

## Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España

E. Puche Cañas<sup>a</sup> y J. de Dios Luna<sup>b</sup>

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

**Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema clínico importante del que desconocemos su impacto en los enfermos españoles. En un intento por conocerlo se han seleccionado veintisiete estudios de RAM en pacientes españoles en un total de noventa artículos publicados en revistas nacionales e internacionales entre 1974-2004.**

**En 139.799 pacientes se halló una incidencia del 3% de RAM con una mortalidad del 0,6% y un 17% de graves. Un 67% fueron del tipo A. La hospitalización por RAM fue del 6,5% con una estancia media de  $4 \pm 1,3$  días. Un 13% fueron ciertas y un 57% probables. Un 50% de las RAM fueron previsibles y evitables. Los fármacos más implicados fueron antibacterianos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos, vasodilatadores, antidiabéticos y diuréticos de asa. Los órganos y sistemas más afectados fueron digestivo, piel, sistema nervioso central (SNC), cardiovascular, endocrino y respiratorio. Los factores más fuertemente asociados con las RAM fueron la edad avanzada y la polimedicación. El sexo, la historia previa y la comorbilidad están por definir. Destacamos la importancia de los estudios sobre las RAM y la utilidad de esta revisión para futuras publicaciones sobre el tema.**

*Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. Rev Clin Esp. 2006;206(7):336-9.*

Adverse drug reactions: an update review of the problem in Spain

**Adverse drug reactions (ADR) are an important clinical problem and their impact on the Spanish population is unknown. The aim of this study was to provide an overview of ADR based on a review of observational studies published in Spain since 1974. Twenty-seven studies of Spanish patients were selected from a total of 90 articles published in national and international journals between 1974 and 2004. Studies eligible for inclusion were identified with an especially designed checklist. The incidence of ADR among 139,799 patients was 3%; 0.6% of the events led to death, and 17% led to severe illness. Two-thirds (67%) of the ADR were classified as type A. The rate of hospitalization for ADR was 6.5%, and mean length stay was  $4 \pm 1.3$  days. Thirteen percent of the ADR were considered confirmed, and 57% were considered probable. Half (50%) of the ADR were considered preventable. The groups of medications involved most frequently were antibacterial, NSAID, psychoactive medications, bronchodilators, digoxin, non-opiate analgesics, vasodilators, antidiabetics and loop diuretics. The organs and systems involved most frequently were the digestive tract, skin, central nervous system, cardiovascular, endocrine and respiratory systems. The factors associated most strongly with ADR were advanced age and use of multiple medications. The relationships of gender, previous history of ADR and comorbidity with the incidence of ADR have yet to be established. This review of ADR provides useful information on the incidence of ADR in the Spanish population and serves as a baseline for future studies.**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) entendidas como efectos no deseados que aparecen tras su administración a dosis terapéuticas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1970) es un tema de permanente actualidad en el campo de la medicina asis-

tencial por la morbilidad y los costes económicos que originan<sup>1,2</sup>.

Desde los primeros estudios sistemáticos sobre las RAM publicados en los años sesenta<sup>3-6</sup> hasta la fecha numerosos trabajos han ido apareciendo en la literatura científica de forma creciente. En España las primeras publicaciones sobre las RAM aparecen en la década de los setenta en revistas de medicina y farmacia. A pesar del esfuerzo realizado y de la información acumulada, aún quedan por definir aspectos metodológicos necesarios para establecer con precisión la detección, la imputabilidad, así como el papel que desempeñan el sexo, la comorbilidad y la historia

Correspondencia: E. Puche Cañas.  
Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Granada.  
Avda. Madrid, 11.  
18012 Granada.  
Correo electrónico: epuche@ugr.es

Aceptado para su publicación el 6 de febrero de 2006.

previa de RAM como factores asociados a su aparición, entre otros.

Una práctica habitual en medicina son los estudios de revisión que nos permiten enjuiciar un problema clínico relevante, entre los que se hallan las RAM en la clínica diaria. Hacer una revisión de las RAM es una empresa que plantea numerosas dificultades y que podríamos establecer en tres apartados: un primer apartado abarca a la propia definición de RAM que para algunos autores comprende de forma incorrecta los errores de la medicación, las intoxicaciones por fármacos y los eventos adversos a medicamentos (EAM), un concepto parecido pero diferente de la propia RAM; un segundo apartado lo integra la variedad de métodos elegidos para la detección de las RAM que dependen de los objetivos y de la población elegida; y un tercero que comprende la publicación de los resultados, con frecuencia presentados de forma incompleta y a veces confusa. Todo ello es la causa de que en la literatura médica aparezca información, a veces contradictoria, sobre la incidencia de la yatrogenia medicamentosa dificultando extraordinariamente una valoración global de la misma<sup>7,8</sup>.

