

LEONOR MARIA LAREDO VELASCO

**ESTUDIO DE UTILIZACION Y DETECCION DE REACCIONES
ADVERSAS POR FARMACOS CARDIOVASCULARES
EN EL MEDIO HOSPITALARIO**

DIRECTOR: Prof. M. DIAZ-RUBIO GARCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

1994

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. MANUEL DIAZ RUBIO GARCIA, CATEDRATICO DE MEDICINA INTERNA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.C.M.

TIENE A BIEN INFORMAR:

Que el proyecto de trabajo presentado por el Doctorando D^a Leonor M^a Laredo Velasco, titulado "Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario", reúne las condiciones académicas y científicas necesarias para considerarlo como Tesis Doctoral.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Madrid, 30 de Marzo de 1.994

Fdo.: Prof. M. Díaz Rubio García
(fecha y firma)

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 27.763.720

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. Leonor María Laredo Velasco, titulado: "Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario", dirigido por el Prof. Dr. Manuel Díaz-Rubio, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

23-3-1994

Consejo del Departamento

(fecha y firma)
2-6-1994

Quiero expresar mi agradecimiento a todo el personal del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, quienes con su esfuerzo, dedicación y ayuda han contribuído a que pudiera realizar y culminar este trabajo.

En especial agradezco a Emilio Vargas Castrillón su desinteresada y eficaz colaboración, así como la enorme paciencia que ha tenido que desarrollar en los últimos momentos.

Mi agradecimiento al Prof. Manuel Díaz-Rubio por su intensa labor en la orientación, dirección y supervisión realizada.

No quisiera terminar sin expresar mi gratitud hacia el Prof. Alfonso Moreno Gonzalez, por el apoyo y la confianza depositada en mí durante un largo período de tiempo, quien ha significado alguien muy importante mi vida, tanto en el terreno humano como en el profesional.

Por último mi especial mención al Prof. José Aramendi Lízcano, ausente yá de entre nosotros, persona muy importante en mis primeros años de formación, alentandome día a día en la dura tarea del aprendizaje, y en su interés porque consiguiera una óptima formación.

A mi familia por estar siempre a mi lado, y a todos los que habeís hecho posible que este trabajo siguiera adelante.

A mis padres, a quienes tanto debo

<u>I. INTRODUCCION</u>	1
<u>I.1. RECUERDO HISTORICO</u>	2
<u>I.2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</u>	8
I.2.1. DEFINICION	
I.2.2 . MECANISMOS DE PRODUCCION	
I.2.3. PATOGENIA DE LAS REACCIONES TIPO A.	
I.2.4. PATOGENIA DE LAS REACCIONES TIPO B.	
<u>I.3. CAUSALIDAD</u>	24
I.3.1. METODOS DE IMPUTABILIDAD	
<u>I.3.1.1. Métodos clínicos</u>	
<u>I.3.1.2. Métodos de las Administraciones Sanitarias</u>	
<u>I.3.1.3. Métodos de la industria farmacéutica</u>	
<u>I.4. FARMACOVIGILANCIA</u>	36
I.4.1. DESARROLLO DE LOS MEDICAMENTOS	
I.4.2. DEFINICION	
I.4.3. OBJETIVOS	
I.4.4. METODOS DE FARMACOVIGILANCIA	
<u>I.4.4.1. Estudios descriptivos</u>	
<u>I.4.4.2. Estudios analíticos</u>	
<u>I.5. FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA</u>	64
I.5.1. ESTRUCTURA Y ORGANIZACION	
<u>I.5.1.1. Centros Autonómicos</u>	
<u>I.5.1.2. Centro Coordinador</u>	
<u>I.5.1.3. Comité Técnico</u>	
<u>I.6. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS CARDIOVASCULARES</u>	68
<u>II. OBJETIVOS</u>	71

<u>III. MATERIAL Y METODOS</u>	73
<u>III.1. RECOGIDA DE DATOS</u>	74
<u>III.2. FORMACION DEL PERSONAL</u>	78
<u>III.3. PROCESAMIENTO INFORMATICO DE LOS DATOS</u>	78
<u>III.4. ANALISIS ESTADISTICO</u>	79
III.4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA	
III.4.2. ESTADISTICA INFERENCIAL	
<u>III.5. FUENTES DE DOCUMENTACION UTILIZADAS SOBRE RAM</u>	81
<u>IV. RESULTADOS</u>	85
<u>IV.1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA</u>	86
<u>IV.2. CONSUMO DE FARMACOS CARDIOVASCULARES</u>	89
<u>IV.3. PRESCRIPCIONES DE FARMACOS CARDIOVASCULARES</u>	90
<u>IV.4. INGRESOS POR RAM</u>	92
IV.4.1. DESCRIPCION	
IV.4.2. INGRESOS POR RAM PRODUCIDAS POR FARMACOS CARDIOVASCULARES	
IV.4.3. CARACTERISTICAS GENERALES	
<u>IV.5. RAM DURANTE LA HOSPITALIZACION</u>	95
IV.5.1. DESCRIPCION	
IV.5.2. FRECUENCIA	
IV.5.3. FRECUENCIA DE RAM DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES	
IV.5.4. TIPO DE FARMACOS IMPLICADOS EN LAS RAM DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES	
IV.5.5. CARACTERISTICAS DE LAS RAM DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES.	

