

## ORIGINALES BREVES

# Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden al servicio de urgencia de un hospital general: estudio de casos y controles

M.A. Medina<sup>a</sup>, E. Puche<sup>a</sup> y J. de Dios Luna<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Granada.

<sup>b</sup>Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Granada.

**Objetivo.** Describir las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y analizar los factores que se asociaron con su presentación en pacientes que acuden al servicio de urgencia de un hospital general.

**Diseño.** Estudio epidemiológico de casos controles.

**Emplazamiento.** Servicio de urgencia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

**Pacientes.** Un total de 654 pacientes, de ambos性s y mayores de 15 años, de los que 354 presentaban una RAM (casos) y otros 300 no tenían RAM (controles), que acudieron al servicio de urgencia entre octubre y diciembre de 1997.

**Mediciones y resultados.** Un 60% de los casos fueron mujeres, con una edad media de  $53 \pm 20$  años; el 68% de las RAM fueron del tipo A (esperadas). Los órganos y sistemas más afectados fueron: tubo digestivo (41,8%) y piel (31,6%). Los grupos farmacológicos más implicados en la presentación de RAM fueron los hipnosedantes y los salicilatos usados como analgésicos-antitérpicos (28,2%) y los betalactámicos y macrólidos (22,6%). La mayoría de las RAM fueron catalogadas como probables (52%) y moderadas (62%). El médico de familia fue el mayor prescriptor (49%) de fármacos. Por una RAM grave se hospitalizó un 13% de los pacientes y se registraron 2 muertes (0,5%). Según la *odds ratio*, el tratamiento con citostáticos, psicofármacos, AINE, amoxicilina, digoxina, IECA, antagonistas del calcio, el género femenino, la automedicación, la edad menor de 65 años y la historia previa de RAM se asociaron con la presencia de una RAM en nuestros pacientes (casos).

**Conclusiones.** El tipo de fármaco, el género femenino, la historia previa de RAM, la automedicación y presentar una sintomatología digestiva y dermatológica fueron factores fuertemente asociados con una RAM en pacientes que acudieron al servicio de urgencia.

**Palabras clave:** Estudio casos controles; Hospital general; Reacción adversa medicamentos (RAM); Servicio urgencia.

## FACTORS LINKED TO ADVERSE REACTIONS TO MEDICINE IN PATIENTS WHO ATTENDED A GENERAL HOSPITAL'S EMERGENCY SERVICE: CASE-CONTROL STUDY

**Objective.** To describe adverse reactions to medicine (ARM) and analyse the factors associated with their presenting in patients attending a general hospital's emergency service.

**Design.** Case-control epidemiological study.

**Setting.** Emergency service of the San Cecilio University Hospital in Granada.

**Patients.** 654 patients over 15, men and women, who attended the emergency service between October and December 1997. 354 of them had an ARM (cases) and 300 did not (controls).

**Measurements and results.** 60% of the cases were women, with an average age of  $53 \pm 20$ . 68% of the ARM were type-A (expected). The most affected organs and systems were: digestive tract (41.8%) and skin (31.6%). Drug groups most associated with presentation of ARM were hypnotosedatives and salicylates used as analgesics – antithermic drugs (28.2%), and beta-lactams and macrolides (22.6%). Most ARM were classified as probable (52%) and moderate (62%). Family practitioners were the main prescribers (49%) of medicines. 13% of patients were admitted to hospital because of a serious ARM and two people died (0.5%). According to the odds ratio, treatment with cytostatics, psychiatric drugs, NSAIDs, amoxicillin, digoxin, ACEIs and calcium antagonists, being a woman, self-medication, being under 65 and history of ARM were all associated with the presence of an ARM in our patients (cases).

**Conclusions.** The type of medicine, being a woman, history of ARM, self-medication, and presenting digestive and dermatological symptoms were factors strongly linked to an ARM in patients attending the emergency service.

(Aten Primaria 2000; 25: 42-44)

Correspondencia: Dr. Emilio Puche.  
Unidad de Farmacología Clínica. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina de Granada. Avda. Madrid, s/n. 18012 Granada.

Manuscrito aceptado para su publicación el 29-XI-1999.

## Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema frecuente en la práctica médica, con una incidencia entre pacientes ambulatorios del 3,1%<sup>1</sup> y entre los hospitalizados del 15%, siendo identificada como la quinta causa de muerte entre los enfermos que ingresan en un hospital general<sup>2</sup>. Diversos autores han estimado que la hospitalización por reacciones adversas a medicamentos se sitúa en el 2,2-7,8% de todos los pacientes ingresados, asociándose a diversos factores entre los que destacan edad, sexo y número de medicamentos recibidos<sup>3-6</sup>.