En un intento por conocer el estado actual de las RAM en pacientes españoles nos planteamos realizar una revisión de los resultados procedentes de estudios epidemiológicos observacionales publicados en los últimos treinta años (1974-2004) usando como base de datos el IME (Índice Médico Español) y el MEDLINE, obteniendo un total de noventa citas bibliográficas correspondientes a otras tantas publicaciones sobre detección de RAM. Seleccionamos veintisiete artículos (tabla 1) con los siguientes criterios: artículo en castellano o en inglés que definiera la RAM según la OMS y que aportase información sobre metodología empleada, incidencia, tipología, pronóstico, fármacos imputados, localización del estudio y diagnóstico de las RAM. Se excluyeron los artículos metodológicos, académicos, informativos, de opinión, cartas al editor, comunicaciones breves, estudios de reacciones adversas a fármacos específicos, así como aquellos que se basaban en resultados del sistema español de farmacovigilancia.

Los estudios seleccionados abarcaron un total de 139.799 pacientes de todas las edades (1-100 años) procedentes de distintos servicios médicos, siendo el 93% de hospital. El 92% de todos los pacientes fueron adultos y un 8% pacientes pediátricos, perteneciendo el 60% al género femenino. Se hallaron un total de 4.245 pacientes con RAM (3%) y 4.581 diagnósticos de RAM, siendo más frecuentes en la mujer frente al varón (55% frente al 45%). En cuanto a los porcentajes de presentación de RAM por edades se obtuvo un 5% para pediatría, un 3,4% para los adultos entre 17-65 años y un 12% para los mayores de sesenta y cinco años. Estos datos son concordantes con lo publicado sobre los porcentajes de RAM en niños y ancianos respecto de los adultos jóvenes. Ello se debe fundamentalmente a que tanto el número como la variedad de fármacos prescritos se modifican con la edad de acuerdo con su patología más prevalente. Pensamos que el porcentaje global del 3% de

TABLA 1  
**Listado de las publicaciones seleccionadas**

---

<i>Med Clin (Barc).</i> 1984;82:433-7
<i>Rev Farmacol Clin Exp.</i> 1985;2:349-53
<i>Med Clin (Barc).</i> 1986;87:131-4
<i>Rev Clin Esp.</i> 1986;179:73-6
<i>Int J Clin Pharm Res.</i> 1987;7:169-72
<i>Med Clin (Barc).</i> 1988;91:124-7
<i>Atención Primaria.</i> 1988;5:263-8
<i>Med Clin (Barc).</i> 1989;92:530-5
<i>An Esp Pediatr.</i> 1989;31:49-53
<i>Drug Safety.</i> 1991;6:450-9
<i>Farm Clin.</i> 1992;9:672-7
<i>Acta Otorrinolaring Esp.</i> 1992;43:213-7
<i>Farm Clin.</i> 1992;9:110-8
<i>Farm Hosp.</i> 1993;17:133-43
<i>Atención Primaria.</i> 1994;14:783-6
<i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1996;42:319-24
<i>Atención Primaria.</i> 1996;17:262-7
<i>Rev Esp Geriatr Gerontol.</i> 1996;31:11-5
<i>Farm Clin.</i> 1996;13:586-95
<i>Med Clin (Barc).</i> 1998;111:92-8*
<i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1999;47:681-8
<i>Rev Esp Salud Pública.</i> 1999;73:511-8
<i>Atención Primaria.</i> 2000;26:42-4
Tesis doctoral Universidad de Granada. Junio 2002**
<i>Crit Care Med.</i> 2003;31:694-8
<i>Med Clin (Barc).</i> 2003;120:613-8

---

\*Fue analizada como dos trabajos independientes. \*\*Prescripciones inapropiadas y reacciones adversas a medicamentos en ancianos institucionalizados. L. Góngora. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina de Granada.

RAM hallado en nuestros enfermos quizás esté por debajo de lo esperado, y es un dato que requiere confirmación, pues hay indicios de que dicho porcentaje pudiera estar alrededor del 10%<sup>9,10</sup>.