<u>IV.5.5.1. Localización por aparatos</u>	
<u>IV.5.5.2. Gravedad</u>	
<u>IV.5.5.3. Causalidad</u>	
<u>IV.5.5.4. Patogenia</u>	
<u>IV.6. FACTORES DE RIESGO</u>	105
IV.6.1. EDAD	
IV.6.2. SEXO	
IV.6.3. ANTECEDENTES DE RAM	
IV.6.4. DURACION DE ESTANCIA HOSPITALARIA	
IV.6.5. FRECUENCIA DE RAM Y CONSUMO DE FARMACOS	
<u>IV.6.5.1. Comparación de medias</u>	
<u>IV.6.5.2. Frecuencia de RAM y consumo de fármacos cardiovasculares</u>	
<u>V. DISCUSION</u>	111
<u>V.1. INGRESOS HOSPITALARIOS POR RAM A MEDICAMENTOS</u>	112
<u>V.2. RAM DURANTE LA HOSPITALIZACION DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES</u>	116
<u>V.3. FACTORES DE RIESGO</u>	123
V.3.1. EDAD	
V.3.2. SEXO	
V.3.3. NUMERO DE FARMACOS CARDIOVASCULARES	
V.3.4. DURACION DE ESTANCIA MEDIA	
V.3.5. ANTECEDENTES DE RAM	
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	129
<u>VII. BIBLIOGRAFIA</u>	132
<u>VIII. ANEXOS</u>	146

I. INTRODUCCION

I.1.HISTORIA

Las reacciones adversas producidas por medicamentos no constituyen una novedad. El origen de la preocupación por las consecuencias del uso de los medicamentos es algo tan antiguo como la propia existencia de los fármacos. Cualquier sustancia con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio pero también como un veneno (Paracelso).

Ya Homero (700 años antes de Cristo), algunos siglos después Hipócrates (570-460 a.C.) y posteriormente Sócrates (469-399 a.C.) describieron ampliamente en sus manuscritos, cuadros indeseables producidos por fármacos. Más tarde autores romanos como Ovidio (43 a.C.-15 d.C.) llamaban la atención sobre la existencia de medicamentos inútiles y nocivos. Avicena (980-1037 d.C.), es el primer autor de la cultura Islámica, que describe la intoxicación por Mercurio. Fue Haly Abbas, un médico persa que murió en el año 994, quien hace referencia a un enigma que aún hoy día, continúa sin resolver: ¿cómo podemos conocer los efectos nocivos de los nuevos fármacos?. Para resolverlo este autor sugiere que los medicamentos han de ensayarse previamente en animales (Davies,1986; Penn, 1986).

Durante los siglos XVIII y XIX gracias a los trabajos y experimentos de Claude Bernard, junto con el importante desarrollo de la química en cuanto a la síntesis de sustancias puras, se produjo un importante impulso en el desarrollo de la Farmacología. En este período surgieron grandes avances, así Withering (1745-1799) publica uno de sus libros más importantes sobre la descripción de la planta de la digital. En este libro ya se describen ciertos problemas que surgen a la hora de utilizar esta sustancia:

".....la digital cuando se administra a dosis altas y repetidas frecuentemente ocasiona malestar, náuseas, vómitos, diarrea, mareo, visión borrosa, objetos que parecen verdes o amarillos, mayor secreción de orina con movimientos frecuentes para expulsarla, pulso lento incluso tanto como 35 latidos al minuto, sudores fríos, convulsiones, síncope y muerte".

A pesar de la antigüedad de esta descripción, es importante reseñar que este problema hoy día sigue afectando a un 25% de los pacientes que reciben este fármaco.

Fue en este período cuando se comenzaron a utilizar los primeros anestésicos generales, describiéndose los primeros casos de muerte súbita por dichas sustancias (Mc Kendrick y cols., 1880).