Dado el interés del tema y que algunos de los factores que condicionan una RAM están en discusión, nos planteamos un estudio epidemiológico de casos y controles para tratar de establecer la asociación entre éstos y la presentación de una RAM en pacientes que visitaron el Servicio de Urgencia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

## Pacientes y método

Se tomó una muestra de 354 pacientes con RAM (casos) frente a 300 sin ella (controles). Como casos se incluyeron enfermos de ambos性s y mayores de 15 años que visitaron el Servicio de Urgencia del Hospital San Cecilio entre octubre y diciembre de 1997 por un problema médico relacionado con la toma de medicamentos, excluyéndose los pacientes relacionados con las especialidades y la cirugía. La elección de controles se hizo entre pacientes que visitaron el servicio de urgencias del centro por un problema médico no relacionado con una RAM, en el mismo período y manteniendo los mismos criterios de exclusión; el tamaño de muestra se estableció en función de la disponibilidad de recursos. Cada

paciente del estudio fue sometido a un protocolo que recogía datos personales, antecedentes, tratamiento recibido, RAM actual (si la hubo), diagnóstico final y si el paciente llegó a ingresar en el hospital. La causalidad de las RAM se estableció tras aplicar la escala continua de Naranjo,<sup>7</sup> y el pronóstico en los siguientes grados: *exitus*, grave (cuando la RAM necesitó tratamiento e ingreso hospitalario u observación durante al menos 24 h), moderada (si la RAM precisó sólo tratamiento) y leve (no precisó tratamiento). Las RAM se catalogaron en A y B según la clasificación de Rawlins y Thompson<sup>8</sup> y los medicamentos siguiendo la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química).

Como método estadístico de comparación entre muestras, se empleó el test de ji-cuadrado, y cuando éste no fue aplicable se utilizó el test exacto de Fisher. Finalmente, con objeto de estudiar los efectos independientes de cada una de las variables sobre la RAM se aplicó un análisis de regresión logística, calculando la *odds ratio* correspondiente. Para todos los casos se estableció el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Los 354 pacientes que presentaron una RAM (casos) tenían una edad media de  $53 \pm 20$  años frente a  $63 \pm 18$  del grupo control. En cuanto al origen de la prescripción que dio lugar a una RAM, un 48,8% procedía del médico de familia, un 37% del especialista, un 3,7% de un servicio de urgencias y el 10,5% por automedicación. Fue hospitalizado a causa de una RAM grave un 13% e ingresó en la unidad de observación del servicio de urgencia el 57,6% del total de pacientes con iatrogenia (tabla 1).

Los órganos y aparatos más afectados por las RAM fueron: aparato digestivo (41,8%), piel (31,6%), sistema nervioso (11,9%) y aparato cardiovascular (11%); y entre los signos y síntomas más frecuentes destacaron: epigastralgia, hemorragia digestiva, náuseas y vómitos, urticaria, angioedema, inestabilidad, temblor, arritmia cardíaca e hipopotasemia. Los grupos terapéuticos más implicados en la presentación de RAM fueron: salicilatos (empleados como analgésicos y antitérmicos), antipsicóticos e hipnosedantes (28,2%); amoxicilina y macrólidos (22,6%); AINE (20,1%); digoxina, IECA y antagonistas del calcio (14,7%).

Un 68,7% de las RAM fueron del tipo A y el 31,3% restante del tipo B. APLICANDO LOS CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD, FUERON CIERTAS UN 0,6%, PROBABLES UN 52,5%, POSIBLES UN 46,6% Y DUDOSAS

TABLA 1. Datos generales del estudio epidemiológico de casos y controles

	Con RAM (casos) (n = 354)	Sin RAM (controles) (n = 300)
Edad (años)	$53 \pm 20$	$63 \pm 18$
Varones	142 (40,1%)	161 (53,7%)
Mujeres	212 (59,9%)	139 (46,3%)
< 65 años	228 (64,4%)	124 (41,3%)
> 65 años	126 (35,6%)	176 (58,7%)
Historia previa de RAM	18 (5,1%)	4 (1,4%)
Medicamentos por enfermo	3,1	3,4
Ingreso hospitalario	46 (13%)	153 (51%)
Observación (hasta 24 h)	204 (57,6%)	120 (40%)
Prescripción médica	317 (89,6%)	293 (97,7%)
Automedicación	37 (10,5%)	7 (2,4%)

TABLA 2. Clasificación de las RAM según la etiopatogenia y el pronóstico de las mismas (total, 368)

Pronóstico	Tipo A	Tipo B	% total
Leves	53	30	22,5
Moderadas	155	62	61,7
Graves	33	23	15,2
<i>Exitus</i>	2	–	0,5
Total	253	115	100

TABLA 3. Valores de las *odds ratio* para cada una de las variables estudiadas con los intervalos de confianza del 95%

	Odds ratio	IC
Tratamiento con citostáticos	24,0	3,01-80
Motivo consulta dermatológica	12,4	5,35-28,6
Tratamiento con antiinfecciosos	5,05	2,63-9,7
Automedicación	2,48	1,0-6,2
Historia previa de RAM	2,3	1,1-4,6
Tratamiento con AINE	2,07	1,3-3,3
Motivo consulta digestivo	1,91	1,3-2,9
Género femenino	1,61	1,1-2,3
Tratamiento con psicofármacos	1,28	1,2-2,7
Edad < 65 años	0,52	0,36-0,8
N.º medicamentos	0,45	0,32-0,63

IC: intervalo de confianza y RAM: reacciones adversas a medicamentos.

un 0,3%. Según el pronóstico, las RAM se clasificaron en leves (22,5%), moderadas (61,7%), graves (15,2%) y 2 fallecimientos (0,5%) en personas ancianas (tabla 2). En cuanto a los factores que con más fuerza se asociaron con una RAM entre nuestros pacientes fueron: tratamiento con citostáticos, síntomas dermatológicos, tratamiento con antiinfecciosos, antecedentes de RAM, automedicación, tratamiento con AINE, síntomas di-

gestivos, género femenino, tratamiento con psicofármacos y edad inferior a 65 años (tabla 3).

