

Las reacciones adversas como causa de hospitalización

Hospitalization caused by adverse drug reactions

Dra. Raisa Rodríguez Duque¹

MSc. Berlis Gómez Leyva^{1*}

MSc. Yarimi Rodríguez Moldón¹

MSc. María Teresa Díaz Armas¹

¹Facultad de Salud Pública. Carrera de Medicina. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH). Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: berlis1972@gmail.com

RESUMEN

Las reacciones adversas a los medicamentos como causa de morbilidad y mortalidad, frecuentes y prevenibles, han sido poco estudiados. Existen diversos factores que pueden influir sobre la frecuencia de aparición de los efectos indeseables como: factores fisiológicos o patológicos, independientemente de los condicionantes medioambientales y socioculturales. Los acontecimientos adversos de las drogas, son frecuentes en los entornos hospitalarios y provocan daños sustanciales, con una carga significativa a los hospitales; debido a la prolongación de la estadía del paciente y al aumento de las tasas de admisión, lo que eleva los costes hospitalarios. Las tasas de prevalencia de hospitalización por problemas relacionados con los medicamentos, varían entre el 5 y el 12% en los diversos estudios. Se necesita mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos e incluir estrategias a la práctica clínica habitual; para aminorar el impacto negativo de una reacción adversa.

Palabras clave: reacciones adversas a los medicamentos, farmacovigilancia, causalidad.

ABSTRACT

Adverse Drug Reactions are frequent and preventable, a poorly studied cause of morbidity and mortality. Several factors may influence the occurrence of these undesirable effects. They may involve physiological or pathological factors, apart from the environmental and socio-cultural environment. Increasing data suggest that, adverse drug events are frequent in hospital environments and may cause substantial damage. They become a huge burden for hospitals due to prolonged hospitalizations and high admission rates, which affect hospital costs. Hospitalization rates prevalence for drug-related problems range from 5% to 12%, in the studies review. It is necessary to improve safe use of medicines and strategies for the usual clinical practice, to reduce the negative impact of Adverse Drug Reactions.

Key words: adverse drug reactions, pharmacovigilance, causality.

Recibido: 29/01/2018.

Aprobado: 29/01/2018.

Introducción

La Farmacoterapia desempeña un papel importante en el mantenimiento de la salud. Aunque los medicamentos pueden proporcionar un beneficio considerable, también tienen un riesgo de efectos adversos; por lo que la evaluación de la relación riesgo-beneficio asociada con el uso de la medicación, es un paso crítico en la decisión de usar la terapia farmacológica.⁽¹⁾

Sin embargo, además de las ventajas que ofrecen los medicamentos, las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o muerte; hasta el punto que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, existen pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos.⁽²⁾

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son tan antiguas como las primeras sustancias utilizadas por el hombre con fines curativos; porque cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio o un veneno. Los primeros reportes sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo XIX; cuando se conformó una comisión para estudiar los casos de muerte súbita, ocurridos en pacientes anestesiados con cloroformo y otra encargada de examinar los casos de ictericia, entre pacientes sifilíticos tratados con arsenicales.⁽³⁾

La tragedia de las muertes producidas por el jarabe de sulfanilamida y la epidemia de malformaciones producidas por la talidomida, son los hechos iniciales que más han contribuido a concienciar de la necesidad de definir, cuantificar, estudiar y prevenir los efectos indeseables de los medicamentos. Aunque las reacciones adversas suelen ser de carácter leve o moderado, recordemos que también pueden producir la muerte por anemia aplásica, tromboembolismo pulmonar o pueden ser responsables de lesiones irreversibles como: malformaciones congénitas y sordera.

Las RAM constituyen una causa poco estudiada de morbilidad y mortalidad, que ocasiona admisiones en centros de salud. En ocasiones pasan desapercibidas para los médicos y las autoridades sanitarias y se hacen evidentes cuando se investigan los factores causantes de las muertes.