En el siglo XX el número de fármacos disponibles aumentó de forma notable y, por lo tanto las reacciones adversas continuaron apareciendo quizás con mayor frecuencia. La repercusión no sólo científica sino también social, de una famosa reacción adversa (focomelia debida a Talidomida) marcó un importante cambio en el desarrollo de la Farmacología en el área de la seguridad de los medicamentos. Sin embargo anteriormente a esta reacción se han descrito diversos ejemplos, que podemos enumerar a continuación:

1880	Cloroformo: depresión cardiaca (Lawrie,1890)
1922	Compuestos Arsenobenzólicos: (Salvarsán): Ictericia y necrosis hepática fulminante. (<i>Reports of the Salvarsan Commitee 1922</i>)
1923	Analgésicos (Cincofen): Colostasis asociada a la toma de un analgesico introducido en 1908 (Worste,1923)
1933	Amidopirina: Agranulocitosis (Kracke, 1934)
1937	Elbir de sulfonamida: muerte de 76 personas en USA (Gielsing 1938)
1957	Estaño: muerte de 100 personas (Anónimo, 1958)
1963	Fenacetina: toxicidad renal (Grimlund ,1963)

Las importantes repercusiones a las que dio lugar la epidemia de **FOCOMELIA** debida a la ingesta de **TALIDOMIDA** por mujeres embarazadas, obliga a describir brevemente su historia.

En 1956 en Alemania se comercializó una sustancia bajo el nombre de **CONTERGAN[®]**, fármaco antiemético y sedante. Su rápida eficacia y la aparente ausencia de efectos secundarios hicieron que fuera utilizado de forma amplia, por mujeres embarazadas. Tres

años más tarde fueron publicados en la literatura alemana los primeros casos de Focomelia (Weidebach 1959.-citado por Lenz en 1987). Sin embargo estos autores no reseñaron de forma significativa el incremento de su incidencia ni se plantearon su etiología. Un astuto ginecologo australiano llamado McBride en 1961, comunica mediante una carta al director en una prestigiosa revista médica (The Lancet), la primera notificación de un caso de focomelia en la que se relacionaba este hecho con la administración de Talidomida a la madre.

Wegerle en el año siguiente (citado por Lenz en 1985) y McBride fueron los autores que notaron un aumento significativo en los casos de Focomelia en su medio hospitalario. Pensaron en la Talidomida, pues las madres de sus pacientes habían tomado todas el fármaco y porque el inicio de la epidemia coincidía con la comercialización de esta sustancia. La recogida de datos sobre el tipo y la frecuencia de las malformaciones, y su relación con los datos de ventas de la Talidomida, demostraron de forma convincente que tanto la aparición como la desaparición de esta anomalía tan rara, coincidía con la introducción y la posterior retirada de la Talidomida del mercado farmacéutico (Lenz , 1980). Años más tarde fueron descritos unos 4000 casos en todo el mundo, de los que casi un 15% habían fallecido (Lenz, 1984). En este momento tanto compañías farmacéuticas como diferentes administraciones sanitarias de todo el mundo, coincidieron plenamente en la necesidad de desarrollar diversos métodos que permitieran garantizar la seguridad de los medicamentos.

En la siguiente página mostramos el cuadro, aguada en tinta china, pintado por Francisco de Goya : "Madre mostrando a dos mujeres un niño monstruo". Goya pintó este niño con focomelia en las cuatro extremidades, sin embargo esta malformación congénita era muy rara antes de la comercialización de la talidomida.

Entre los años 1960 y 1969 se identificaron 8 casos de una forma rara de cáncer de vagina (adenocarcinoma de células claras), en un hospital de Boston. Un grupo de médicos consultó las historias clínicas obstétricas de éstas pacientes y de sus madres (Herbst y col. 1971). En 7 de éstas historias se reseñó la toma de Dietiestilbestrol derivado estrogénico sintético, utilizado en la amenaza de aborto durante el período de embarazo de las madres.

Estos autores compararon, estas historias con las de otras 32 pacientes que habían dado a luz en el mismo hospital y en el mismo período. Desde entonces se han identificado miles de casos de carcinoma de vagina, describiéndose que el uso de Dietilestilbestrol durante el embarazo puede dar lugar a una mayor incidencia de anomalías estructurales del aparato



genital femenino, además de esterilidad, embarazo ectópico y aborto espontáneo, en hijas de madres que hayan ingerido esta sustancia, así como malformaciones genitales (hipospadias, criptorquidia, etc) entre los hijos varones (Herbst,1981).

Entre los años 1960-1966 se realizaron estudios con el fin de determinar o confirmar la hipótesis de que los contraceptivos orales aumentaban el riesgo de padecer (o morir) por tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto agudo de miocardio (Inman ; Vesey , 1970). Esta hipótesis fue posteriormente confirmada mediante diversos estudios analíticos.

Sin embargo, han seguido apareciendo nuevos casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) que han sido descubiertas bastante tiempo después de la comercialización del fármaco. Un ejemplo claro fue la epidemia de muertes en adultos jóvenes asmáticos, atribuidas al uso excesivo de nebulizadores potentes de Isoproterenol, que surgió en Inglaterra, Escocia, Australia e Irlanda (Stolley, 1978). En Estados Unidos y Canadá se vendieron grandes cantidades de estos aerosoles y sin embargo quedaron excluidos de esta epidemia (Stolley, 1972).

