

# Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos

Alcalde Tirado, P.; Dapena Díaz, M. D.; Nieto de Haro, M. D.; Fontecha Gómez, B. J.

Servicio de Geriátría. Hospital General de Granollers.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Conocer la incidencia de ingresos hospitalarios en una unidad de agudos de geriatría atribuibles a un efecto adverso medicamentoso (EAM), la sensibilidad para detectar su incidencia según la metodología empleada, y las características evolutivas de este grupo de pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODO:** La población de estudio es una muestra consecutiva de pacientes ingresados en la unidad de agudos entre octubre del año 1998 hasta junio de 1999. Se dividió en dos grupos, en cada uno de los cuales se estudia la incidencia de las RAM mediante dos metodologías diferentes. El grupo de estudio (GE), en el cual se notificaba la presencia del efecto adverso en los primeros días del ingreso hospitalario; que se compara con el grupo control (GC), en el que se valoró su presencia mediante la revisión de la historia clínica tras el alta hospitalaria.

**RESULTADOS:** Se incluyen un total de 610 pacientes, atribuyéndose a 44 la presencia de un EAM como motivo de ingreso (7,2%). Al GE pertenecían 228 enfermos, de los cuales en 19 (8,3%) la causa del ingreso era un EAM. Al GC correspondían 382 enfermos, considerándose que en 25 (6,5%) la causa de su ingreso era un EAM. Chi cuadrado 0,68;  $p=0,4086$ . Los síntomas de presentación más frecuentes fueron hemorragia digestiva en siete pacientes, insuficiencia renal en seis, y neutropenia en cinco; con una amplia variedad de síntomas en su presentación clínica. Los grupos farmacológicos más frecuentes causantes de EAM eran los antiinflamatorios no esteroideos en 10 pacientes, antiarrítmicos en nueve e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en cinco. En su evolución falleció un paciente, lo que supone un 2,3% de la muestra.

**CONCLUSIONES:** La incidencia de EAM como causa de ingreso hospitalario es considerable y debe valorarse su presencia. Cuando se tienen en cuenta, las probabilidades de encontrarlas parecen ser mayores, aunque no encontramos diferencias significativas en el diagnóstico de EAM en función de la metodología empleada para detectarlas. Existe una amplia variedad en su presentación clínica, con una evolución favorable en la mayoría de los pacientes al retirar del medicamento responsable.

## Palabras clave

Reacciones adversas a medicamentos. Anciano. Hospitalización. Fármacos. Farmacovigilancia.

*Correspondencia:* P. Alcalde Tirado. Servicio de Geriátría. Hospital General de Granollers. Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers (Barcelona).

Recibido el 16-03-01; aceptado el 17-07-01.

## Hospital admission attributed to adverse drug reactions

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To establish the incidence of hospital admissions in a geriatric acute care unit that can be attributed to an adverse drug reaction (ADR); the sensitivity of the methodology used to detect its incidence and the evolution characteristics of this group of patients.

**MATERIAL AND METHOD:** The study group is made up of the consecutive sample of patients admitted into the acute care unit between October 1998 and June 1999. They were divided into two groups and the incidence of the adverse drug reaction was studied in each one by two different methods. The study group (SG), in which the presence of the adverse effects was reported within the first few days of hospitalization was compared with the control group (CG), in which its presence was evaluated by means of a revision of the clinical history after hospital discharge.

**RESULTS:** A total of 610 patients are included with the presence of an adverse drug reaction (ADR) as the cause of admission attributed to 44 (7.2 %). 228 patients were included in the SG, 19 (8.3 %) of whom were admitted due to an ADR. In the CG, there were 382 patients in whom the reason for admission of 25 (6.5 %) was an ADR. Chi squared 0.68;  $p=0.4086$ . The most frequent initial symptoms were digestive hemorrhages in 7 patients; kidney failure in 6; and neutropenia in 5, with a wide range of symptoms in their clinical presentation. The drug groups that caused the ADRs most frequently were; non-steroid anti-inflammatories in 10 patients; anti-arrhythmics in 9; and angiotension-converting enzyme inhibitors in 5. During treatment, one patient died, which represented 2.27 % of the sample.