La aparición de las RAM es un problema sanitario mundial porque, como se observa en el Aranz Andrés, 2006: “tienen consecuencias graves; su tendencia es creciente; poseen un gran impacto sanitario, económico, social e incluso mediático y; muchos de ellos son potencialmente evitables”.⁽⁴⁾

Diversos factores fisiológicos o patológicos, aparte de los condicionantes medioambientales y socioculturales, influyen sobre la frecuencia de aparición de los efectos indeseables.⁽⁵⁾

La presencia de ciertas enfermedades como: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca. Algunos cuadros endocrinos pueden alterar los efectos de los fármacos sobre el organismo y así aumentar la incidencia de reacciones adversas.

Desarrollo

Una RAM es cualquier respuesta no deseada e inesperada, que tiene lugar con una dosis apropiada de un fármaco, administrado para conseguir un beneficio terapéutico, diagnóstico o profiláctico.⁽⁶⁾

Las RAM son un serio problema para el sistema de salud pública.⁽⁷⁾ Se estima que la incidencia de las RAM en los Estados Unidos es del 6,7%; y del 6,5% en el Reino Unido. En Suiza se encuentra el 3% de los fallecidos. La prevalencia aumenta en los individuos mayores de 60 años.

Los pacientes que presentan RAM pueden necesitar hospitalización o alargar su estancia hospitalaria; lo que incrementa los costos de atención de salud.

Otros conceptos que se pueden manejar y están aprobados por la OMS son los siguientes.⁽⁸⁾

Efecto secundario

Resulta cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico, cuando se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos y está relacionado con las propiedades farmacológicas del producto. Estos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales.

Acontecimiento o experiencia adversa

Cualquier contratiempo médico que pueda presentarse durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente está relacionado causalmente con este.

Reacción adversa a un medicamento

Una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco, ocurre cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. La expresión «reacción

adversa inesperada» se refiere a: una reacción cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con lo indicado en el prospecto o la autorización de comercialización del país en el que se produce la reacción o con lo que cabría esperar; teniendo en cuenta las características del medicamento.

Deben diferenciarse los mecanismos de las RAM de los mecanismos de acción de los medicamentos.⁽⁹⁾

Cuadro clínico

Las RAM suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable muchas veces de la enfermedad o del síntoma. En general, se tiende más a incluir la posibilidad de efecto indeseable como causa de la sintomatología de un paciente; cuando el acontecimiento clínico adverso aparece inmediatamente después de la administración del fármaco hay manifestaciones de hipersensibilidad por ejemplo: un cuadro de anafilaxia; se afectan determinados aparatos o sistemas por ejemplo: los cuadros dermatológicos o hematológicos. Sin embargo, el médico tiene poca tendencia a pensar en la posibilidad del efecto indeseable cuando: observa una ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo.

Otros factores que dificultan el diagnóstico de las RAM son:

- 1-Cuando el prescriptor tiene poca tendencia a admitir que un producto administrado para obtener una mejoría clínica produzca un efecto contrario.
- 2- A menudo la gravedad de la reacción no tiene relación con la dosis administrada.
- 3- A veces la reacción aparece tras un largo período de tratamiento.
- 4- En ocasiones transcurre un prolongado «período de latencia» entre la suspensión de la administración del fármaco y la aparición de los primeros síntomas clínicos de la reacción
- 5-La polifarmacia y los mismos excipientes pueden ser la causa de la reacción.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

La importancia de una reacción adversa depende de su frecuencia y gravedad. Puede ser: muy frecuente (>10%), frecuente (entre el 1% y 10%), poco frecuente (entre el 1% y 1 por 1 000), rara (entre 1 por 1 000 y 1 por 10 000) y muy rara (<1 por 10 000). Su gravedad puede expresarse por las repercusiones sobre la actividad cotidiana del paciente o por sus consecuencias clínicas.