Posteriormente mediante un estudio comparativo internacional sobre las ventas de este tipo de compuestos y las tasas de mortalidad por asma, se demostró que en los países en que se había producido la epidemia se había comercializado un tipo de nebulizador que administraba una dosis 5 veces mayor de Isoproterenol que la que se administraba con otras formas farmacéuticas existentes en otros países que no habían sufrido la epidemia, pese al elevado consumo de nebulizadores de menor potencia.

Se sugirieron varios mecanismos para dar explicación a las muertes relacionadas aparentemente con la utilización de esta medicación adrenérgica. La explicación más probable, es que potentes aerosoles liberarían dosis suficientemente elevadas para causar taquicardias mortales en niños y adolescentes afectos de hipoxemia, y que en su mayoría estaban sometidos a tratamientos con otros fármacos cardiotónicos, como la teofilina.

A finales de la década de los 70 se identificó una segunda epidemia, aunque de menor importancia en Nueva Zelanda. La utilización de un nuevo beta estimulante adrenérgico, Fenoterol, que había sido comercializado a dosis demasiado elevadas (en comparación con otros beta estimulantes similares) ha sido asociado al riesgo de muerte súbita (Jackson; Beaglehole, 1982). Este hallazgo fue confirmado mediante estudios de casos y controles,

realizados recientemente en Canadá, en los que se identifica un incremento del riesgo de muerte súbita asociado al uso crónico de Fenoterol (Spitzer, 1992).

Reacciones adversas más cercanas en el tiempo han sido descritas en los últimos años. La Neuromielopatía subaguda era un raro trastorno neurológico, de etiología desconocida, hasta que unos autores japoneses relacionaron este proceso con la ingesta de hidroxiquinolinas halogenadas, que se utilizaban con frecuencia en el tratamiento y prevención de gastroenteritis inespecíficas (Oakley, 1973). Investigaciones epidemiológicas y estudios experimentales en un modelo experimental de perro, relacionaron de forma concluyente la ingesta del fármaco con el proceso neurológico. Otras reacciones adversas han sido estudiadas más recientemente, como por ejemplo:

- Hepatotoxicidad** por Ibufenac (Inman, 1985; Stephens, 1985)
- Insuficiencia cardíaca** por Piroxicam (Stephens, 1985)
- Alteraciones hematológicas** por Mianserina y Cotrimoxazol en pacientes ancianos.
- Disquinesias** por Metoclopramida y Haloperidol (Rawlins, 1987)
- Agranulocitosis** asociada a Cinepacida (derivado fenotiazínico) utilizado para el tratamiento de arteriopatías diabéticas, insuficiencia circulatoria cerebral, artritis e insuficiencia coronaria.

En marzo de 1987 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia recomendó la retirada de la Cinepacida del mercado farmacéutico, debido a que el riesgo de agranulocitosis se asociaba a una eficacia clínica no demostrada científicamente. La dudosa seguridad del Triazolam, benzodiazepina de acción corta ampliamente utilizada en el tratamiento del insomnio, fue una de las reacciones de importante repercusión social debido a su promulgación en los medios de comunicación. Este hecho, junto con la angustia de los pacientes sometidos a tratamiento con Triazolam, hicieron tomar decisiones administrativas desafortunadas en algunos países.

Otras reacciones cuyo mecanismo de producción aún no está bien aclarado, como las reacciones de distonía aguda por Clebopride, y numerosas e importantes comunicaciones de reacciones adversas producidas por fármacos actualmente disponibles en el mercado farmacéutico, hacen necesario el desarrollo de nuevos métodos de farmacovigilancia como una de las herramientas más útiles para la detección de reacciones adversas producidas por medicamentos.

I.2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

I.2.1. DEFINICION

Se define como **reacción adversa** producida por un medicamento (RAM) a "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad" (Comisión de Expertos OMS 1972)

Han sido utilizados diferentes términos equivalentes en la literatura: reacción adversa, efecto indeseable, experiencia adversa, etc. Algunos de estos términos se encuentran hoy día en controversia entre las diferentes organizaciones mundiales, pero en definitiva han sido aceptadas por la *World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, centro colaborador de la OMS, las siguientes definiciones (Edwards; Birieli, 1994)

Efecto Colateral: efecto no deseado producido por un producto farmacéutico administrado a las dosis habituales y que se encuentra relacionado con sus propiedades farmacológicas.

Acontecimiento Adverso: cualquier experiencia adversa que puede presentarse durante el tratamiento con un fármaco, donde no existe necesariamente una relación de causalidad.

Señal: información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida, o no estaba bien documentada.

