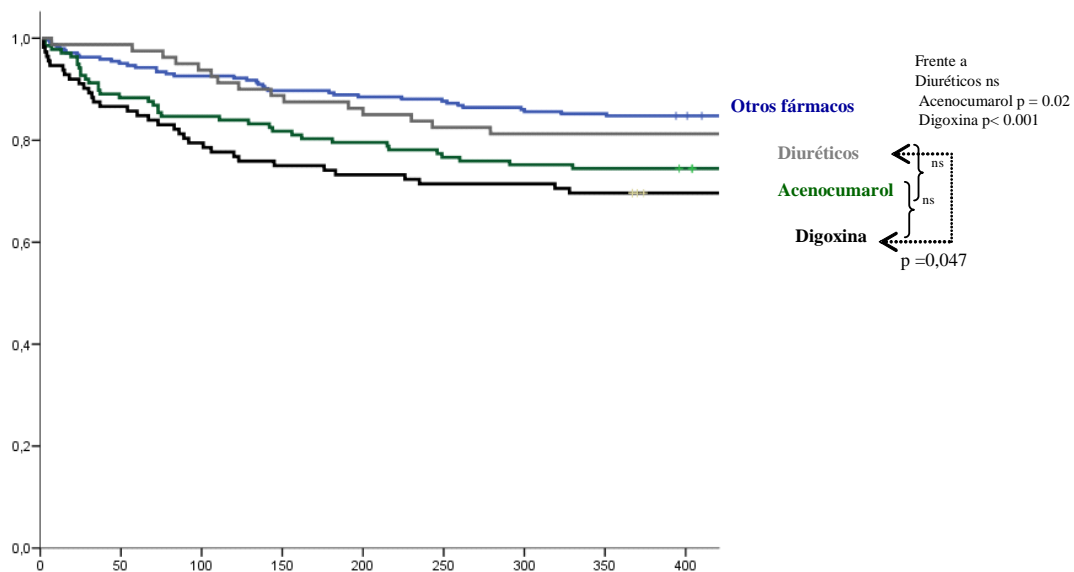
Desde el punto de vista del pronóstico de los pacientes, no hubo diferencia entre los pacientes en los que no se confirmó la existencia de AAMCV con respecto a los pacientes en los que si se confirmó el AAMCV, de modo que su mortalidad en los diferentes momentos del seguimiento fue similar. En la **figura 11** se muestran las curvas de Kaplan-Meier.



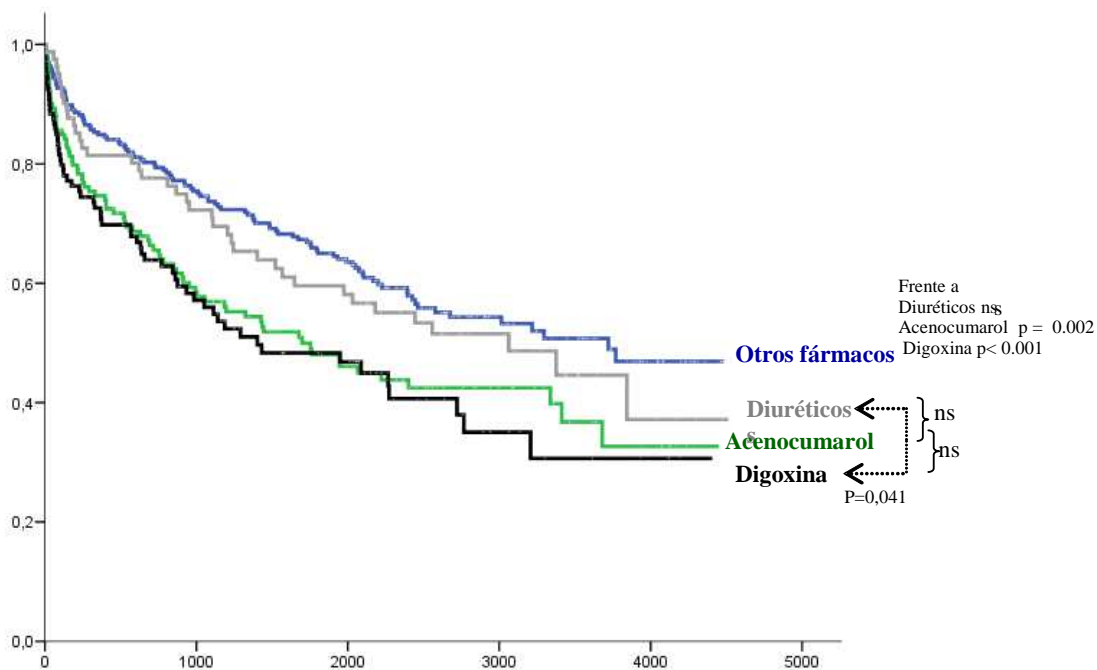
**Figura 11:** curvas de Kaplan-Meier

El seguimiento de los pacientes presentó una mediana de 1.439 días (3,94 años) con un rango intercuartílico entre 402 y 2573 días (1,1 año- 7 años).

De acuerdo a los fármacos más frecuentemente imputados como causa del AAM, una vez confirmada en la revisión, la mayor mortalidad correspondió a los pacientes en los que el fármaco responsable fue la digoxina. Las diferencias en curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostró significación estadística entre la digoxina y diuréticos o el resto de fármacos mientras que entre digoxina y acenocumarol no existió diferencia significativa. Las curvas a un año y a más largo plazo se recogen en las **Figuras 12 y 13**.



**Figura 12:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el primer año



**Figura 13:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier a largo plazo



## V. DISCUSIÓN



## 5. DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos este es el primer estudio realizado en la Región y en concreto en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con el objetivo de analizar la codificación de los AAM y específicamente los atribuidos a fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

### **5.1 INCIDENCIA DE AAM**

Durante el periodo de estudio, a través de los GDR obtenidos de los 253.338 informes de alta y sus respectivas historias clínicas, se objetivó algún código relativo a AAM en un total de 6.786 pacientes, lo que supone una incidencia global de AAM del 2,68%. La incidencia de AAM varía en gran medida en los diferentes estudios y depende fundamentalmente de la metodología utilizada en la identificación, pues son diferentes los subgrupos de población estudiados (ambulatorios, hospitalizados, tipo de hospital y servicio médico analizado) así como los procedimientos de detección e intensidad de recogida de datos e incluso los distintos criterios para definir los AAM<sup>41</sup>.

Nuestra incidencia de AAM es inferior a la documentada en estudios prospectivos, es muy probable que nuestra incidencia de AAM haya infraestimado la ocurrencia real puesto que Bates y cols<sup>43</sup> evidencia un 6,5% mediante una metodología prospectiva y más exhaustiva en pacientes hospitalizados y realizada por enfermeros y farmacéuticos expresamente formados para esta tarea. De acuerdo con esta consideración, el metaanálisis de Lazarou y cols<sup>33</sup> que, junto a otros 39 estudios prospectivos, incluyó al referido de Bates y cols evidenció una incidencia promedio de AAM del 6,7%, al igual que el estudio de Kongkaew y col<sup>58</sup>. En cualquier caso, aún con estudios prospectivos, la incidencia de AAM en dos centros de la misma comunidad en nuestro país se han obtenido resultados tan diferentes como 16,1% y 5,6%<sup>45</sup>, estas diferencias se han atribuido a las características de los servicios y pacientes así como a la subjetividad del revisor. Pero lo que en general se aprecia es que en estos estudios prospectivos la incidencia es mayor que en nuestro estudio. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico prospectivo realizado en pacientes mayores de 65 años seguidos durante su ingreso hospitalario donde se efectuó un protocolo de recogida de sospechas de AAM durante el ingreso, se registró una incidencia

de AAM del 9%<sup>49</sup>. En otro estudio en el que se fomentaba la comunicación de AAM por parte del personal sanitario, la incidencia registrada fue del 7%<sup>42</sup>. Incluso se han obtenido resultados sorprendentemente elevados como un 43% en un estudio prospectivo de cohortes donde los pacientes hospitalizados fueron intensivamente monitorizados con el objetivo de detectar AAM utilizando las historias clínicas como fuente de información<sup>81</sup>. Aunque en algún caso la revisión prospectiva ha documentado una incidencia bastante menor, como en un estudio realizado en dos unidades de medicina general de un hospital de referencia de la India con seguimiento del paciente desde su ingreso hasta el alta por enfermeros y médicos, donde se obtuvo una incidencia del 2,12%<sup>36</sup>, esta diferencia se achacó a que en dicho estudio no se incluyeron los medicamentos antineoplásicos ni tuberculostáticos.