Una reacción adversa leve no afecta la actividad cotidiana habitual del paciente; la moderada la altera; y la intensa no la permite. La reacción adversa grave se define por su repercusión clínica. Se considera grave: toda reacción que pueda poner en peligro la vida, implique incapacidad o invalidez, hospitalización o prolongación de la hospitalización.⁽¹²⁾

Clasificación de las reacciones adversas:

Según la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, las RAM podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales, pero aumentados (de tipo A o *augmented*), y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados; si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o *bizarre*).¹³

Las reacciones de tipo A: son el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerados sin embargo normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos serían la bradicardia por bloqueadores β -adrenérgicos; la hemorragia por anticoagulantes; la somnolencia por un ansiolítico o la distonía aguda por una ortopramida.

Todos ellos se consideran cuadros predecibles; si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado; forman lo que se podría considerar como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos y, al igual que esta variabilidad, pueden tener causas farmacéuticas como: la cantidad de fármaco, velocidad de su liberación; farmacocinéticas: variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o la

excreción y; farmacodinámicas: por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico. A pesar de su alta incidencia y morbilidad, las RAM dependen de la dosis y su letalidad es baja.

Las reacciones de tipo B: son efectos totalmente aberrantes e inesperados, sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado en las dosis terapéuticas habituales. La hipertermia maligna por anestésicos, la porfiria aguda y la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica, forman parte de este grupo. En general se trata de cuadros de apariciones impredecibles; difíciles de observar en las pruebas toxicológicas preclínicas con animales de experimentación. Aunque su incidencia y morbilidad son bajas, su letalidad puede ser alta.

Se ha propuesto que, los efectos indeseables de tipo C son: los asociados a tratamientos prolongados por ejemplo: la necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos; y los de tipo D: los retardados por ejemplo: la carcinogénesis o la teratogénesis. Otros incluyen las de tipo E: relacionadas con la suspensión del medicamento como insomnio, ansiedad, trastornos después del retiro súbito de benzodiazepinas, y las de tipo F: por falla terapéutica no esperada relacionada con la dosis y la interacción de fármacos como: disminución de las concentraciones plasmáticas de medicamentos, inducción enzimática de una terapia concomitante.⁽⁷⁾

El sistema de notificaciones, se basa en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas por los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza.

Todo ello conforma el procedimiento más utilizado para reportar los eventos indeseables relacionados con los medicamentos, y es la metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.⁽¹⁴⁾

Causas

Las causas de una reacción adversa pueden ser: los efectos farmacológicos exagerados, la toxicidad directa, reacción inmunológica y los metabolitos reactivos que producen una reacción inmunológica.⁽¹⁵⁾

La evaluación de la causalidad o imputabilidad permiten determinar el grado de probabilidad de la reacción adversa producida por el fármaco. Existe la causalidad cierta cuando: un acontecimiento clínico (incluidos los resultados analíticos anormales), se produce con una relación temporal verosímil, con respecto a la administración del fármaco, y no puede ser explicado por una enfermedad concurrente o por la administración de otros fármacos o sustancias químicas. Se debe demostrar que hay una respuesta clínica verosímil (esperada) a la supresión de la administración del medicamento y, si es posible, también debe demostrarse que la respuesta clínica inicial reaparece cuando se vuelve a administrar el medicamento.

Existe la causalidad probable o muy probable cuando: se produce un acontecimiento clínico que guarda una relación temporal razonable con la administración del fármaco, y es improbable que se deba a una enfermedad o a otros fármacos o sustancias químicas. Se debe demostrar una respuesta clínica verosímil a la supresión de la administración del medicamento, pero no a su reinicio.

Existe la causalidad posible, cuando: el acontecimiento clínico guarda una relación temporal razonable con la administración del medicamento, pero podría ser explicado por una enfermedad concurrente o por el efecto de otros fármacos o sustancias químicas. Puede no haber información clara sobre el efecto de la supresión de la administración del medicamento.