**CONCLUSION:** The incidence of the adverse drug reaction as a cause of hospital admission is considerable and its presence must be assessed. When it is taken into account, the probability of finding these effects seems to be greater, although we do not find significant differences according to the method used to detect them. A wide range of clinical symptoms exists with a favorable recovery in the majority of cases upon withdrawal of the responsible medication.

## Key words

Adverse drug reactions. Elderly hospitalization drug. Drug surveillance.

## INTRODUCCIÓN

Los ancianos constituyen una amplia fracción de la población que está en continuo incremento, y que consume una elevada cantidad de medicamentos. Los efectos adversos a medicamentos (EAM) que pueden presentarse durante el curso de un tratamiento farmacológico suponen un área de especial atención tanto para la población geriátrica como para los sistemas de salud por los elevados costes sanitarios a los que conllevan.

Diversos estudios han contribuido a establecer la frecuencia de EAM, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. A nivel ambulatorio se investigaban las admisiones hospitalarias de manera consecutiva durante un período definido de tiempo, y la contribución de los EAM a la incidencia de admisiones en las diferentes salas hospitalarias. Los EAM constituyen una causa frecuente de ingreso hospitalario en las unidades de agudos de geriatría, oscilando entre un 10-25% en el momento del ingreso según las distintas series (1-5). Williamson, et al (1) en una muestra de casi 2.000 pacientes ancianos admitidos a salas de geriatría en 42 hospitales geriátricos identificaron alrededor de un 15% de pacientes con un EAM en el momento del ingreso. En 209 de estos pacientes el EAM contribuyó a la necesidad de ser hospitalizado. Esto sugiere que uno de cada 10 ingresos, al menos en parte, se pueden atribuir a un EAM.

En los últimos 25 años diversos investigadores han relacionado la edad avanzada con la presencia de EAM. La edad también se asocia a polifarmacia, pluripatología, cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, por lo que esta compleja interrelación nos hará difícil concluir que la edad por sí misma es la causa de la mayor presencia de EAM. Además, otras variables como el grado de cumplimiento terapéutico también pueden contribuir a la aparición de EAM, de tal manera que en publicaciones previas (6-7) se llegó a la conclusión que la edad por sí misma no es un factor causal para ingreso hospitalario secundario a EAM.

Ante todo ello nos planteamos este estudio para conocer la incidencia de ingresos hospitalarios en nuestra unidad de agudos de geriatría que son atribuibles a un efecto adverso medicamentoso, la sensibilidad para detectar su incidencia en función de la metodología empleada, y las características evolutivas de este grupo de pacientes.

## METODOLOGÍA

Un efecto adverso medicamentoso (EAM) se definió, según la Organización Mundial de la Salud (8), como cualquier respuesta nociva o no intencionada a un fármaco que ocurre a las dosis usualmente utilizadas para profilaxis, diagnóstico y tratamiento. Para atribuir la aparición de un determinado EAM a la administración de un medicamento se han seguido los criterios de causalidad de Karch y La-

TABLA I. Presentación por síntomas de los efectos adversos a medicamentos

<i>Síntomas de presentación</i>	<i>G. estudio</i>	<i>G. control</i>	<i>Total</i>
– Hemorragia digestiva	4	3	7
– Insuficiencia renal	2	4	6
– Neutropenia	4	1	5
– Vómitos	0	3	3
– Hipoglucemia	0	3	3
– Insuficiencia cardíaca	3	0	3
– Síndrome parkinsoniano	0	2	2
– Discinesia	1	1	2
– Hiper/hipopotasemia	1	1	2
– Otros síntomas	4	7	11
Total	19	25	44

sagna (9) que requieren una secuencia temporal razonable, que la manifestación patológica responda a un tipo de respuesta farmacológica conocida y que no pueda explicarse por el curso de la enfermedad tratada o por los efectos de otros tratamientos, y la mejoría del paciente tras la retirada del tratamiento.