Reacción Inesperada: Reacción de naturaleza y severidad no consecuente con lo descrito en la ficha técnica o con las condiciones de autorización del producto, o bien que no es esperable por las características farmacológicas del medicamento.

I.2.2. MECANISMOS DE PRODUCCION DE REACCIONES ADVERSAS

Los medicamentos pueden producir reacciones adversas de forma muy variada, de tal forma que realizar una clasificación de los efectos indeseables según su mecanismo de producción resulta muy difícil. Esto es debido a que en sus consideraciones se entremezclan

diversos elementos como mecanismo farmacocinético, o farmacodinámico, tipo de lesión, localización de la lesión, subgrupo de población afectado, etc.

Rawlins y Thompson en 1985 realizan una clasificación que fue posteriormente aceptada por numerosos autores, tanto para estudios experimentales (Zbinden,1980) como para estudios clínicos (Venning 1983, Laurence and Bennet,1987). Se clasifican las reacciones adversas en dos grandes grupos:

Reacciones adversas tipo A (*Augmented*)

Son el resultado de un efecto exagerado del fármaco pero en general, esperado dentro del espectro de acción farmacológico de la sustancia. La intensidad de estas reacciones están directamente relacionadas con la dosis administrada del fármaco, siendo su tratamiento el ajuste de la dosis. En algunas situaciones es preciso además un tratamiento sintomático. Son ejemplos de este tipo de reacciones: bradicardia por antagonistas beta adrenérgicos, hemorragia por anticoagulantes, o somnolencia por benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos.

Estas reacciones son, en su mayor parte, previsibles tomando como base los conocimientos farmacológicos de la sustancia; son generalmente dosis-dependiente y, mientras que su incidencia y morbilidad es muy alta, sin embargo su mortalidad es generalmente muy baja.

Reacciones adversas tipo B (*Bizarro*)

Estas reacciones son efectos totalmente anormales del fármaco, que no son esperados a través del conocimiento de las acciones farmacológicas de la sustancia. No son, por lo tanto previsibles, y la cantidad de fármaco administrado no juega un papel importante. Una especial susceptibilidad del paciente a las sustancia parece ser un factor a considerar en este tipo de reacciones. A diferencia de las reacciones anteriormente expuestas, éstas presentan una baja incidencia, y sin embargo una alta mortalidad. Además de un tratamiento sintomático cuando una de estas reacciones aparece, es necesario la suspensión del fármaco. Existen diferentes ejemplos de este tipo de reacciones: hipertermia maligna por anestésicos, reacción anafiláctica a Penicilina, porfiria aguda, y muchas reacciones de tipo inmunológico pueden ser incluídas dentro de este tipo de reacciones.

En definitiva la distinción de reacción de tipo A y B puede ser realizada por hechos farmacológicos y clínicos. Sin embargo en algunos casos raros, estos dos mecanismos por separado pueden producir un mismo efecto, por ej: agranulocitosis tras la administración de Cloranfenicol, o hepatotoxicidad por Halotano.

Algunos autores han añadido a esta clasificación otros dos tipos más de reacciones adversas: la de tipo C para reacciones asociadas a tratamientos prolongados (como la nefropatía por analgésicos), y las reacciones de tipo D para carcinogénesis y teratogénesis (Park ; Coleman , 1988)

Podemos resumir por lo tanto las características generales de estos dos tipos fundamentales de reacciones adversas en la tabla I.

Características:	RAM TIPO A	RAM TIPO B
Farmacológicamente previsibles	SI	NO
Dosis-dependiente	SI	NO
Incidencia y Morbilidad	ALTA	BAJA
Mortalidad	BAJA	ALTA
Tratamiento	AJUSTE DE DOSIS	SUSPENSION

Tabla I: Características generales de las RAM

I.2.3. PATOGENIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS TIPO A

La respuesta a los fármacos puede ser muy variable de unos individuos a otros, y depende además de diversos factores que asimismo influyen en la aparición de un determinado tipo de reacción adversa. Las principales causas que pueden dar lugar a una reacción adversa tipo A son los siguientes:

A) CAUSAS FARMACEUTICAS

- 1.- Cantidad de medicamento
- 2.- Velocidad de liberación

B) CAUSAS FARMACOCINETICAS

1. Absorción del medicamento:
 - . Cantidad absorbida

- . Velocidad de absorción
 - . Interacción con otras sustancias
 - . Motilidad gastro-intestinal
 - . Mucosa gastro-intestinal
 - . Fenómeno de "primer paso"
2. Distribución
- . Flujo plasmático regional
 - . Unión a proteínas plasmáticas
 - . Unión a proteínas tisulares
 - . Transporte activo de sustancias
3. Eliminación
- . Excreción renal:
 - Filtración glomerular
 - Secreción tubular
 - Reabsorción tubular
 - . Excreción biliar
4. Metabolización de sustancias:
- Oxidación: sistema microsomal hepático
 - Oxidación mitocondrial
 - Hidrólisis, acetilación y glucuronidación
- . Toxicidad por metabolitos
 - . Efectos de la enfermedad sobre el metabolismo de las sustancias.