En sentido contrario la identificación retrospectiva parece infraestimar la existencia de AAM. De este modo nuestra incidencia de AAM es similar al 2,8%<sup>82</sup>, 2,25%<sup>28</sup> y 2,15%<sup>2</sup> documentado por otros estudios retrospectivos de las historias clínicas de pacientes hospitalizados. Aunque en algún caso la revisión retrospectiva del conjunto mínimo de datos (CMBD) ha documentado una incidencia de AAM algo mayor, 4,1%<sup>41</sup>, está bien establecido que existe una infravaloración de los episodios de AAM mediante las revisiones de las base de datos genéricas utilizadas en los registros hospitalarios<sup>82,83</sup>.

Respecto a la influencia de las características de la población estudiada en la incidencia de AAM de los pacientes, una mayor incidencia de AAM, de hasta el 25%<sup>84</sup> puede obtenerse de la percepción de los pacientes ambulatorios encuestados mediante correo postal y contacto telefónico. Así como una incidencia del 27,3% en un estudio que aún siendo retrospectivo difiere del nuestro en que está focalizado en detectar y analizar los AAM que ocasionaron consultas al servicio de urgencias a partir de unos diagnósticos alertantes<sup>46</sup>. Incluso se ha reportado una incidencia del 41%, cuando se recogen todos los AAM en un centro de salud en pacientes ancianos, pues recogen AAM con poca relevancia y que en el informe de alta del paciente hospitalizado serían ignorados, por ejemplo recogen el estreñimiento por codeína, molestias gástricas con sulfato ferroso, tos con IECA...etc<sup>50</sup>.

Otro aspecto que puede influir en la incidencia de AAM es la edad de la población estudiada, así Thomas y Brenan encuentran una incidencia de 2,8% en pacientes de edades comprendidas entre 16 y 64 años y del 5,9% en mayores de 65 años<sup>82</sup>.

Desde otro punto de vista, existen estudios que establecen la incidencia de AAM en relación a la causa de ingreso hospitalario evidenciando que las AAM atribuidas exclusivamente a medicaciones de “alto riesgo” suponen el 1,2% de las hospitalizaciones<sup>85</sup>. Mientras que en ese mismo estudio el ingreso por cualquier AAM supuso el 5% de los ingresos, estos datos fueron obtenidos del NEIS-CADES (National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance Project), durante el periodo 2007-2009. El referido NEIS-CADE, es un registro colaborativo de diferentes organismos estatales en EEUU, y ya había evidenciado que el 2,5% de todas las consultas a urgencias por un daño inintencionado, fue causado por AAM, mientras que el conjunto de estos constituyeron el 0,6% de todas las atenciones a urgencias por cualquier motivo requiriendo hospitalización el 6,7% de los casos<sup>39</sup>. Es importante reseñar que los datos del NEIS-CADE hacen referencia solo a pacientes de 65 o más años de edad. De forma similar, en un estudio español prospectivo sobre casi 34.000 pacientes atendidos en Urgencias en un centro español de similar nivel al nuestro solo documentó un 2,25% de AAM de los cuales menos de la cuarta parte requirió ingreso hospitalario<sup>8</sup>.

En un estudio retrospectivo donde se revisaron 520 historias clínicas aleatoriamente seleccionadas se constató que los AAM causan el 5,8% de las hospitalizaciones<sup>40</sup>, aunque es importante destacar en este estudio que la cifra que se trasladó a la codificación fue menor, de modo que solo se habían codificado algo más de la mitad 3,3% de las referidas en las historias clínicas.

En otro estudio también retrospectivo y mediante revisión de historias clínicas, se constató que el 11% de casos de AAM fueron la razón de la hospitalización<sup>86</sup> estando estos AAM relacionado con la edad y polimedicación.

En un estudio reciente donde se realizó una revisión sistemática de las hospitalizaciones debidas a problemas relacionados con los medicamentos se obtuvo una alta incidencia 4,6%-12,1%<sup>48</sup>.

Respecto a la incidencia específica de AAMCV, nuestra incidencia 17,47% es inferior a la evidenciada en otros estudios, 24%<sup>87</sup> y 27,9%<sup>88</sup> ambos estudios son estudios llevados a cabo en pacientes hospitalizados en la unidad de cardiología. Sin embargo en una tesis doctoral donde se realizó un estudio prospectivo de monitorización intensiva de reacciones adversas y utilización de fármacos cardiovasculares en pacientes ingresados en

el área de Medicina Interna y de Cardiología del Hospital Universitario de San Carlos de Madrid, durante el periodo 1986-1992, se evidenció una incidencia menor, 11%<sup>9</sup> a la recogida en nuestro estudio.

## **5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

Dada la importancia de la edad en la incidencia de AAM, en nuestro caso, una media de 73,2 años es similar a la de los diferentes estudios de AAM que oscila entre los 67 y 79 años<sup>2,41,42,49,59,86</sup>. La edad media referida de 79 años se obtuvo de un estudio que incluyó solo a pacientes mayores de 65 años. La edad puede ser incluso mayor cuando la incidencia de los AAM se limita a los letales, alcanzando una media de edad de 83<sup>37</sup>. Por el contrario, los estudios que en general incluyen todos los casos de AAM, refieren medias de edad de 65,6 años<sup>40</sup> pudiendo llegar a edades de 59 años o inferiores<sup>8,81</sup>. En el estudio de Otero y col, la edad media de los pacientes que sufren AAM fue de 52 años, dicha edad parece resultar de la inclusión de todos los pacientes que acudieron a urgencias ante cualquier caso de sospecha de AAM incluidos los pediátricos. Sin embargo, dicho estudio refiere que la población de edad mayor o igual de 65 años tiene un riesgo 3,04 veces superior de aparición de AAM evitables que el de la población adulta de 15-64 años<sup>8</sup>. Por tanto podemos concluir que, en general, la población incluida en estos estudios suele ser de edad avanzada (mayor de 65 años), pudiendo considerar la edad un factor de riesgo para desarrollar AAM<sup>48,81</sup>. El hecho de que los AAM sean más frecuentes en los pacientes mayores es atribuido a sus características diferenciales, como son la coexistencia de varias enfermedades crónicas, cierto deterioro cognitivo y funcional, mayor incumplimiento terapéutico y frecuente polimedicación<sup>41,50</sup>. Por estas consideraciones es un aspecto controvertido hasta qué punto el envejecimiento per se es un factor de riesgo independiente para la aparición de AAM o bien si la aparición de estos acontecimientos está determinada por su peor situación derivada de pluripatología y del mayor número de medicamentos utilizados por estos pacientes<sup>89</sup>.