Se trata de un estudio prospectivo en el que la población valorada procedía de una muestra consecutiva de pacientes que ingresaron en la unidad de agudos de geriatría (UGA) del Hospital General de Granollers a lo largo de todo el período de tiempo que duró el estudio, el cual comprendió entre octubre del año 1998 hasta junio del año 1999. Dicha población la hemos dividido en dos grupos, que eran evaluados por dos equipos de trabajo diferentes, estudiándose la incidencia de presentación del EAM mediante dos metodologías de farmacovigilancia diferentes. Al primer grupo le hemos denominado grupo de estudio (GE), en el cual se notificaba la presencia del efecto adverso medicamentoso en los primeros días del ingreso por el equipo médico que les valoró al ingreso. El segundo grupo, al cual hemos denominado grupo control (GC), la valoración de la presencia de un EAM se realiza mediante la revisión de su historia clínica, por el grupo de investigadores, después de que el paciente ha sido ya dado de alta del hospital.

## RESULTADOS

Se han incluido un total de 610 pacientes, de los cuales 44 se consideró que su motivo de ingreso era un EAM (7,2%). En el GE se incluyeron un total de 228 enfermos, de los cuales en 19 (8,3%) la causa del ingreso era un efecto adverso medicamentoso. En el GC se incluyeron un total de 382 enfermos, de los cuales 25 (6,5%) podría atribuirse a un efecto adverso medicamentoso la causa de su ingreso. Odds Ratio: 1,30 (IC 95%; 0,70-2,41). Chi cuadrado 0,68; p= 0,4086.

TABLA II. Presentación de los efectos adversos a medicamentos por aparatos

<i>Grupos farmacológicos</i>	<i>G. estudio</i>	<i>G. control</i>	<i>Total</i>
– Digestivo	4	10	14
– Renal y/o alteraciones hidroelectrolíticas	3	5	8
– Cardiovascular	4	2	6
– Hematológico	4	1	5
– Neurológico	1	3	4
– Endocrinometabólico	0	3	3
– Respiratorio	1	1	2
– Otros	2	0	2
<i>Total</i>	19	25	44

La presentación de la enfermedad en los diversos pacientes cuyo ingreso se ha atribuido a un EAM era muy variada, destacando la hemorragia digestiva en siete pacientes, insuficiencia renal en seis, y neutropenia en cinco. En la tabla I se relaciona la presentación de los síntomas en todos los pacientes distribuidos en grupo de estudio y grupo control. En la tabla II se hace referencia a la presentación de los EAM por aparatos. Los síntomas mas frecuentes son los del aparato digestivo, apreciándose también una amplia variedad en su presentación clínica, como puede objetivarse en la tabla II.

Los grupos farmacológicos más frecuentemente causantes de EAM eran los antiinflamatorios no esteroideos en 10 pacientes, antiarrítmicos en nueve, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en cinco. En la tabla III se describen los grupos farmacológicos causantes de los EAM. De igual manera, están implicados diversos grupos de fármacos.

TABLA III. Grupos farmacológicos causantes de los efectos adversos

<i>Grupos farmacológicos</i>	<i>G. estudio</i>	<i>G. control</i>	<i>Total</i>
AINEs	4	6	10
Antiarrítmicos	6	3	9
IECAs	3	2	5
Citostáticos	3	1	4
Hipoglucemiantes	1	2	3
Anticomiciales	1	1	2
Levodopa		2	2
Anticoagulantes		2	2
Diuréticos		2	2
Neurolépticos		2	2
Buscapina		1	1
Antihistamínico	1		1
Eritromicina		1	1
<i>Total</i>	19	25	44

En la tabla IV describimos el efecto adverso en el grupo de estudio, refiriéndose el fármaco responsable y el supuesto mecanismo de acción.

En su evolución falleció un paciente, lo que supone un 2,3% de la muestra.