Los criterios de imputabilidad aplicados, escala de Naranjo y algoritmo al 50% cada uno dieron un 13% de RAM ciertas, un 57% probables y un 30% entre posibles, dudosas y condicionales; pertenecientes al tipo A (dosis dependientes, esperadas y frecuentes) fueron el 67%. Se pudieron evitar el 50% de todas las RAM y este resultado se aproxima a lo publicado por diferentes autores, que llegan hasta un 60% de casos<sup>11</sup>.

En cuanto a los pacientes hospitalizados de todas las edades, éstos tuvieron un mayor porcentaje de RAM frente a los ambulatorios (9% frente al 2%), lo cual es razonable porque en un hospital los pacientes están más controlados y por la misma razón es donde más estudios de este tipo se realizan. Sin embargo, en pacientes ambulatorios la incidencia de yatrogenia farmacológica es desconocida en nuestro medio y en general. En nuestra selección hubo dos trabajos que lo estudiaron: uno dio el 3,9% de todas las consultas realizadas en un hospital general<sup>12</sup> y el otro una incidencia del 2,22 1.000 consultas en Atención Primaria<sup>13</sup>; otro aspecto de la toxicidad por medicamentos que requiere más estudio.

Entre los veintisiete trabajos observacionales seleccionados destacaron los estudios prospectivos sobre los retrospectivos (93% frente al 7%). Esta abrumadora diferencia entre uno y otro tipo se debe a que los estudios retrospectivos presentan una gran dificultad intrínseca para realizarlos correctamente y en parte a

que los resultados que se obtienen son difícilmente publicables. El método empleado mayoritariamente por los autores seleccionados fue una búsqueda intensiva o semiintensiva por un período que osciló de tres a noventa y seis meses. Hubo dos artículos restantes, uno de cohorte en urgencias durante tres meses y otro un caso-control en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos durante dos años y medio. Los estudios de cohorte y de caso-control tienen mayor precisión que los observacionales para identificar problemas concretos y poco frecuentes valorando los riesgos, relativo y absoluto, pero son más difíciles de llevar a cabo porque requieren personal preparado, soporte económico y tiempo.

Un total de setecientos veintiséis pacientes padecieron una RAM de pronóstico grave (17%) y se detectaron veintisiete muertes por fármacos (0,6%) (tabla 2). La mortalidad por RAM descrita en la bibliografía se halla entre el 0,05% y el 5% <sup>1,14,15</sup>, situándola entre la quinta y sexta causa global de muerte <sup>1</sup>; actualmente la muerte inducida por fármacos es un problema no resuelto.

En cuanto a las RAM de pronóstico grave hubo cuadros clínicos infrecuentes (< 0,1%) e impredecibles junto a otros más comunes y conocidos. Entre los raros se incluyeron siete casos de pancreatitis asociados a clomifeno, clortalidona, AINE y anticonceptivos orales; seis casos de Stevens-Johnson a cotrimoxazol, amoxicilina, naproxeno, enalapril y una vacuna antipolen; seis casos de anafilaxia a penicilina y aspirina; dos de hepatitis a paracetamol y amiodarona, un Guillain-Barré a gangliosidos; un Lyell a enalapril, una anemia hemolítica a la alfametildopa; y un bloqueo auriculoventricular (A-V) por timolol aplicado en forma de colirio, algo que después se ha comprobado en clínica <sup>16</sup>.

Los efectos sistémicos inducidos por la aplicación tópica de fármacos altamente lipofílicos en el ojo deberían ser objeto de más atención en los estudios de RAM, caso de los bloqueadores beta y corticoides. De otra parte, entre los cuadros más habituales se hallaron la hemorragia digestiva por AINE; extrapiramidalismo por antipsicóticos clásicos; sedación excesiva por hipnosedantes; hipoglucemias y coma hipoglucémico por sulfonilureas e insulinas; hemorragia por anticoagulantes; y arritmias por digoxina.

Las RAM de pronóstico grave son las que provocan la hospitalización de los pacientes y no suelen pasar inadvertidas para el médico. El porcentaje de pacientes hospitalizados por RAM fue del 6,5%, con una estancia media de 4 ± 1,3 días por esta causa. Numerosos trabajos indican que el porcentaje de hospitalización de pacientes por RAM oscila entre el 4,9% y el 6,7% de ingresos, con una estancia similar a la observada en nuestro país <sup>1,17-19</sup>.

Hay un aspecto importante que pasa normalmente inadvertido para el médico, y es el coste de la yatrogenia medicamentosa estimado en una reciente revisión entre 2.000 y 2.500 euros por caso <sup>2</sup>. El gasto por RAM podría reducirse si tenemos en cuenta que al menos la mitad de ellas son evitables, y la solución a este problema de salud y económico estaría en mejorar los hábitos de prescripción del médico mediante programas de formación continuada.