C) CAUSAS FARMACODINAMICAS

1. Receptores de sustancias
2. Mecanismos homeostáticos
3. Enfermedad

A) CAUSAS FARMACEUTICAS

Las características de la presentación farmacéutica de un medicamento puede ser causa de reacción adversa, ya que determina directamente la cantidad de sustancia disponible para ser absorbida y la velocidad de absorción.

La cantidad de fármaco suele estar regulada por las administraciones sanitarias de la mayoría de los países, sin embargo, en algunos de ellos los requerimientos necesarios no

son estrictamente cumplidos, dando lugar en ocasiones a la aparición de reacciones adversas (Adjepon Yamoah 1980).

La velocidad de liberación de las sustancias está en parte relacionada con la rapidez de absorción, y por lo tanto con las concentraciones máximas plasmáticas .

Asímismo las características de liberación de la presentación farmacéutica de la sustancia, pueden determinar una toxicidad local directa, como ocurrió con la administración de sales de cloruro potasio, que se acompañaban de una alta incidencia de hemorragias, perforación y cicatrización debidas a una irritación local sobre la mucosa gástrica (Boley y col., 1965).

Otros ejemplos han sido descritos, como el inexplicable incremento de casos de hemorragias gastrointestinales tras la administración de una preparación de liberación sostenida de Indometacina (Osmosin[®]) debido posiblemente a un efecto local irritante sobre la mucosa gastrointestinal de altas dosis de dicho ingrediente activo en esa forma de presentación (Rawlins and Bateman, 1984). Presentaciones de liberación sostenida de Teofilina administrados con el estómago lleno pueden dar lugar a mayor liberación del producto y por lo tanto resultar un mayor riesgo de toxicidad por Teofilina en período postprandial (fenómeno dosis-dumping) (Hendeles y col., 1985).

B) CAUSAS FARMACOCINETICAS

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de una sustancia en los diferentes compartimentos orgánicos. Numerosos factores farmacocinéticos pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos, lo que explica las variables respuestas entre los individuos frente a una misma dosis de un medicamento.

Algunos de estos factores son fisiológicos, como por ejemplo la edad, interacciones con otros medicamentos o diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización, mientras que otros, son factores patológicos que alteran por sí mismos los mecanismos de absorción, distribución y eliminación de los fármacos (enfermedad renal, enfermedad hepática, etc.)

1) Absorción:

La mayor parte de los medicamentos administrados por vía oral, son absorbidos a lo largo de la enorme superficie de mucosa intestinal por difusión a través de la membrana del enterocito. Drogas liposolubles atraviesan más fácilmente esta membrana y por lo tanto son mejor absorbidas. Dentro de las diferentes formas electrolíticas, sólo aquellas no ionizadas, capaces de ser fácilmente disueltas en medio lipídico, van a ser absorbidas. Sustancias no liposolubles van a presentar una absorción incompleta, y muy variable entre los individuos.

La cantidad total de una sustancia que alcanza la circulación general (**Biodisponibilidad**) depende de la dosis administrada. En el caso de medicamentos administrados por vía oral, existen además otros factores que pueden ser muy importantes, como la ingesta de otras sustancias que modifiquen de modo importante su absorción. Existen múltiples ejemplos de este hecho: la administración de carbón activado, y caolín en el tratamiento de la intoxicación por salicilatos, acetaminofén, o nortriptilina (Levy, Tsuchiya, 1971); la colestiramina, (resina de intercambio iónico), administrada en el tratamiento de la intoxicación por anticoagulantes orales (Robinson y col, 1971); sales de aluminio y magnesio que impiden la absorción de tetraciclinas (Kunin, 1961) ó la administración de hierro por vía oral, y antiácidos que contengan aluminio y magnesio para impedir la absorción de penicilamina (Osman y col, 1983). Todas estas interacciones ocurren únicamente si se administran simultáneamente ó de 30 a 60 minutos después de la ingesta. Asimismo, cambios en el vaciamiento gástrico, pueden influir directamente en la cantidad total de fármaco absorbido.