En lo referente a la relación entre edad avanzada y polimedicación <sup>86</sup>, nuestros pacientes recibían un promedio de 4,1 fármacos, cifra no muy diferente a otros (4,2<sup>90</sup>, 5,6<sup>42</sup>, 5,7<sup>49</sup> o 5,9<sup>41</sup>) obtenidas en estudios realizados en poblaciones de edad similar o superior a la nuestra. Se ha evidenciado que entre los pacientes que refirieron tomar 4 o más medicamentos el porcentaje de AAM se duplicó respecto a los que tomaban uno solo<sup>8</sup>. La polimedicación, por tanto, es un factor de riesgo de aparición de AAM siendo más

frecuente en pacientes residentes en centros geriátricos, así el estudio de Garolera y col<sup>91</sup> demostró un consumo crónico medio en centros geriátricos de 5 fármacos. Además, es bien conocido que la polimedicación puede potenciar que algún fármaco favorezca la aparición de AA de otro fármaco<sup>56</sup>, por ejemplo en un estudio donde la media de fármacos administrados fue de 8,3, se constató que en el 22% de los casos el AAM fue debido a la interacción entre dos fármacos<sup>86</sup>. Cuando se ha estudiado a los pacientes con AAM letales, la media de fármacos consumidos dos semanas antes de la muerte era de 7<sup>37</sup>.

Los pacientes de edad avanzada en nuestro estudio fueron en su mayor porcentaje mujeres, 57%. Este hallazgo coincide con lo referido por la mayoría de estudios en los que el porcentaje de mujeres oscila entre el 50,22% y el 74%<sup>37,41,42,45,59,85,87,92,93</sup>. Además de la mayor longevidad respecto a los hombres, el mayor porcentaje de mujeres con AAM se ha atribuido al mayor consumo de medicamentos y al más probable riesgo de sobredosificación con respecto al peso<sup>41</sup>, aunque no se ha determinado con exactitud en qué medida influye cada una de estas posibles causas.

Uno de los factores a tener en cuenta en la incidencia de AAM es la duración de la hospitalización<sup>49</sup>, ya que una mayor estancia hospitalaria aumenta el riesgo de desarrollo de AAM<sup>9,45</sup>. A su vez la aparición de una AAM suele provocar un alargamiento en la duración de la estancia hospitalaria, como se evidenció en un estudio en el que los AAM prolongaron la hospitalización un total de 14 días<sup>36</sup>.

La estancia media hospitalaria en nuestro estudio fue de 10,6 días, siendo el intervalo de 1 y 5 días de estancia el más frecuente. Curiosamente, nuestra media es exactamente igual que el 10,6 referido en el meta-análisis de Lazarau y col<sup>33</sup> y muy similar a los 11 días de Anaraz y col<sup>45</sup>. De acuerdo con estas consideraciones, el estudio de Vilá y col<sup>49</sup>, evidenció que el riesgo de padecer AAM se asoció a un mayor consumo de medicamentos y al tipo de unidad de hospitalización, siendo mayor en las de larga estancia.

### **5.3 FÁRMACOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE AA**

El periodo en el cual se llevó a cabo nuestro estudio 2001-2007 incluye la mayor parte de los fármacos utilizados más frecuentemente en la actualidad por lo que consideramos nuestro estudio representativo en cuanto a lo que pudiera documentarse en la actualidad.

En el conjunto de las historias codificadas con un AAM en el Servicio de Codificación, la mayor frecuencia correspondió a los producidos por los fármacos antineoplásicos 32,94%, mientras que los atribuidos a los fármacos cardiovasculares 17,47%, ocuparon el segundo lugar. Nuestros hallazgos son similares a los referidos por Muro y col (2003)<sup>28</sup> que identificaron a los fármacos antineoplásicos como responsables del 46,3% de los AAM estudiados mientras que los fármacos cardiovasculares lo fueron del 12,6%. Esta coincidencia parece obedecer a que el referido estudio, es similar al nuestro, pues es un estudio retrospectivo de registros de CMBD correspondientes a los informes de alta del año 2001. En otro estudio donde también se utiliza retrospectivamente la codificación del CMBD, los fármacos implicados en los AAM tanto extra como intrahospitalario fueron en primer lugar los anticoagulantes, contribuyendo a que los fármacos Cardiovasculares constituyeran el 49,93%, muy por delante del 10,91% atribuido a los antineoplásicos<sup>2</sup>. De forma similar, Butnitz y col (2002) documentaron los “hematological agents”, warfarina y antiagregantes plaquetarios orales, como los primeros responsables de los AAM que motivaron hospitalización tras ser motivo de consulta en el departamento de Urgencias<sup>85</sup>. En otro estudio de Butnitz y col (2007)<sup>57</sup> la warfarina fue el fármaco implicado en el 33,3% de los AAM en urgencias.

Cuando se consideran los estudios realizados en centros que no disponen de servicio de oncología o en los realizados en la atención ambulatoria, los fármacos cardiovasculares son los mayoritariamente involucrados en la aparición de AAM, con unos porcentajes que oscilan desde 25% al 45,9%<sup>36,41,42,46,50,58,84</sup>. Sin embargo, es muy probable que cuando se realizan estudios exhaustivos con especial atención en la recogida de episodios de AAM, con personal motivado y con recogida pormenorizada de las posibles manifestaciones, los fármacos más habitualmente utilizados ocupen los primeros lugares como es el caso de los analgésicos 30%, antibióticos 24%, sedantes 8%, desplazando a los fármacos cardiovasculares y antineoplásicos, quedando en cuarto y quinto lugar con un 7% y 4% respectivamente<sup>43</sup>. De hecho, en un estudio realizado en un Servicio de Urgencia, los fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de AAM fueron los AINE y analgésicos no opioides 39,3%<sup>8</sup>.



Dentro de los fármacos relacionados con patologías cardiovasculares, en nuestro caso los más frecuentemente implicados en el desarrollo de AAM fueron los anticoagulantes 30,5% (acenocumarol 23,9%, heparina 6,6%), digoxina 20,4% y diuréticos 13,7%. Un orden similar ha sido referido en otro estudio en el que por orden de frecuencia se situaron los anticoagulantes orales 12,9%, digoxina 10,1% y diuréticos 3,9<sup>8</sup>. En otro estudio de características semejantes al nuestro, también retrospectivo, llevado a cabo en el periodo septiembre-diciembre 2002 y que utilizaron el CMBD<sup>2</sup> los fármacos más frecuentemente implicados fueron también anticoagulantes 38,42% y digoxina 19,20%.

Por el contrario, en otros estudios el orden de implicación es diferente. Por ejemplo en el estudio de Otero y col. los fármacos más implicados en la aparición de AA por orden de frecuencia fueron Diuréticos 18,8%, digoxina 16,7%, IECA 6,2% y anticoagulantes 4,2%<sup>42</sup>. Igualmente, en otro estudio el fármaco con más frecuencia implicado coincide con el anteriormente citado ocupando el primer lugar los diuréticos en el 10,3% de los casos, seguido de digoxina 9,1%, anticoagulantes orales y heparina 5,7%<sup>41</sup>. En otro estudio los fármacos más frecuentemente implicados fueron también los diuréticos 27,3%<sup>59</sup>.

A pesar de que los diferentes estudios difieran con el nuestro en los porcentajes e incluso en el orden de implicación de los fármacos con respecto a la aparición de AAM, se puede afirmar de los hallazgos en los diferentes estudios que los fármacos cardiovasculares constituyen un grupo importante dentro de las causas de AAM<sup>48,93</sup> y dentro de este grupo anticoagulantes, digoxina y diuréticos juegan un papel fundamental en la aparición de AAM.