⁽²⁾

Estudios publicados sobre reacciones adversas

En 1964, *Schimmel* llamó la atención acerca de que el 20% de los pacientes admitidos en un hospital universitario sufrían alguna iatrogenia, y la 1/5 parte eran casos graves.¹⁶ *Steel et al.* en 1981 establecieron la cifra del 36%, de los que la 1/4 parte eran graves. En ambos estudios, la causa principal es el error en la medicación.⁽¹⁷⁾

*Einarson*¹⁸ publicó una revisión del año 1966 al 1989, de problemas de RAM que provocaron admisiones hospitalarias. Se estimó que del 2,9% al 6,7% de los ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con las RAM y, alrededor del 3,7% de estos pacientes fallecieron.

*Muehlberger et al.*¹⁹ publicaron una revisión donde analizaron la frecuencia de las RAM en los ingresos hospitalarios en un período de 25 años, en pacientes de alto riesgo. Concluyeron que, del 4,2% al 6% de todas las admisiones hospitalarias fueron ocasionadas por RAM; razón principal de los ingresos hospitalarios, aún mayor que los pacientes quirúrgicos.

Un metanálisis de *Lazarou et al.*⁽²⁰⁾ sobre la incidencia de reacciones adversas graves y fatales en pacientes hospitalizados; basado en 39 estudios prospectivos de Estados Unidos entre 1966 a 1996; encontraron una incidencia general de RAM graves del 6,7%; y la de RAM fatales de 0,32%. Los autores estimaron que en 1994, un total de 2 216 000 pacientes hospitalizados presentaron RAM serias y 106 000 fatales; lo cual demostró que, las RAM representan entre la 4^{ta} y 6^{ta} causas de muerte. Aunque estos resultados deben considerarse con cautela; debido a la heterogeneidad entre los estudios y los pequeños sesgos en las muestras. Los datos indicaron que las RAM representan un importante problema clínico.

Roughead et al.⁽²¹⁾ en 14 estudios prospectivos australianos publicados entre 1988 y 1996, encontraron que del 2,4% al 3,6% del total de los ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con los medicamentos. De las admisiones antes mencionadas, del 6% al 7% se dieron a través del servicio de urgencias, y el 12% por conducto de los demás servicios médicos. También del 15% al 22% de todas las admisiones de los adultos mayores estuvieron relacionadas con las RAM. Del 32% al 69% de estos ingresos se consideraron prevenibles.

Alonso Hernández et al.⁽²²⁾ en una revisión de 22 estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por el uso de medicamentos, observaron una incidencia de ingresos entre el 1% y el 28,2%. La proporción de los incidentes potencialmente prevenibles osciló entre el 32% y el 80%, con promedio del 58,9%. Estos incidentes representaron un alto costo para el hospital.

En un estudio en la población de adultos mayores, se identificaron 1 704 reacciones adversas, en el momento de la admisión al hospital. En el 3,4% de todas las admisiones se consideraron que, las reacciones adversas eran la causa de estas admisiones hospitalarias. De estos, 187 reacciones adversas fueron codificadas como graves.⁽²³⁾

En un estudio retrospectivo, la prevalencia de ingresos por eventos adversos fue del 9% de todos los ingresos. La prevención de los eventos adversos se encontró en 46 de los ingresos, para el 40,4% de los eventos adversos. Los sucesos desfavorables causaron un promedio de estancia hospitalaria prolongada de 7 días. La mayoría de los hechos resultaron en discapacidades transitorias menores. La discapacidad permanente o la muerte en relación con un evento adverso produjeron 30 ingresos.⁽²⁴⁾