Algunas drogas, como metil-digoxina, penicilinas y levodopa, son metabolizadas o inactivadas en el estómago, de tal forma que, si el vaciamiento gástrico está retardado, estas sustancias pueden ser relativamente inefectivas (Bianchine y col., 1971). Cambios en la motilidad intestinal también pueden tener importantes consecuencias en cuanto a la absorción de sustancias (Davis, 1989). Trastornos de la mucosa gastro-intestinal, aunque no muy bien estudiados, ciertamente podrían alterar el mecanismo de absorción de algunas sustancias; así por ejemplo la absorción de practolol y digoxina se encuentra disminuída en pacientes con enfermedad celíaca (Heizer y col., 1971). La biodisponibilidad de un medicamento puede verse disminuída debido a fenómeno de primer paso hepático, en ciertas sustancias para las que la capacidad metabólica o excretora del hígado es muy alta, por ej: clorpromazina, isoprenalina, nortriptilina, lidocaina, propranolol, etc. El alcance de este fenómeno de metabolismo de primer paso hepático, para determinadas sustancias varía de unos individuos

a otros, y para algunos fármacos -como paracetamol y propranolol- es dosis-dependiente (Rawlins y col., 1977).

2) Distribución:

La distribución de los medicamentos por todo el organismo depende del flujo regional sanguíneo, y de la facilidad de las sustancias para atravesar las diferentes membranas celulares, dependiendo de su liposolubilidad. Esto es estimado por el volumen de distribución, el cual relaciona la cantidad total de fármaco en el cuerpo y la concentración plasmática. La distribución de un fármaco puede estar restringida por la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas; así, compuestos ácidos se unen más a la albúmina, mientras que sustancias básicas lo hacen a las alfa-1- glucoproteínas. Determinadas situaciones patológicas cursan con hipoproteinemias que pueden dar lugar a desplazamientos del fármaco hacia la fracción libre y por lo tanto mayor posibilidad de fenómenos tóxicos. En definitiva, cualquier alteración en el complicado proceso de distribución de un fármaco puede predisponer a la aparición de reacciones adversas.

3) Eliminación:

Los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. El riñón es el órgano más importante para la eliminación de los fármacos, y sus metabolitos. La excreción renal de fármacos implica fundamentalmente tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva. Las sustancias excretadas por las heces son principalmente las que han sido administradas por vía oral o bien metabolitos excretados por la bilis y no reabsorbidos en el tracto gastrointestinal.

Cambios importantes en la eliminación de los fármacos son probablemente la causa más importante de reacción adversa tipo A. Una disminución de la eliminación de un medicamento conduce a una acumulación del mismo en el organismo, con desarrollo de toxicidad debido a un incremento de los niveles plasmáticos y tisulares del fármaco. El filtrado glomerular se encuentra disminuído en niños y ancianos, así como en situaciones de shock hipovolémico o enfermedad renal.

El hígado es el órgano responsable del metabolismo de muchas sustancias en el hombre. Un gran número de factores genéticos, ambientales y fisiológicos pueden afectar el metabolismo de un fármaco. El uso concomitante de sustancias que se consideran inductoras, o bien inhibidoras, del metabolismo de los fármacos, puede contribuir al desarrollo de

determinadas reacciones adversas tipo A. En la tabla II exponemos algunos ejemplos de sustancias con capacidad de inducir el metabolismo oxidativo hepático:

SUSTANCIAS INDUCTORAS DEL METABOLISMO OXIDATIVO HEPATICO	
ANTICONVULSIVANTES	Carbamacepina Fenobarbital Difenilhidantoína
ANALGESICOS	Fenilbutazona Antipirina Sulfinpirazona
ANTIBIOTICOS	Doxiciclina Griseofulvina Rifampicina
DIURETICOS	Espironolactona
HIPNOTICOS	Barbitúricos Diclorofenazona Glutetimida

Tabla II: Sustancias inductoras del metabolismo oxidativo hepático.

Otras sustancias son capaces, por el contrario, de inhibir el metabolismo oxidativo microsomal hepático, interacción potencialmente más peligrosa que el fenómeno de inducción.

En la tabla III se muestran las principales sustancias conocidas capaces de inhibir el metabolismo oxidativo de algunos fármacos en el hombre:

INHIBIDORES DEL METABOLISMO OXIDATIVO HEPATICO EN EL HOMBRE	
FARMACO	INHIBICION POR
Ciclosporina	Ketoconazol
Diazepan	Cimetidina
Nortriptilina	Fenotiazinas
Fenobarbital	Ac.Valproico
Difenilhidantoina	Cimetidina Dicumarol Disulfiram Isoniazida Sultiane
Propanolol	Cimetidina
Tolbutamida	Cloranfenicol Fenilbutazona
Warfarina	Cimetidina Cotrimoxazol Dextropropoxifeno
Teofilina	Eritromicina Ciprofloxacina

Tabla III: Sustancias inhibidoras del metabolismo oxidativo hepático en el hombre.