Entre los tres fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de AAM en nuestro estudio, la digoxina merece una especial mención pues en los últimos 20 años se ha cuestionado su eficacia y su utilización en la práctica clínica ha disminuido de forma considerable, datos disponibles sugieren que el uso de la digoxina ha disminuido considerablemente del 80 al 30% en los últimos diez años<sup>94</sup>. La digoxina, introducida en la práctica por Withering en 1785<sup>11</sup> es uno de los más viejos fármacos del arsenal terapéutico cardiovascular y ha sido usada tradicionalmente en el tratamiento de pacientes en insuficiencia cardiaca y especialmente en el caso de fibrilación auricular. A pesar de ello, el único estudio aleatorizado en el que la digoxina fue comparada con placebo fue el publicado en 1997 por el denominado Digitalis Investigation Group (DIG)<sup>71</sup>. Dicho estudio incluyó pacientes con insuficiencia cardiaca, y fracción de eyección del

ventrículo izquierdo igual o inferior al 45%, todos ellos en ritmos sinusal. En estos pacientes el estudio DIG no demostró que la digoxina redujera la mortalidad aunque sí la recurrencia de hospitalizaciones por cualquier causa y por descompensación de la insuficiencia cardiaca. Es probable que los resultados del estudio DIG, junto a la evidencia de otros fármacos que como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>95,96</sup> o los betabloqueantes<sup>97,98</sup> que reducen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca, hayan contribuido a relegar la utilización de la digoxina. Otro hecho que, probablemente ha desacreditado la utilización de la digoxina es el aumento de mortalidad asociado a su utilización en pacientes con fibrilación auricular<sup>99</sup> aunque un subanálisis más dirigido de ese estudio no confirma este efecto<sup>100</sup>. Por todo ello, en las recomendaciones de las Guidelines de la Sociedades de Cardiología relegan la utilización de la digital en la insuficiencia cardiaca a un papel muy secundario<sup>101</sup>. Por tanto la utilización terapéutica de digoxina está actualmente en revisión.

De hecho, en un subanálisis posterior del estudio DIG se analizó un posible efecto diferente de la digoxina entre hombres y mujeres, evidenciando una mayor mortalidad en estas últimas<sup>102</sup>. Otro subanálisis del mismo estudio, publicado en 2006, evidenció una reducción de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes con niveles entre 0,5-0,9 ng/ml mientras que una concentración  $\geq 1$  ng/ml no se asoció con reducción de la mortalidad<sup>103</sup>. Con respecto a las mujeres, otro subanálisis del mismo estudio demostró que concentraciones séricas de digoxina de 0,5-0,9 ng/ml no aumentaban tampoco la mortalidad y se acompañaban de una reducción de los ingresos por Insuficiencia cardiaca, mientras que concentraciones  $\geq 1,2$  ng/ml se asociaron a un aumento de la mortalidad<sup>104</sup>. En nuestro estudio los pacientes que sufrieron AA a digoxina presentaron valores de digoxinemia que oscilaban entre 0,8 y 5 ng/ml, con una media de 2,27 ng/ml y la mayor proporción de AA prevenibles fue a consecuencia del tratamiento con digoxina administrada en mujeres mayores de 65 años con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal y a dosis  $>0,125$  mg/día (medicación inapropiada según los criterios de Beers). Por lo que podemos concluir que la digoxina, de utilizarse para el tratamiento de insuficiencia cardiaca habría que emplear dosis bajas para alcanzar niveles séricos entre 0,5 y 0,9 ng/ml, lo cual se consigue con dosis media de 0,125mg/día<sup>105,106</sup>. Teniendo en cuenta que en nuestro estudio son pacientes mayores en donde la incidencia de comorbilidades es mayor, principalmente por la posible disfunción renal y además suelen estar polimedicados con posibles interacciones con otros medicamentos, que resultarían en una elevación de las concentraciones séricas de digoxina y por consiguiente un mayor riesgo de toxicidad y efectos secundarios<sup>107</sup>.

Por todo lo anterior, aunque no es el propósito de nuestro estudio, nuestros hallazgos alertan sobre los riesgos de AAM derivados de la utilización de la digoxina, especialmente en una población con edad avanzada y predominantemente de sexo femenino.

#### **5.4 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS DE ACUERDO A SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, EVITABILIDAD, GRAVEDAD Y CAUSALIDAD**

##### **5.4.1 SEGÚN SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Como es conocido en nuestro caso, las manifestaciones de AAM documentadas son fundamentalmente atribuibles a los efectos esperados del fármaco potencialmente responsable.

Entre los AAMCV más descritos en nuestro estudio destacan la hemorragia 32,1%, arritmias 21,6% y alteraciones hidroelectrolíticas en el 10,5%, en relación con la acción farmacológica y/o efectos adversos propios del mecanismo de acción del fármaco imputado. De este modo, la evidencia de hemorragia fue imputada al acenocumarol en un alto porcentaje de casos 98,6%; la aparición de arritmia fue atribuida a la digoxina en el 72,8% de los casos, mientras que las alteraciones hidroelectrolíticas se atribuyeron a los diuréticos en el 71,5% de los casos. Estos datos concuerdan con los de otros estudios en los que, aunque en algunos no se establece exactamente los porcentajes, el AA se relaciona con la acción farmacológica<sup>2,8,41,59</sup>. Así, en el estudio de Corral y col. las hemorragias fueron imputadas al acenocumarol en un 90,1% de los casos, las alteraciones hidroelectrolíticas a los diuréticos en un 100%, y en presencia de cualquier signo de intoxicación digitálica el fármaco imputado fue la digoxina en el 100% de los casos<sup>2</sup>.

#### 5.4.2 EVITABILIDAD, GRAVEDAD Y CAUSALIDAD

En nuestro estudio la mayoría de los AAM fueron considerados no prevenibles o inevitables 91,9% mientras que el 8,1% restante fue considerado prevenible o evitable. Estos datos coinciden con el 9,6% de AAM prevenibles del estudio realizado en pacientes ancianos en un centro de salud de atención primaria<sup>50</sup>. Sin embargo es importante destacar que nuestros datos difieren de otros estudios donde es mayor el porcentaje de AAM prevenibles pues estudios llevados a cabo por un grupo de trabajo con una misma metodología, encontraron que el 43,3% de los AAM detectados en un servicio de urgencias<sup>8</sup> y el 70,6% de los AAM que motivaron el ingreso hospitalario<sup>34</sup> eran potencialmente prevenibles. Igualmente en el estudio de Sánchez Muños y col. el 62,3% de los AAM se consideraron prevenibles<sup>41</sup>. De forma similar en un estudio publicado en el Reino Unido, llevado a cabo en servicios de urgencias y que contabilizaba los casos que motivaron el ingreso hospitalario, la proporción de AAM prevenibles fue del 67%<sup>108</sup>, por tanto, la proporción de AAM prevenibles respecto al total de AAM es inferior en los estudios efectuados en pacientes hospitalizados, que oscila entre el 16,7% y el 54,5%<sup>42,43,45,49 82,84</sup>, que en la referida en los estudios sobre AAM que motivaron la atención en urgencias o el ingreso hospitalario.

Respecto a los AAM prevenibles de nuestro estudio, fueron debidos en mayor proporción al cumplimiento errático de la prescripción 2,5% seguido de interacción y medicación inapropiada para la situación del paciente, 1,9% en ambos casos. Los fármacos que han estado más frecuentemente relacionados con un AAM prevenible fueron la digoxina y el acenocumarol, 32,6% y 16,3% del total de AAM prevenible, respectivamente.

El porcentaje de AAM prevenibles en nuestro caso es inferior al documentado por otro estudio similar al nuestro en el cual los AAM prevenibles fueron el 57,20%<sup>2</sup> y los errores de medicación asociados a los mismos fueron dosis elevada de medicación con estrecho margen terapéutico 31,30%, falta de seguimiento 22,14%, dosis excesiva según las características del paciente 16,03%, interacciones medicamentosas 12,98% y automedicación incorrecta 4,58%<sup>2</sup>. En otro estudio multicéntrico prospectivo en pacientes ancianos hospitalizados casi la mitad de las AAM prevenibles fueron debidas a la interacción con otro fármaco<sup>49</sup>. Se ha estimado que cuando se emplean dos medicamentos el riesgo potencial de interacción es del 6%, mientras que éste aumenta hasta el 50% cuando se administran 5 medicamentos y alcanza el 100% cuando son 8 o más<sup>49</sup>.