Metanálisis europeos y de EE.UU. indican una prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados entre el 7% y el 15%; para los ingresos por esta misma causa, del 3% al 5%, y de mortalidad por medicamentos, entre el 0,05 y el 3,7%. Los artículos abarcaron 52 977 pacientes, cuyo 79% procedían del servicio de urgencia y el 20% eran enfermos ingresados. Del total de pacientes, el 82% fueron adultos y el 60% correspondió al género femenino. La estimación conjunta de RAM fue del 13%. En los pacientes hospitalizados resultó del 8,9% y para quienes acudieron a un servicio de urgencia, del 15,6%. La prevalencia de ingresos por RAM en pacientes procedentes del servicio de urgencia, fue del 5,1%. Se catalogaron como ciertas el 3,6% y probables, el 49,6%. El 71% perteneció al tipo A. El porcentaje global de pacientes con una RAM grave fue del 12%, y el 0,1% falleció.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Otros estudios reportan que aproximadamente del 2,4% al 12% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente, del 5% al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves, y del 0,05% al 0,44%, fatales. Por otra parte, se ha determinado que del 5% al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM. La mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM han sido publicados en Estados Unidos o en países europeos.⁽³⁰⁻³³⁾

Se detectaron 259 RAM en otro estudio, de las cuales el 61,4% fueron evaluadas como potencialmente prevenibles. La prevalencia general de admisiones por RAM fue del 6,7% y las RAM prevenibles, del 4,7%. Los factores de riesgo para los RAM prevenibles fueron: edad del paciente, automedicación, prescripción en atención primaria y uso de fármacos con índices terapéuticos estrechos.⁽³⁴⁾

En otra revisión sistemática se identificaron 25 estudios de 106 586 pacientes hospitalizados; 2 143 de estos pacientes habían sufrido RAM. Las tasas de prevalencia de las RAM oscilaron entre el 0,16% y el 15,7%.⁽³⁵⁾

Puche Cañas y Luna del Castillo⁽³⁶⁾ publicaron un meta-análisis sobre las RAM, en pacientes españoles hospitalizados o admitidos después de acudir al servicio de urgencias de un hospital general. La estimación total de RAM fue del 13%. En los pacientes hospitalizados, del 8,9%, y para quienes acudieron a un servicio de urgencias, del 15,6%. La prevalencia de ingresos por RAM, en pacientes procedentes del servicio de urgencia fue del 5,1%. Se catalogaron las RAM como ciertas, de las cuales el 3,6%; el 49,6%, probables; el 12% graves, y el 0,1%, mortales. El 71% resultaron del tipo A.

Otro metanálisis de 33 publicaciones seleccionadas de pacientes ingresados en hospitales, destacan una frecuencia de RAM entre el 15,1% y el 30%; el 6,7% grave y, de estas reacciones adversas el 23,8% fueron imprevisibles, incluyendo las reacciones alérgicas.⁽⁶⁾

En una revisión sistemática, con 74 485 registros de pacientes, la incidencia mediana global de eventos adversos hospitalarios fue del 9,2%, con un porcentaje medio de prevención del 43,5%. Más de la mitad de los pacientes no experimentaron ninguna discapacidad, mientras que el 7,4% de los eventos fueron letales. Los eventos de intervención quirúrgica se comportaron en el 39,6% y los relacionados con la medicación en el 15,1%, los que constituyeron la mayoría.⁽³⁷⁾

En una revisión sistemática de 45 estudios publicados entre el 2000 y 2013, las tasas de prevalencia de hospitalización resultantes de RAM, eventos adversos a fármacos y problemas

relacionados con medicina fueron del 7%, 4,6% y 12,1%, respectivamente. Los principales factores de riesgo asociados a los medicamentos fueron: edad avanzada, polifarmacia y comorbilidades. Se encontró una alta prevalencia de reacciones adversas como causa de hospitalización.⁽³⁸⁾

Según *Prajapati*, de 2 977 reacciones adversas informadas, 375 eran de naturaleza grave. La localización más frecuente fue la piel, con el 71%. El grupo común de fármacos causales fue antituberculosos, para el 89%, seguido por los agentes antirretrovirales con el 76%. Los criterios para la mayoría de las reacciones adversas graves, fueron intervenciones para prevenir un deterioro o daño permanente en el 43,7%; seguido de la hospitalización, 42,1%. La mayoría de las reacciones adversas serias ascendieron al 50,9% en el momento de la notificación; se recuperaron el 26,9% y 2 fueron fatales. La mayoría de las RAM graves se clasificaron como posibles en el 48,8% y probables, el 46,1%.⁽³⁹⁾