## DISCUSIÓN

Aunque numerosos estudios han cuantificado la incidencia de EAM que conllevan a ingresos hospitalarios, dicha incidencia es de gran variabilidad en función de cómo se clasificaban los EAM, en dónde estaban ubicados los pacientes, de los períodos de tiempo estudiados y del di-

TABLA IV. Fármacos responsables del efecto adverso en el grupo de estudio y supuesto mecanismo de acción

<i>Efecto adverso</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Grupo de estudio</i> <i>Número</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
Hemorragia digestiva	AINES	3	Lesión de la mucosa gástrica por inhibición de la ciclooxigenasa.
Hemorragia digestiva	Anticoagulante oral	1	Tiempo de protombina <10% e interacción medicamentosa.
Pancitopenia	Citostáticos	3	Cese de la mitosis y desintegración de los elementos figurados.
Pancitopenia	AINE	1	Inhibición de la ciclooxigenasa.
Insuficiencia cardíaca	Betabloqueantes	3	Efecto inotrópico negativo.
Insuficiencia renal	IECA	1	Disminución del filtrado glomerular.
Insuficiencia renal	AINE	1	Inhibición de la ciclooxigenasa.
Hipotensión arterial	Betabloqueante	1	Efecto inotrópico negativo.
Broncoespasmo	Betabloqueante	1	Espasmo bronquial por beta antagonismo.
Bradicardia	Digoxina	1	Efecto cronotrópico negativo.
Discinesia	Levodopa	1	Desequilibrio entre los distintos receptores dopaminérgicos.
Hiperpotasemia	IECA	1	Disminución de la excreción renal de potasio.
Caídas	Antihistamínico (hidroxicina)	1	Efecto depresor a nivel central.

seño (prospectivo o retrospectivo). La mayor fuente de variabilidad en la incidencia de EAM se debe a la pérdida de validez y reproducibilidad de los protocolos aplicados. En muchos no evalúan si la gravedad de los EAM contribuye a su ingreso hospitalario, y si existe un juicio subjetivo que determina si el ingreso hospitalario se ha atribuido a un EAM, por lo que los resultados de proporción de pacientes ingresados oscilaban desde el 2,3% al 27% (2). En un metaanálisis la proporción estimada fue de un 5,1% (13). En nuestro estudio esta proporción fue de un 7,2%.

En un estudio previo en nuestro centro hospitalario efectuado en el año 1992 (11) los EAM fueron motivo de ingreso hospitalario en un 3,7%. Esta cifra se mantiene dentro de los márgenes encontrados por Einarson JR en su trabajo de revisión, que oscilan entre el 0,2% y 21,7% (13). Nuestra incidencia ha aumentado en los últimos años, lo cual lo atribuimos a que la población ingresada es de mayor edad, con mas pluripatología, mayor grado de dependencia y de polifarmacia. Y creemos que también es posible que haya una mayor sensibilidad en nuestro equipo para detectar los EAM debido a la labor de sensibilización realizada en los últimos años desde el servicio de geriatría y la especial atención que se le presta a la notificación voluntaria del EAM. Cuando se piensa o se tiene en cuenta esta posibilidad por parte del equipo que atiende a los pacientes, las probabilidades de encontrar efectos adversos medicamentosos parecen ser mayores, como se demuestra al comparar la incidencia en el grupo de estudio con la del grupo control, aunque nosotros no encontramos diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de estudio.

Recientes investigaciones han utilizado diversos métodos para identificar los medicamentos que se relacionan con EAM que conllevan a ingreso hospitalario, habiéndose notificado los siguientes: aspirina, digoxina, diuréticos, psicotrópicos, citostáticos, y antiinflamatorios no esteroideos. No obstante no se conoce la razón específica por la que estos fármacos causan el problema en algunas ocasiones (10). Se relacionan con: dosis del fármaco, alergia, duplicación con una medicación innecesaria, interacción medicamentosa, indicación inadecuada o paciente que no cumple adecuadamente con el tratamiento. En la tabla IV describimos el mecanismo de acción que hemos considerado que ha podido contribuir a la presencia del efecto adverso en los pacientes de nuestro estudio.