En nuestro caso, se podría haber anticipado una mayor proporción de AAM prevenibles pues los pacientes son de edad avanzada y ésta influye en la incidencia de AAM y de los AAM prevenibles. En otros estudios, como en el de Thomas y Brenan se reduce la importancia del factor edad, ya que los pacientes de edad comprendida entre 16 y 64 años los AAM prevenibles fueron del 54,7 % equiparándose a los mayores de 65 años que fue del 56,5%<sup>82</sup>.

Por todo lo anterior, aunque coincidimos con algún estudio aislado<sup>50</sup> se puede concluir que el porcentaje de AAM prevenibles de nuestro estudio es bastante inferior al referido en la mayoría de los estudios a los que hemos hecho referencia. Esta menor proporción de AAM prevenible podría ser atribuible al carácter retrospectivo de nuestro estudio que no siempre nos ha permitido establecer la evitabilidad con total certeza.

En cuanto a la gravedad, en nuestro estudio la mayoría de AAM ha sido de gravedad moderada 56,7% y leve 16,9%, solo un 14,2% fueron graves y 1,7% mortales. Nuestros datos relativos a la gravedad coinciden en general con los diversos estudios donde la mayor parte de los AAM han sido de gravedad moderada o leve. La gravedad moderada oscila entre el 32,5 y el 60,5%<sup>8,28,41-43,46,49</sup>. En otros estudios donde las cifras son superiores, incluso alcanzando en un estudio un total de 87% de AAM considerados como no grave, es motivado por la utilización de una escala en la que la gravedad se clasificó en tres niveles en vez de en cuatro, “fatal o life threatening” “seriuos” y “significant”, este último abarcó al 87% de los AAM<sup>84</sup>.

El meta-análisis de Lazarou y col que incluyó 39 estudios prospectivos sobre incidencia de AAM en pacientes hospitalizados, demostró una incidencia de AA graves de un 6,7%, siendo la incidencia de AA mortales de un 0,32%<sup>33</sup>, datos algo inferiores a los nuestros. En otros estudios, por el contrario los AA graves suponen un porcentaje mayor al nuestro como el 27,4% observado en un estudio observacional prospectivo<sup>8</sup> mientras que en otro estudio retrospectivo el 40% de los AAM fueron considerados graves<sup>41</sup>. Estos dos estudios se realizaron en el servicios de urgencia y se limitaron a aquellos AAM prevenibles.

En referencia a la causalidad, la mayor parte de AAM confirmadas en nuestro estudio resultaron ser de causalidad probable 84,4% coincidiendo con otros estudios, donde el 62,26%<sup>92</sup>, 69%<sup>59</sup>, 76%<sup>49</sup> e incluso el 92%<sup>87</sup> de los AAM fue igualmente considerado probable, estudios que utilizaron el mismo método de imputabilidad para la verificación de la causalidad (Naranjo y col.1982).

La fiabilidad en la definición de la imputabilidad ha sido objeto de controversia. En un estudio prospectivo durante 18 meses desde 2007-2009 en dos unidades de medicina general de un hospital de referencia, se midió la causalidad de los AAM de los dos grupos mediante dos métodos diferentes, el de Naranjo y col y el propugnado por WHO-UMC, constatándose que el primero fue más preciso, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente insignificante y en ambos casos resultaron ser en mayor proporción probables 57% en un grupo y 67% en el otro grupo estudiado<sup>36</sup>.

Solamente el 8,1% de los AAM detectados fueron calificados como definitivos, en otros estudios las AAM definitivas fueron menores, 3%<sup>49</sup> e incluso un 0,7%<sup>59</sup> de AAM definitivo. En el estudio de Vilá y col. solamente dos de los AAM detectados fueron calificadas como tal<sup>49</sup>.

El bajo porcentaje en la consideración de un AAM como definitivo puede obedecer a que la evaluación numérica en función de responder el cuestionario propuesto por Naranjo y col podría ser más baja al ser muy difícil la respuesta afirmativa o negativa en un estudio retrospectivo, pues es altamente infrecuente responder afirmativa o negativamente dos de las preguntas de dicho cuestionario, una de ellas es si “el AAM reapareció al volver a administrar el medicamento”. Adicionalmente, por motivos éticos si un fármaco es sospechoso de AA no se suele volver a administrar. Otra de las preguntas del cuestionario en la cual no se tiene respuesta afirmativa o negativa es si “Ocurrió el AA después de administrar placebo”, pues dada la metodología retrospectiva de nuestro estudio no se había planificado ninguna prueba en este sentido para confirmar el AAM. Por lo que estas dos circunstancias son sumamente difíciles de encontrar en las historias clínicas revisadas, lo que lleva a cumplimentar el cuestionario contestando siempre “NO SABE” que tiene una puntuación 0, siendo por tanto más difícil encontrar AAM definitivos (puntuación  $\geq 9$ )<sup>49</sup>.

### **5.5 UTILIDAD Y FIABILIDAD DEL CMBD PARA LA DETECCIÓN DE AAM**

En nuestro estudio se utiliza el CMBD como herramienta para la detección de AAM, concluyéndose que, independientemente de sus bondades, esta herramienta utilizada para identificar los AAM puede implicar errores. En nuestro estudio se detectó la presencia de errores en el 13,15 % (78) de los casos, en dichos casos no coincidía la codificación con la revisión exhaustiva realizada. En la mayoría de los casos 63, no se detectó tras la revisión de las historias clínicas la existencia de AAM y en los 15 casos restantes el fármaco al que se imputó como responsable de AAm la codificación no coincidía con el fármaco imputado

tras la revisión exhaustiva de las historias clínicas. Tras estos resultados hay que considerar las limitaciones del CMBD, limitaciones que sin duda dependen de la calidad y exhaustividad del informe médico del alta<sup>31,32</sup>, es decir del correcto diseño de la historia clínica, pues en muchos casos las historias clínicas no son legibles y pueden confundir a las personas encargadas de la codificación. Adicionalmente, pueden cometerse errores a la hora de cumplimentar la base de datos, y sería muy recomendable una adecuada cualificación del personal encargado de la última fase del proceso de codificación. Pero aparte de estas limitaciones, el CMBD presenta como gran ventaja el aportar de forma rápida una información sobre la aparición de AAM en el ámbito hospitalario que, entre otras nos permitió la identificación de las historias clínicas objeto del presente estudio, además de proporcionar una información homogénea a nivel nacional, permitiendo disponer de información uniforme y comparable entre los diferentes hospitales<sup>2,41</sup>.

En un estudio similar al nuestro donde también se utilizó CMBD, la codificación se consideró incorrecta o dudosa en el 6% de los casos porcentaje casi la mitad que el nuestro<sup>8</sup>.

Los datos aportados en nuestro trabajo nos permiten afirmar que la fiabilidad del CMBD es elevada pues la mayoría de los casos de AAM que se incluyen son adecuados (86,8%).

Los errores detectados en nuestro estudio son en mayor proporción debidos a que en la historia clínica se usa el término sobredosificación así como intoxicación en el 57,8 y 19% de los casos en los que hay una sobredosificación de dicho medicamento pero no produce AAM, sin embargo la codificación cuando aparecen estos términos los considera como un AAM. Un 19% de los casos eran pacientes con antecedentes de AAM en los que dicho antecedente se había codificado como diagnóstico principal. Este error también se produjo en otro estudio de fiabilidad del CMBD en el diagnóstico de enfermedad tromboembólica donde causó el 1,3% de los errores recogidos<sup>31</sup>, una mejor especificación de este dato en el informe de alta podría minimizarlo. En un porcentaje menor de casos, 3,2% son los errores propios de codificación, posiblemente debidos a la mala introducción de los datos. En el estudio anteriormente mencionado este error ocurre en menor proporción 2,3%<sup>31</sup>.