En un estudio prospectivo, la prevalencia de RAM en el momento de la admisión fue del 12,4%, mientras que las RAM que provocaron la admisión se comportaron en el 8,1%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las gastrointestinales. La categoría de fármacos más común que causa RAM fue la de los fármacos cardiovasculares. Los pacientes con RAM tuvieron una mayor estadía hospitalaria que los que no los consumieron.

Al ingreso, alrededor del 30% de los RAM fueron causados por al menos un fármaco, con una anotación clínica en la *Knowledge Base de Pharmacogenomics (PharmGKB)*, lo que sugiere que algunas de estas RAM pueden haber sido predichas mediante pruebas farmacogenéticas.⁽⁴⁰⁾

En un estudio de cohorte, la incidencia de RAM fue del 10,42% en las salas de Medicina. La causalidad de la RAM, realizada por la Escala de Naranjo, mostró que la mayoría eran probables. Los agentes antituberculosos fueron la principal causa. La duración de la hospitalización fue significativamente mayor ($7,18 \pm 2,64$ frente a $5,06 \pm 2,13$ días) en los pacientes con RAM; y el 7,28% de los RAM, moderadamente graves.⁽⁴¹⁾

De 303 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de un hospital colombiano, se encontraron 153 pacientes que presentaron RAM, para el 50% de la muestra. Las RAM se

agruparon por sistemas: el 27,4% afectó la piel; el 13,8% el gastrointestinal, seguidos por los hematológico y cardíaco.⁽⁴²⁾

En el Instituto Kourí, de La Habana, entre el 2011 y 2013 se reportaron 77 reacciones adversas, relacionadas todas con medicamentos antiinfecciosos y antirretrovirales, con el 75,3%, el grupo farmacológico más asociado. La mayoría de los reportes se corresponden con pacientes masculinos, el 80,5%, y jóvenes, el 51,9%. El 66% clasificaron como probables y el 6,4% como definitivas.⁽⁴³⁾

En Santiago de Cuba, en un estudio sobre pacientes con neoplasias, se encontró el 64,2% de RAM como probables.⁴⁴ Las principales reacciones adversas fueron: leucopenia, taquicardia, temblor y erupción. Otro estudio santiaguero encontró que, el sexo femenino fue el factor fisiológico que más condicionó la aparición de RAM, en el 73,6%; y el factor causal más influyente en estas reacciones fueron las enfermedades concomitantes, para el 76,2%.⁽⁴⁵⁾

El mensaje esencial de estos informes es que: estos sucesos son previsibles y se producen porque hay deficiencias en los componentes del complejo sistema sanitario actual. En consecuencia, se acepta la mejora de la seguridad clínica en general y de la seguridad de la utilización de los medicamentos en particular. Esta última requiere de la identificación de estos fallos; de conocer dónde y por qué se producen los errores, para desarrollar e implementar las intervenciones necesarias, dirigidas a evitar que vuelvan a ocurrir.

Conclusiones

Todos los medicamentos pueden producir reacciones adversas, aún si se utilizan en las dosis terapéuticas e indicaciones correctas. Las RAM constituyen un problema clínico significativo que despierta el interés de profesionales y decisores sanitarios; pero comúnmente pasa inadvertido en la clínica y, muchas veces se hace evidente cuando se pesquisan los factores causantes de alguna muerte. Las tasas de prevalencia de hospitalización por problemas

relacionados con los medicamentos, varían en un rango entre el 2,4% y el 15% en los diversos estudios. Probablemente, la mitad de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas serían prevenibles, por lo que, si se toma en cuenta su gran repercusión económica y la disminución de dichos incidentes, se lograría potenciar la seguridad de los pacientes y la calidad de la asistencia sanitaria, al igual que la reducción del gasto sanitario.