En cuanto a los grupos terapéuticos más implicados en la aparición de RAM, los datos recogidos en nuestro medio son concordantes con lo publicado en la bibliografía médica, abarcando a antibacterianos, AINE, psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del calcio, antidiabéticos, diuréticos de asa, citostáticos, corticoides, opiáceos, anticoagulantes y amiodarona como los más implicados. Estos fármacos coinciden con el tratamiento farmacológico de las enfermedades más prevalentes en nuestra sociedad. De igual manera sucede con los órganos y sistemas más afectados por RAM: digestivo, piel, sistema nervioso central (SNC), cardiovascular, endocrino, respiratorio, sangre, locomotor y genitourinario, la mayoría con signos y síntomas conocidos y esperados por el médico.

Entre el grupo de antibacterianos destacó la amoxicilina sola o asociada a clavulánico, que en el 50% de los casos causó una diarrea importante; entre los AINE, la aspirina sola o asociada a corticoides, que en el 30% desencadenó náuseas y vómitos, dolor de estómago y hemorragia digestiva; entre los psicofármacos, las benzodiazepinas en el 50% con sedación, cefaleas e inestabilidad; entre los broncodilatadores, los betaadrenérgicos en el 87% con cefaleas, ansiedad y taquicardia; entre los diuréticos, la furosemida en el 50% con crisis de hipotensión arterial; entre los analgésicos no opiáceos, la dipirone en el 54% con sofoco e hipotensión tras su administración intravenosa; entre los antidiabéticos, las sulfonilureas en el 69% con crisis de hipoglucemia y coma hipoglucémico, y entre los antiarrítmicos, la digoxina y amiodarona con alteraciones del ritmo cardíaco y bloqueo A-V.

TABLA 2  
**Muertes registradas en pacientes con reacciones  
adversas a medicamentos (total 27/4.245)**

N.º	Niños	Adultos	> 65 años	Patología	Fármaco
8 <sup>1</sup>		8		HD Hepatitis fulminante Aplasia medular	
6 <sup>2</sup>		6			
5 <sup>3</sup>		3	2	HD Hemorragia SNC Trombocitopenia Intoxicación digital Coma hiperosmolar	Diclofenaco + AAS Acenocumarol Captopril Digoxina Litio
2 <sup>4</sup>			2	HD Fibrilación ventricular	Ketorolaco Digoxina
2 <sup>5</sup>	2			Estomatitis necrosante Apnea	ACTH Benzoato-Na
1 <sup>6</sup>			1	Bradicardia	Digoxina
1 <sup>7</sup>			1	HD	AAS
1 <sup>8</sup>		1			
1 <sup>9</sup>		1			

<sup>1</sup> Farm Clin. 1993;17:133-43. <sup>2</sup> Med Clin (Barc). 1986;87:131-4. <sup>3</sup> Drug Safety. 1991;6:450-9. <sup>4</sup> Atención Primaria. 2000;26:42-4. <sup>5</sup> Br J Clin Pharmacol. 1999;47:681-8. <sup>6</sup> Atención Primaria. 1988;5:263-8. <sup>7</sup> Med Clin (Barc). 1988;91:124-7. <sup>8</sup> Farm Clin. 1992;8:24-9. <sup>9</sup> Med Clin (Barc). 1998;111:92-8. HD: hemorragia digestiva; AAS: ácido acetilsalicílico; SNC: sistema nervioso central; ACTH: hormona adrenocorticotropa.



Los factores asociados a la aparición de RAM con un mayor porcentaje de resultados significativos ( $p < 0,05$ ) fueron para la edad avanzada y la polimedización. Las diferencias entre sexos fueron significativas; sólo en un tercio de los artículos y la historia previa en uno solo, así como la comorbilidad. El número de medicamentos y la edad avanzada son dos factores asociados con la aparición de RAM, no ocurriendo igual para el sexo, la historia previa o la comorbilidad. Estos últimos todavía no tienen claramente definido su papel como factores que predispongan a sufrir una RAM al existir resultados contradictorios en la bibliografía<sup>20</sup> y por tanto requieren más estudio y consenso. Una causa importante de polimedización en nuestros enfermos es sin duda la fragmentación del sistema sanitario público español; los pacientes son atendidos a la vez por varios médicos diferentes, incluyendo especialistas y subespecialistas, que prescriben fármacos muchas veces sin conocer realmente la historia y el tratamiento actual del enfermo.