## **VI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**





## 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio presenta limitaciones, especialmente derivadas de su metodología. Así, la incidencia de AAM detectada, lo ha sido a través de la codificación de las historias clínicas y de los informes de alta sin que, al contrario de algunos estudios, se hubiese realizado una búsqueda específica y dirigida a cualquier signo o síntoma sugestivo de AAM. Por ello es muy probable que la incidencia real de AAM haya sido infraestimada como se desprende de la comparación con otros estudios. Por otro lado, la imputabilidad basada en cuestionarios específicos o la evitabilidad de los AAM han estado condicionados por la imposibilidad de dar una respuesta positiva a algunos ítems al no haberse planteado y/o desconocer si el fármaco imputado se reintrodujo para confirmar la aparición del AAM. En cuanto a los factores favorecedores de la AAM, tales como la posible interacción con otros fármacos o la correcta dosificación ajustada al peso, no ha podido ser valorada si ésta no había sido referida en las historias clínicas. Por último, el análisis de las variables independientemente asociadas a la codificación de AAM cuando de nuestra revisión se desprendió que ésta no existió realmente, ha estado muy condicionada por el hecho de que esta circunstancia se produjo en el caso de la imputación al acenocumarol.

Por ello, un valor de INR al ingreso o durante su estancia se identificó como la única variable independiente, sin que la interpretación de la codificación como “sobredosificación” o “intoxicación” por dicho fármaco se dio en un número de veces en los casos con o sin existencia real de AAM por acenocumarol.

Pese a estas limitaciones, el objetivo principal de la presente tesis, es decir el establecer la incidencia de AAM mediante la codificación del CMBD, parece no estar invalidado puesto que la revisión de la codificación y posterior de las historias se hizo de forma exhaustiva y por duplicado, la doctoranda y, al menos uno de los facultativos (JGT y/o PRG). Igualmente, toda la analítica, especialmente los valores de Digoxinemia, INR, Glucemia, ionograma y hemograma fueron reevaluados en todos los casos mediante el sistema informático OMEGA de acceso a los resultados del laboratorio.

## **VII. CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de reacciones adversas documentada mediante los GRD fue relativamente baja en nuestro medio hospitalario. Siendo los fármacos cardiovasculares el segundo grupo de fármacos más implicados en la aparición de AAM después de los antineoplásicos.
2. La distribución de los AAM durante nuestro periodo de estudio mostró una tendencia ascendente a lo largo de los años, al igual que los AAMCV.
3. Los pacientes que predisponen a sufrir AAMCV son en mayor proporción mujeres, de edad avanzada y portadores de comorbilidad elevada.
4. El acenocumarol, digoxina y diuréticos fueron los fármacos más frecuentemente implicados en la aparición de AAMCV.
5. Los AAMCV detectados con mayor frecuencia fueron las hemorragias seguido de arritmias y alteraciones electrolíticas.
6. Un bajo porcentaje de AAMCV fueron prevenibles. Siendo la digoxina en el 32,6% y el acenocumarol en el 16,3% de los casos los dos fármacos más frecuentemente responsables de los AAMCV prevenibles.
7. La mayor parte de los AAMCV se consideraron de gravedad moderada.
8. La relación de causalidad fue considerada como probable en la mayoría de los casos.
9. Los errores detectados en la codificación fueron en la mayoría de los casos atribuidos a los términos “sobredosificación” e “intoxicación” por tener un INR o digoxinemia elevada aunque no se observa la existencia de AAMCV.
10. Aún admitiendo la utilidad y fiabilidad del sistema de codificación mediante los GRD en nuestro centro, un número de errores detectados en nuestra revisión por la codificación errónea de AAMCV requeriría alguna actuación de mejora.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. El ensayo clínico en España. *Farmindustria*. 2001.p. 161-9.
2. Corral S, Guerrero MD, Beltran M, Salas J. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. *Farm Hosp*. 2004;28:258-65.
3. Otero MJ, Dominguez-Gil. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24:258-66.
4. Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. Masson S.A. Barcelona.2002.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
6. Pardo Caballero AJ. Reacciones Adversas Medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. Tesis doctoral.Universidad de Granada; 2008.
7. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl DS. Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug-Safety*. 2007;30:379-407.
8. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Dominguez A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199:796-805.
9. Velasco Laredo L. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario.Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid; 1994.
10. Lee MR. William Withering (1741–1799): A Birmingham Lunatic. *Proc R Coll Physicians Edinb*. 2001;31:77-83.
11. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses with practical remarks on dropsy, and other diseases. M. Swinney for G.G.J. and J. Robinson London. 1785.
12. Avorn J. Two Centuries of Assessing Drug Risks. *N Engl J Med*. 2012;367:193-7.
13. De Cos MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. *Farmacología Humana*. Masson S.A. Barcelona. 1997. p. 155-64.
14. El País. La tragedia de la talidomida pudo haber sido evitada [Internet]. 1976. [http://elpais.com/diario/1976/06/29/ultima/204847201\\_850215.html](http://elpais.com/diario/1976/06/29/ultima/204847201_850215.html)
15. Vasen W, Fiorentino RML. Farmacovigilancia: una herramienta poco utilizada. *Medicina (BAires)*. 2006;66:257-62.
16. Magos GA, Lorenzana-Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med*. 2009;52:260-4.
17. Antal J. Take-over of the risk-benefit by the clinical study subject and its regulation. *Orv Hetil*. 2005;146:1399-404.
18. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª ed. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 575-94.
19. Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance: 1986. *Arch Intern Med*. 1988;148:785-7.



20. Rogers A, Israel E, Smith CR, et al. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med.* 1988;148:1596-600.
21. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Farmacias, ambito Estatal.* BOE 27/07/2013
22. Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp.* 2013;37:65-71.
23. Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. *Principios de epidemiología del medicamento.* Masson-Salvat. Barcelona. 1993. p. 147-70.
24. Muñoz MV, Taravilla B, Ruiz AA, Pérez V, Sánchez JL. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM). Tarjeta amarilla: cumplimentación, registro y devolución de la información de retorno. *Manual de Farmacia de Atención Primaria.*
25. Herxheimer A, McPherson A, Miller R, Shepperd S, Yaphe J, Ziebland S. Database of patients' experiences (DIPEX): a multi-media approach to sharing experiences and information. *Lancet.* 2000;355:1540-3.
26. Paolillo E, Cabrera D. La gestión hospitalaria y los GRD. *Tendencias en Medicina.* 2012;41:24-6.
27. Yetano J, López G. Manual de descripción de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico. 5ª ed. Comunidad Autónoma de Euskadi: Osakidetza. Servicio vasco de salud. 2010. p 177.
28. Muro V, Martínez I, Puigventós F. Identificación y Evaluación de reacciones adversas a medicamentos a través del sistema de codificación CMBD del hospital Son Dureta. Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Son Dureta. Palma de Mallorca. 2003.
29. Moya de Madrigal L. Aplicación de los grupos de diagnósticos relacionados a la gestión del sistema nacional de servicios de hospitalización de la CCSS. *Rev Cien Adm Finan Seg Soc.* 1998;6:13-33.
30. Beneítez B, Castro M, Díaz A, Fernández A, Gelabert G, et al. CIE 9 MC Manual de Codificación. Información y Estadísticas sanitarias. [www.msssi.gob.es/estadestudios/estadisticas/docs/manual de codificación.](http://www.msssi.gob.es/estadestudios/estadisticas/docs/manual%20de%20codificaci3n) 2011.
31. Barba R, Losa JE, Guijarro C, Zapatero A. Fiabilidad del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica. *Med Clín.* 2006;127:255-7.
32. Jalón JG, Nuin MA, Panizo A. Utilidad del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en la vigilancia de las infecciones nosocomiales. *Anales Sis San Navarra.* 2009;23:237-46.
33. 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.
34. Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan, Molla S. Donaldson. *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* Committee on Health Care in America. Institute of medicine. Washington DC : National Academy Press. 1999.
35. Arimany-Manso J. La responsabilidad profesional en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:788-90.
36. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3:308-13.