Los síntomas mas frecuentes descritos como causas de los EAM en la población anciana son cardiovasculares, digestivos, urinarios, psiquiátricos y del sistema nervioso central, aunque en nuestro estudio los síntomas del aparato gastrointestinal son los más frecuentes, destacando una amplia diversidad de síntomas, como lo demuestra la variabilidad de órganos implicados.

Aunque en la mayoría de los pacientes suele haber una recuperación completa, en aproximadamente un tercio de ellos pueden quedar secuelas. El estudio *Boston Collaborative* (15) encontró que una de cada 1.000 muertes en

ancianos son debidas a complicaciones en el uso de medicamentos. La mortalidad relacionada con EAM descrita es del 2,7% (2). En un estudio en 1992 en nuestro servicio (12) un 0,6% de los pacientes fallecían por un EAM. En nuestro actual estudio la mayoría de los pacientes experimentaron una evolución favorable tras la retirada del fármaco, aunque falleció un paciente durante su ingreso, lo que supone un 2,3% de nuestra muestra.

La mayoría de los ingresos de pacientes geriátricos relacionados con EAM podrían ser prevenibles, por lo que un adecuado diseño o intervención podría prevenir numerosos ingresos. La aparición de EAM conjuntamente con las alergias suponen el 24% de los problemas relacionados con fármacos como causa de ingreso, que eran identificados como no prevenibles. Pero en un 76% de los casos eran situaciones potencialmente prevenibles en relación con el uso de fármacos. Nuestros datos enfatizan que los médicos deben tener en cuenta no sólo la cantidad y el tipo de medicamento que prescriben, sino también preguntarse si dicha prescripción es realmente necesaria y si seguirá siendo útil.

En un futuro próximo se debería de profundizar en unas líneas básicas para sensibilizar a la hora de prescribir fármacos, lo que podría disminuir la aparición de EAM en el anciano, entre las que se incluirían las más severas. La elevada incidencia de las mismas justifica que la prescripción a nuestros mayores requiera siempre de un cuidadoso juicio médico que valore exhaustivamente los pros y contras, el balance riesgo-beneficio y, probablemente, ello debe de acompañarse de políticas sanitarias de seguimiento y anticipación que puedan detectar más precozmente la aparición de la reacción adversa y evitar la iatrogenia asociada a la misma, tanto en términos de ingreso, de costos, como de calidad de vida y eventuales lesiones irreversibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicentre investigation. *Age Aging* 1980;9:73-80.
2. Paschetti R, Morgutti M, Menniti Ippolito F, Belisari A, Fossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54: 959-63.
3. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-5.
4. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228:83-90.
5. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
6. Keith B. Adverse reactions as a cause of Hospital admission in the aged. *Drugs Aging* 1992;2:356-67.

7. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari R. Is Age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Ger Soc* 1991;39:1093-9.
8. Lamy PP. Adverse drug effects. *Clin Geriatr Med* 1990;6:293-305.
9. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975;234:1236-41.
10. Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Ger Soc* 1989;37:323.
11. Cubí D, Barranco E, Izquierdo AM, Fontecha BJ, Oms M, Cervello B, et al. Reacciones adversas a medicamentos en un servicio de geriatría. Utilización de dos sistemas distintos de farmacovigilancia. *Rev Esp Ger Gerontol* 1997;32:277-81.
12. Pardo C, Cervello B, Justo E, Salvador M, Mas P, Mercade V. Efectes adversos medicamentosos en una unitat d'aguts de geriatría. Simposi d'atenció Socio-sanitaria. Barcelona, 1993.
13. Einarson TR. Drug-related Hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-40.
14. Bero LA, Lipton HL, Bird JA. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. *Med Care* 1991;29:989-1003.
15. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977;237:879-81.