Otro aspecto por estudiar es el papel de las interacciones medicamentosas como causa de una RAM, de especial relevancia entre los pacientes polimedizados, cuyo porcentaje estimado hasta el momento es del 7%<sup>21</sup>. En nuestra revisión hallamos un 6% de RAM causadas por una interacción farmacológica, pero esta cifra requiere confirmación.

Si bien las RAM en general son un tema de interés y preocupación para el médico, lo es de manera especial en pacientes ancianos. Éstos sufren habitualmente una polipatología asociada a una polimedización, estando más predispuestos a padecer una RAM que los adultos jóvenes y soportándola peor debido a las mermas funcionales fisiológicas propias del envejecimiento, independientemente de la patología asociada. Los ancianos son los enfermos que más yatrogenia padecen y de un pronóstico más grave; son los que más acuden al hospital y los que más se ingresan por causa de una RAM<sup>22,23</sup> y posiblemente sea el grupo poblacional que más muertes tenga por esta causa. En el caso de los niños también tienen interés las RAM por sus posibles secuelas con vistas a su desarrollo posterior, y aunque padecen un menor porcentaje de RAM frente a los adultos, sus consecuencias pueden ser importantes.

El estudio y conocimiento de las RAM como un problema clínico que suele pasar inadvertido para el médico<sup>24</sup> es importante ya que interesa a médicos, enfermería, autoridades sanitarias e industria farmacéutica. Insistimos en la necesidad de unificar criterios metodológicos a la hora de detectar y valorar las RAM y en la publicación de resultados. Creemos que la investigación en farmacoepidemiología observacional aplicada a las RAM merecería ser considerada como línea

prioritaria de investigación por parte de las autoridades sanitarias, pues además de aportar información sobre la toxicidad de fármacos disponibles, cada vez más activos, tiene un enorme potencial generador de hipótesis para futuras investigaciones clínicas tan necesarias en farmacoterapia.

A la vista de lo comentado nos reafirmamos en la necesidad de que el médico conozca y se interese por las RAM entre sus pacientes por ser una causa frecuente de consulta y de hospitalización, evitable en la mitad de los casos y con aspectos importantes por confirmar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18:275-80.
3. Seidl IG, Thornton GF, Cluff LE. Epidemiological studies of adverse drug reactions. *Am J Pub Health*. 1965;55:1170-6.
4. Ogilvie RI, Ruedy S. Adverse reactions during hospitalization. *Can Med Ass J*. 1967;97:1445-57.
5. Borda IG, Slone D, Jick H. Assessment of adverse drug reactions within a drug surveillance program. *JAMA*. 1968; 205:645-7.
6. Hurwitz N, Wade O. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drug. *Br Med J*. 1969;1:531-6.
7. Aronson JK, Derry S, Loke YK. Adverse drug reactions: keeping up to date. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002;16:49-56.
8. Ferner RE, Aronson JK. National differences in publishing papers on adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:108-11.
9. Gandhi T, Burstin H, Cook F, Puopolo A, Haas J, Brennan T, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000;15:149-54.
10. Wiffen P, Gill M, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Junio* 2002. Disponible en: [www.ebandolier.com](http://www.ebandolier.com)
11. McDonnell P, Jacobs M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1331-6.
12. Abajo F, Frías J, Lopo C, Garijo B, Castro M, 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;92:530-5.
13. De Frutos M, Lázaro A, Llenares V, Aspiazu M, Serrano A, López F. Reacciones adversas a medicamentos en un centro de salud. *Atención Primaria*. 1994;14:783-6.
14. 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 data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:427-30.
15. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:479-82.
16. Rubin JM, Hevia S, Veganzones A, Barriales V. Estudio del bloqueo auriculoventricular secundario a betabloqueantes oculares tópicos. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:532.
17. Einarson TR. Drug-related hospital admission. *Ann Pharmacother*. 1993; 27:832-40.
18. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002; 24:46-54.
19. Pimohamed M, James S, Meakin S, Green C, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *Br Med J*. 2005;329:15-9.
20. Ajayi FO, Sun H, Perry J. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1093-101.
21. Adverse drug interactions (editorial). *JAMA*. 1972;220:1238-9.
22. Walker J, Wynne H. Review: The frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Aging*. 1994;23:255-9.
23. Roughhead E, Gilbert A, Primrose J, Sansom L. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust*. 1998;168:405-8.
24. Moride Y, Haramburu F, Requejo A, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43: 177-81.