37. Wester K, Jonsson AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573-9.
38. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997;3:71-77.
39. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annet JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296:1858-66.
40. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2009;9:8.
41. Sánchez LA, Castiella J, Sanjuán FJ, Naya J, Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. *An Med Interna*. 2007;24:113-9.
42. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez Á. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clín*. 2006;126:81-7.
43. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. *JAMA*. 1995;274:29-34.
44. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clín*. 2002;118:205-10.
45. Aranaz JM, Limón R, Requena J, Gea MT, Núñez V, Bermúdez MI, et al. Incidencia e impacto de los efectos adversos en dos hospitales. *Revista de Calidad Asistencial*. 2005;20:53-60.
46. Sánchez Cuervo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Delgado Silveira E, Prieto Moix S, Bermejo Vicedo T. Detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general. *Farm Hosp*. 2006;30:78-84.
47. Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clín Esp*. 2006;206:336-9.
48. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalisation resulting from medicine related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:202-17.
49. Vila A, Roure C, Armadans L, Vilardell M, Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Mayores Hospitalizados, San José A. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clín*. 2003;120:613-8.
50. Alós Almiñana M, Bonet Deán M. Análisis retrospectivo de los acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes ancianos en un centro de salud de atención primaria. *Atención Primaria*. 2008;40:75-80.
51. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 1999;33:1147-53.
52. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:1092-8.

53. Patterns of medication use in the United States 2006: a report from the Slone Survey. Boston: Slone Epidemiology Center at Boston University.  
<http://www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyWebReport2006>.
54. ElDesoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *Am J Ther.* 2007;14:488-98.
55. McLean AJ, Couteur DGL. Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56:163-84.
56. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007;370:185-91.
57. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007;147:755-65.
58. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1017-25.
59. Pirmohamed M, 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. *Br Med J.* 2004;329:15-9.
60. Norwegian Institute of Public Health. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 2012.
61. Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Panace@.* 2004;15:58-60.
62. Sitio web del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
<http://www.whocc.no/atcddd/>.
63. Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose – are drug utilisation data comparable?. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:723-7.
64. Opie LH, Gersh BJ, Camm AJ. *Fármacos en cardiología.* 5<sup>a</sup> ed. Mc Graw Hill. Mexico. 2002. p.523.
65. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Tratado de cardiología.* Elsevier España S.A. 2009. p. 2088.
66. Hirsh J. Oral Anticoagulant Drugs. *N Engl J Med.* 1991;324:1865-75.
67. Sanchez de la Cuesta F, De la Cruz P. *Farmacología de la coagulación sanguínea.* *Farmacología.* 16<sup>a</sup> ed. Interamericana Mc Graw-Hill. 1993. p. 687-718.
68. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care.* 2003;15:49-59.
69. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigné R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:427-30.
70. Hurst JW, Fuster V, Waine R. *Hurt, el corazón.* McGraw Hill. 2002.
71. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
72. Delpón E, Armijo J.A. *Farmacología de la insuficiencia cardiaca I. Glucósidos digitálicos.* *Farmacología Humana.* Masson-Salvat. 1992. p. 525-39.
73. Cranston WI, Juel-Jensen BE, Semmence AM, Handfield Jones RPC, Forbes JA, Mutch LM. Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. *Lancet.* 1963;282:966-70.
74. Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J.* 2000;21:354-64.

75. Wiener C, Randolph T. Harrison, Principios de medicina interna. 16<sup>a</sup> ed. Mc Graw Hill interamericana. 2006.
76. WHO. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. International monitoring of adverse drug reactions. Ginebra, 1988.
77. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogos de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, 1995.
78. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther.* 1981;30:239-45.
79. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538.
80. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean J, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a us consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-24.
81. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:143-9.
82. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *Br Med J.* 2000;320:741-4.
83. Cox AR, Anton C, Goh CHF, Easter M, Langford NJ, Ferner RE. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:337-9.
84. 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.
85. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002-12.
86. Von Euler M, Eliasson E, Öhlén G, Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:179-84.
87. Rende P, Paletta L, Gallelli G, Raffaele G, Natale V, Brissa N, et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:47-50.
88. Mohebbi N, Shalviri G, Salarifar M, Salamzadeh J, Gholami K. Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in cardiovascular care unit patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:889-94.
89. Gurwitz JH, Avorn J. The Ambiguous Relation between Aging and Adverse Drug Reactions. *Ann Intern Med.* 1991;114:956-66.
90. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001;38:666-71.
91. Garolera D, Bendahan G, Gras R, Benaque A, Vilardell M, Roqué M, et al. Utilización de fármacos para el sistema nervioso central en residencias geriátricas. *Med Clin.* 2001;117:615-6.
92. Dang A, Bhandare PN. The profile of voluntary reported adverse drug reactions at a tertiary care hospital: a fifteen month prospective study. *J Clin Diagn Res.* 2012;6:1504-9.
93. Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - A

- population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:170-83.
94. Gheorghiade M, Braunwald E. Reconsidering the role for digoxin in the management of acute heart failure syndromes. *JAMA*. 2009;302:2146-7.
  95. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
  96. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
  97. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
  98. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
  99. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34:1481-8.
  100. Gheorghiade M, Fonarow GC, Veldhuisen DJ van, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*. 2013;34:1489-97.
  101. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-69.
  102. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403-11.
  103. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27:178-86.
  104. Adams J, Kirkwood F., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trial a Retrospective Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497-504.
  105. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, et al. Effectiveness of Digoxin in Reducing One-Year Mortality in Chronic Heart Failure in the Digitalis Investigation Group Trial. *Am J Cardiol*. 2009;103:82-7.
  106. Ahmed A, Waagstein F. Low-Dose Digoxin and Reduction in Mortality and Morbidity in Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2009;136:91-2.
  107. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic Considerations for Digoxin in Older People. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5.
  108. Howard R, Avery A, Howard P, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:280-5.

## **IX. ANEXOS**



**ANEXO I****BASE DE DATOS AAM: Variables y códigos**

Etiqueta
----------

nº historia:

Hospital procedencia  1 Arrixaca  2 Otro (especificar) \_\_\_\_\_**FILIACIÓN***Nombre*

Dirección

*tfnos*Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Sexo  1 hombre  2 mujer Talla \_\_\_\_\_ mm Peso \_\_\_\_\_ kg

Fecha ingreso (dd.mm.aaaa)

Fecha alta (Domicilio/Otro centro/exitus)

Estancia (días):

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:

CAUSA/MOTIVO INGRESO:

**ANTECEDENTES PERSONALES DE INTERÉS**

Hábitos tóxicos

Factores de riesgo



	FÁRMACO	Tratamiento previo al ingreso			Tratamiento durante la hospitalización			Tratamiento al alta		
		Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin
B SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYETICOS	B01AA Antagonista de la vitamina K: Acenocumarol Warfarina									
	B01AB Heparina y derivados									
	B01AC Antiagregantes plaquetarios: AAS triflusal ticlopidina clopidogrel ..... Bloqueantes IIB-IIIa: abciximab									
	otros									
	otros									

	FÁRMACO	Tratamiento previo al ingreso			Tratamiento durante la hospitalización			Tratamiento al alta		
		Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin
C. APARATO CARDIOVASCULAR	C01 Terapia cardíaca	C01A Glucosidos cardiotonicos: Digoxina .....								
		C01B Antiarrítmicos: Amiodarona, Lidocaína.Disopiramida .....								
		C01C Estimulantes cardíacos: Adrenalina,Dopamina.....								
		otros								
	C02 Antihipertensivos	Metildopa, Clonidina, Doxazosina, Prazosina, Hidralazina, Minoxidilo....								
	C03 Diuréticos	C03DA Inhibidores de la aldosterona: Espironolactona.....								
		Otros (de asa, sulfamidas y tiazidas.....)								
	C07B- Bloqueantes	Atenolol, Propanolol, Carvedilol, Bisoprolol....								