El reto es: conocer cuáles son las estrategias más efectivas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos e incorporar éstas a la práctica clínica habitual. Para ello, se hace necesario contar con estudios que evalúen los resultados de salud de las intervenciones que se realicen en este campo y demuestren su efectividad.

Referencias Bibliográficas

1. Eaton L. Adverse reactions to drugs increase. BMJ. 2002 [citado 2 mar 2018]; 324 (7328):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1121978>
2. Cruz Barrios AM, Furones Mourelle JA, Broche Villarreal L, Báez Allende L, Lopeztegui Jay I. Farmacovigilancia de medicamentos cubanos en revistas médicas nacionales. Rev Med Electrón. 2012[citado 12 mar 2018]; 34 (6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000600002
3. McKendrick J, Coats J, Newman D. Report on the Action of Anæsthetics to the Scientific Grants Committee of the British Medical Association. Br Med J. 1880 [citado 2 mar 2018]; 2(1042): 957-972. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241527>
4. Aranaz Andrés JM. Estudio Nacional sobre los efectos adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006[citado 26 may 2017]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opscsp2.pdf>

5. Gossell-Williams M, Adebayo SA. The PharmWatch programme: challenges to engaging the community pharmacists in Jamaica. *Pharmacy Pract (Granada)*. 2008 [citado 24 sep 2017] ; 6(4):187-190. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2008000400003&lng=es
6. Armentia Medina A, Martín Armentia S. Alergia a medicamentos y drogas. *Pediatr Integral*. 2018[citado 24 sep 2018];22(3):147-154. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/05/Pediatria-Integral-XXII-3_WEB.pdf#page=44
7. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Llerena A, López-López M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología*. 2018[citado 20 sep 2018];33(3):165-176. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0213485315000560?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0213485315000560%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
8. Holloway K, Green T. Comité de Farmacoterapia- Guía Práctica. Suiza :OMS;2003[29 oct 2018;30 oct 2018]. Disponible en : <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html#Js8121s.7.4>
9. Wu TH, Karim N, Moscow JA. Distinguishing mechanisms of adverse drug reactions from mechanisms of actions of drugs. *Oncotarget*. 2018 [citado 2 mar 2018];9(65):32404-32405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126701>
10. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*. 1992[citado 2 mar 2017]; 32 (10): 897-904. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x/full>
11. Strauss J, Greeff OBW. Excipient-related adverse drug reactions: a clinical approach. *Curr Allergy Clin Immunol J*. 2015[citado 2 mar 2017]; 28(1):24-27. Disponible en:

https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/45264/Strauss_Excipient_2015.pdf?sequence=1

12. Drews J. Drug discovery today and tomorrow. Drug Discov Today. 2000[citado 2 mar 2017];5(1):2-4. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644699014282?via%3Dihub>

13. Walley T. Davies Textbook of Adverse Drug Reactions. Postgrad Med J. 2000 [citado 2 mar 2017];76(901):741. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/76/901/741.6>

14. OMS. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Suiza: OMS; 2012[citado 6 may 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21836es/s21836es.pdf>

15. Callreus T. Use of the dose, time, susceptibility (DoTS) clasification scheme for adverse drug reactions in pharmacovigilance planning. Drug Saf. 2006[citado 6 may 2017];29(7):557-566. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200629070-00002>

16. Schimmel EM. The hazards of hospitalization. Ann Intern Med. 1964[citado 6 may 2017]; 60: 100-110. Disponible en: <http://annals.org/aim/article/679014/hazards-hospitalization>

17. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. N Engl J Med. 1981[citado 6 may 2017];304(11):638-642. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758071/pdf/v013p00076.pdf>

18. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother. 1993[citado 6 may 2017];27(7-8):832-840. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/106002809302700702>