Otros datos interesantes fueron que el diagnóstico previo de una patología cardiovascular estuvo asociado con una edad mayor de 65 años ( $\chi^2$ , 34,19; gl, 4;  $p < 0,05$ ), con un mayor consumo de medicamentos ( $\chi^2$ , 61,25; gl, 12;  $p < 0,001$ ) y con una RAM de pronóstico grave ( $\chi^2$ , 39,94; gl, 12;  $p < 0,01$ ). También detecta-

mos una asociación entre la automedicación y la presentación de RAM de localización dermatológica ( $\chi^2$ , 35,28; gl, 16;  $p < 0,005$ ) y digestiva ( $\chi^2$ , 35,28; gl, 16;  $p < 0,005$ ), ambas RAM inducidas por los AINE y la amoxicilina asociada o no a clavulánico, respectivamente. Por último, observamos que ni el número de medicamentos ni la edad mayor de 65 años presentaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

## Discusión

El método empleado, estudio de casos controles, si bien no permite hacer afirmaciones causales, sin embargo es útil para establecer asociaciones entre las distintas variables estudiadas. Por otro lado, el tamaño de muestra recogido ha sido más que suficiente para poner de manifiesto las asociaciones más importantes a pesar de sus limitaciones.

En cuanto a los resultados, éstos fueron concordantes con la literatura revisada<sup>5,6</sup>, si bien hubo al menos tres de ellos que merecen comentarse. Uno fue que la edad no se comportó globalmente como un factor de riesgo asociado a una RAM entre los pacientes estudiados, salvo en aquellos que tenían una patología cardiovascular previa o bien presentaron una RAM grave. Este hallazgo se explica, primero, porque es discutible que la edad avanzada, por sí misma, sea causa de RAM<sup>9,10</sup>; en segundo lugar, porque desde el estudio Framingham se sabe que la enfermedad cardiovascular es la primera

causa de morbimortalidad entre los ancianos, y en tercer lugar porque la asociación edad avanzada y RAM aumenta la morbimortalidad en los enfermos<sup>11</sup>. Otro resultado a comentar fue que el tipo de medicamentos estuvo asociado más fuertemente con una RAM que el número recibido; fármacos como citostáticos, AINE, digoxina y benzodiacepinas, entre otros, dieron valores de *odds ratio* superiores a los obtenidos para con el número de medicamentos consumidos (tabla 3). Este hallazgo se basa en que la actividad farmacológica de una sustancia es la principal causa inductora de la intensidad y el tipo de efectos que genera, independientemente del número de medicamentos recibidos, que se comportaría más como un factor añadido en la presentación de una RAM en estos casos. Y el tercer aspecto a destacar se halla relacionado con la automedicación y sus riesgos, sobre todo con el uso de AINE y los antiinfecciosos sin control médico, asunto aún no resuelto para el médico.

Este estudio epidemiológico de casos y controles tiene a nuestro juicio interés en atención primaria, porque los pacientes que acuden al servicio de urgencias de un hospital general proceden mayoritariamente de este medio con prescripciones realizadas por los propios médicos de atención primaria, y porque si estamos atentos y conocemos los factores que más se asocian con una RAM entre estos enfermos, se facilitaría la labor del diagnóstico y tratamiento correspondientes.

## Bibliografía

1. Sáenz A, Asenjo M, Bordás I, Acuña R, González A, Bellas B. Algo más sobre reacciones adversas a medicamentos. Aten Primaria 1995; 15 (8): 516-518.
2. Lazarov J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279 (15): 1200-1205.
3. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Deteción de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Métodos y resultados. Med Clin (Barc) 1988; 91: 124-127.
4. Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A et al. Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. Med Clin (Barc) 1989; 92: 530-535.
5. Lucena MI, Ruiz J, Andrade RJ, Hidalgo R, González JA, García A et al. Impacto de la hospitalización sobre la prescripción de fármacos. Med Clin (Barc) 1995; 104 (6): 211-215.
6. Roughhead E, Gilbert A, Primrose J, Sanson LL. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Austr 1998; 168: 405-408.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 188: 7-12.
8. Rawlins MD. Adverse reactions to drugs. BMJ 1981; 282: 974-976.
9. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? J Am Geriatric Soc 1991; 39: 1093-1099.
10. Gurwitz J, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1991; 114: 956-966.
11. Walker J, Wynne H. Review. The frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. Age and Aging 1994; 23: 255-259.