FÁRMACO		Tratamiento previo al ingreso			Tratamiento durante la hospitalización			Tratamiento al alta		
		Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin	Fecha	dosis/mg·h <sup>-1</sup>	Via admin
C. APARATO CARDIOVASCULAR	C08 Bloqueantes de canales de Ca	Verapamilo, Diltiazem, Amlodipino, Barnidipino, Cinarizidina, Flunarizina....								
	C09 Agentes que actúan sobre el Sistema renina-angiotensina (ARA)	C09A Inhibidores de angiotensina-Convertasa (IECA): Captoprilo, Enalaprilo...								
		C09C Antagonistas de la Angiotensina II(ARA II): Candesartán, Eprosartán, Losartán, Olmesartán....								
		C09XA Inhibidores de la renina: Enalquiren, Zalquieren...								
		Otros								
	C10 Agentes modificadores de los lípidos	C010A Hipolipemiantes. Estatinas: Simvastatina...								
Otros										
Otros fármacos										

**ACONTECIMIENTO ADVERSO:****FÁRMACO SOSPECHOSO:**

€ Existe AAM pero el fármaco imputado no coincide con la codificación, mal codificado.

€ No existe AAM, mal codificado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Fecha aparición	comentarios
Arritmia		
Hipotensión		
Nauseas/vómitos		
Insuf Cardiac		
Insuficiencia renal		
Hemorragia *		
Prurito, erupción cutánea		
Mareo		
Arritmia, bradicardia		
Inflamación		
Edemas		
Hepatomegalia		
Diarrea		
Tos		
Otros (referir)		

1: hemorragia cerebral, 2 digestiva, 3 hematoma, 4 hematuria, 5 otras: describir

**ANALÍTICA AL INGRESO Y EVOLUCIÓN:**

	Día								
	Ingreso	1º	2º	3º	4º				
Creatinina									
K*									
Na*									
Hemograma									
Hematies									
Hto									
Hb									
Plaq									
Leucoc									
Glucosa									
INR									
Digoxinemia									
TSH Y T4									
ECG									

**PROBABILIDAD:** €Definitiva €Probable €Posible €Improbable

**CARACTERÍSTICAS DE EVITABILIDAD:** €Prevenible o Evitable €Inevitable

**CLASIFICACIÓN AAM:** €Leve €Moderada €Grave €Mortal

**OBSERVACIONES:**

**ANEXO II****Tabla A. TRATAMIENTOS**

TIPO DE FARMACO	TRATAMIENTO PREVIO AL INGRESO	TRATAMIENTO DTE HOSPITALIZACIÓN	TRATAMIENTO AL ALTA
<b>B01 ANTITROMBOTICOS</b>			
<b>B01AA Antagonistas de la Vitamina k:</b> Acenocumarol	<b>264(44,5)</b>	<b>119(20,1)</b>	<b>197(33,2)</b>
<b>B01AB Heparina y derivados</b>	<b>20(3,4)</b>	<b>169(28,5)</b>	<b>35(5,9)</b>
<b>B01AC Antiagregantes plaquetarios:</b> AAS Clopidogrel AAS +Clopidogrel	<b>204(34,5)</b> 150(25,3) 27(4,6) 27(4,6)	<b>221(37,3)</b> 154(26) 27(4,6) 40(6,7)	<b>218(36,7)</b> 153(25,8) 29(4,9) 34(5,7)
<b>Otros antitromboticos</b>	<b>1(0,2)</b>		<b>2(0,3)</b>
<b>C01 TERAPIA CARDIACA</b>			
<b>C01A Glucósidos cardiotónicos:</b> Digoxina	<b>201(33,9)</b>	<b>107(18)</b>	<b>109(18,4)</b>
<b>C01B Antiarrítmicos:</b> Amiodarona	<b>42(7,1)</b>	<b>28(4,7)</b>	<b>19(3,2)</b>
<b>Otros Terapia cardiaca</b>	<b>55(9,3)</b>	<b>55(9,3)</b>	<b>45(7,6)</b>
<b>C02 ANTIHIPERTENSIVOS</b>	<b>63(10,6)</b>	<b>55(9,3)</b>	<b>60(10,1)</b>
<b>C03 DIURETICOS</b>  Diuréticos de techo alto: furosemida D. ahorradores de K: espironolactona D.techo alto+D.techo bajo Otros diuréticos	<b>321(54,1)</b>  204(34,4) 21(3,5) 67(11,3) 28(4,7)	<b>312(52,6)</b>  259(43,7) 7(1,2) 44(7,4) 2(0,3)	<b>291(49)</b>  229(38,6) 9(1,5) 48(8,1) 5(0,8)
<b>C07 B-BLOQUEANTES</b> Carvedilol	<b>104(17,5)</b> 39(6,6)	<b>99(16,7)</b> 30(5,1)	<b>105(17,7)</b> 30(5,1)
<b>C08 BLOQUEANTES DE CANALES DE Ca</b>	<b>129(21,8)</b>	<b>134(22,6)</b>	<b>120(20,2)</b>
<b>C09 AGENTES ACTIVOS SB STMA RENINA-ANGIOTENSINA</b>  IECA ARAI IECA+ARAI	<b>280(47,3)</b>  180(30,4) 93(15,7) 7(1,2)	<b>296(49,9)</b>  205(34,6) 86(14,5) 5(0,8)	<b>280(47,2)</b>  194(32,7) 83(14) 3(0,5)
<b>C010 AGENTES MODIFICADORES DE LOS LIPIDOS</b>	<b>123(20,7)</b>	<b>139(23,4)</b>	<b>137(23,1)</b>
<b>OTROS FARMACOS NO STMA CARDIOVASCULAR</b>	<b>482(81,3)</b>	<b>553(93,3)</b>	<b>529(89,2)</b>

Datos expresados en número y porcentajes entre paréntesis n (%)

**Tabla B. FARMACOS IMPUTADOS RESPONSABLES DE AA TRAS LA REVISION Y POR CODIFICACION**

FARMACO IMPUTADO TRAS REVISIÓN	FARMACO IMPUTADO POR CODIFICACIÓN												
	Acenocumarol	Heparina	Antiagregantes	Digoxina	Amiodarona	Otras terapias	Antihipertensivos	Diuréticos	B-bloqueantes	Bloqueantes canales de Ca	Inhb stma Renina-Angiot	Hipolipemiantes	TOTAL
No existe AA	39	0	4	12	6	0	0	0	1	0	0	1	63
Acenocumarol	141	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	142
Heparina	0	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39
Antiagregantes	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Digoxina	3	0	0	115	0	0	1	0	1	0	0	1	121
Amiodarona	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0	0	16
Otras terapias	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	10
Antihipertensivos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Diuréticos	0	0	0	1	0	0	0	80	0	0	0	0	81
B-bloqueantes	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0	0	0	32
Bloqueantes canales de Ca	2	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	20
Renina-Angiotensina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	0	27
Hipolipemiantes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	8
Otros fármacos	2	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	5
<b>TOTAL</b>													<b>593</b>