19. 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[citado 6 may 2017];6(Suppl 3):71-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291099-1557%28199710%296%3A3%2B%3CS71%3A%3AAID-PDS282%3E3.0.CO%3B2-I>
20. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidente of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 [citado 12 mar 2017]; 279(15):1200-1205. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/187436>
21. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust.*1998[citado 12 mar 2017]; 168(8):405-408. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/9594953>
22. Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp.* 2002[citado 12 mar 2017]; 26(2): 67-134. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-ingresos-hospitalarios-causados-por-medicamentos-13118908>
23. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, *et al.* Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012[citado 12 mar 2017]; 60(1): 34-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x>
24. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007[citado 12 mar 2017]; 65(4):573-579. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291376/>

25. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009[citado 12 mar 2017]; 4(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635959/>
26. 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. *BMJ*. 2004[citado 23 abr 2017]; 329(7456):15-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC443443/>
27. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Española Sal Pú*. 2017 [citado 23 abr 2017]; 91. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es
28. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014 citado 2 mar 2018]; 9:2079-2086. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257024>
29. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factor for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015[citado 2 mar 2018]; 80(4):808-817. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC4594723/>
30. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug*

Saf. 2014[citado 2 mar 2018];23(5):489-497. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3592>

31. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, *et al.* Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015[citado 2 mar 2018];350. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h949>

32. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, *et al.* Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *MedGenMed*. 2000[citado 2 mar 2018];2(2). Disponible en: <https://www.npcnow.org/publication/adverse-drug-reactions-hospitalized-patients-critique-meta-analysis>

33. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006[citado 2 mar 2018];62(2):143-149. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-005-0086-7>

34. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalence and factors associated with preventable adverse drug events leading to hospital admission. *Farm Hosp*. 2006[citado 2 mar 2018];30(3):161-170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999563>

35. Kongkaew C, Noyce PR, Ascroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective studies. *Ann Pharmacother*. 2008[citado 2 mar 2018];42(7-8):1017-1025. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1345/aph.1L037>

36. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007[citado 2 mar 2018];24(12):574-578. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001200003&lng=es
37. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001[citado 2 mar 2018];322(7285):517-519. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26554/>
38. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014[citado 2 mar 2018];78(2):202-217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4137816>
39. Prajapati K, Desai M, Shah S, Panchal J, Kapadia J, Dikshit R. An analysis of serious adverse drug reactions at a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res*. 2016[citado 2 mar 2018];7(4):181-186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079092/>
40. Chan S, Ang X, Sani LL, Ng HY, Whinther MD, Liu JJ, *et al*. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016[citado 2 mar 2018];82(6):1636-1646. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/ppmc/articles/PMC5099543>
41. Peter JV, Varghese GH, Alexander H, Tom NR, Swethalekshmi V, Truman C, *et al*. Patterns of Adverse Drug Reaction in the Medical Wards of a Teaching Hospital: A Prospective Observational Cohort Study. *Curr Drug Saf*. 2016[citado 2 mar 2018];11(2):164-171. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/139800/article>

42. Beltrán Endo CL, Caviedes Pérez G. Reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Neiva. RFS. 2013[citado 2 mar 2018];5(2): 10-17. Disponible en: <https://doi.org/10.25054/rfs.v5i2.137>

43. Martínez Rodríguez A, Duque Vizcaíno M, Castro Peraza O, Alfonso Orta I, Jiménez López G, Acosta Reynaldo ED. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kouri". Rev Cubana Farm. 2016[citado 2 mar 2018];50(1): 53-67. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100006&lng=es

44. Mendo Alcolea N, Cala Calviño L, Leyva Miranda T, Álvarez Escalante L, Traba Delis N. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". MEDISAN. 2017[citado 20 sep 2018];21(11):3145-3151. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001100002&lng=es

45. Casas Gross SM, Gross Fernández MC, Ramos Hernández L, Herrero Aguirre H, Malo de Molina RR. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres". MEDISAN. 2016 [citado 20 sep 2018]; 20(8). Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/793>