La acetilación es la ruta utilizada para el metabolismo de muchas sustancias, como sulfonamidas, dapsona, isoniazida, hidralazina, procainamida y sulfasalazina, mediante la cual son inactivadas. Esta vía metabólica se encuentra bajo control genético, mostrando un polimorfismo: la acetilación rápida se hereda con carácter autosómico dominante, mientras que la acetilación lenta se hereda con carácter autosómico recesivo. Los acetiladores lentos eliminan las sustancias metabolizadas por esta vía de forma más lenta, y por lo tanto son este grupo de población los más predispuestos a desarrollar reacciones adversas de tipo A. Algunas de las reacciones descritas como el lupus eritematoso sistémico por hidralazina,

neuropatía periférica por isoniazida, alteraciones hematológicas por Dapsona, y otros efectos tóxicos por procainamida (Woosley y col., 1978) y sulfasalazina, ocurren con mayor incidencia en acetiladores lentos.

Hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de distribución y eliminación de los fármacos, y dado que el hígado juega un papel central en el metabolismo de sustancias, la **enfermedad hepática** aguda o crónica puede alterar dicho metabolismo y por consiguiente dar lugar a la aparición de reacciones adversas; en general, es preciso un alto grado de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos fármacos que presentan una alta tasa de extracción hepática (Naranjo y col., 1978). Otros factores importantes a considerar son la existencia de cortocircuitos portosistémicos en algunos pacientes, la reducción del flujo hepático y la disminución de las proteínas plasmáticas; cualquiera de ellos puede alterar el proceso de distribución y metabolismo de ciertas sustancias.

Asimismo la **enfermedad renal**, puede dar lugar a la acumulación de metabolitos activos, originar reacciones adversas importantes de tipo A (Verbeeck y col., 1981) como por ejemplo, acebutolol (debido a su metabolito acetilado), allopurinol (oxipurinol), petidina (norpetidina), y propoxifeno (norpropoxifeno).

C) CAUSAS FARMACODINAMICAS:

La respuesta a los fármacos puede verse incrementada tanto en situaciones fisiológicas como en procesos patológicos. Los fármacos pueden actuar a nivel de la unidad celular (sitio de acción del fármaco) o sobre órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas. Muchos fármacos realizan sus efectos uniéndose a **receptores tisulares**, localizados en el citoplasma o en el núcleo celular. En algunos casos modificaciones en el número de receptores, y en otros, mecanismos muy variados y hasta la fecha no bien conocidos influyen directamente en la respuesta del organismo a los fármacos. Los receptores para ciertas sustancias varían de unos individuos a otros, siendo por lo tanto la respuesta a estos fármacos también diferente. Así mismo mecanismos homeostáticos influyen directamente en la respuesta del organismo a los fármacos. Un ejemplo puede ser la diferente respuesta a la administración intravenosa de atropina en función del balance entre el tono simpático y parasimpático cardíaco de cada individuo, el cual puede hallarse bajo control genético.

1.2.4. PATOGENIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS TIPO B

Este tipo de reacciones se caracterizan por carecer de relación con la dosis y con la intensidad de la respuesta, y por lo tanto, los diferentes procesos farmacocinéticos no tienen tanta importancia a la hora de explicar el mecanismo por el cual se producen estas reacciones. Desde el punto de vista patogénico se caracterizan por la existencia de algunas diferencias cualitativas con respecto al fármaco, al paciente o posiblemente a ambos. Las causas principales de su producción pueden ser:

A) CAUSAS FARMACÉUTICAS:

Fundamentalmente las causas farmacéuticas por las que una determinada sustancia puede dar lugar a una reacción de tipo B son tres:

I. Descomposición de componentes activos.

II. Efectos producidos por :

- A. Aditivos
- B. Estabilizadores
- C. Solubilizantes
- D. Colorantes
- E. Excipientes

III. Efectos producidos por compuestos no eliminados en los procesos de síntesis.

La administración de un fármaco descompuesto químicamente puede dar lugar con mayor facilidad a un fallo terapéutico que a una reacción adversa grave. No obstante, ciertas sustancias descompuestas pueden ser tóxicas y potencialmente letales.

Dos ejemplos de este tipo de reacciones fueron las muertes secundarias a la ingesta de productos de descomposición del paraldehído (debido a su permanencia en almacén durante 6 meses) y el síndrome de Fanconi-*like* por la ingesta de tetraciclinas caducadas.

Determinados aditivos en las presentaciones farmacéuticas no son productos inertes, por ejemplo el propileno glicol, utilizado como disolvente para una gran variedad de fármacos en su forma de presentación inyectable, puede contribuir a la hipotensión que aparece en ocasiones tras la administración intravenosa de Fenitoína.

En 1989, la *Food and Drug Administration* retiene la comercialización de soluciones que contenían L-triptófano, ante la posible relación entre esta sustancia y un síndrome caracterizado por eosinofilia (2.000-3.000 células por mm³) y mialgia (Flannery y col., 1990; Travis y col., 1990), asociadas a artralgias, fiebre, tos, rash, alteraciones pulmonares de tipo intersticial, arritmias, polineuropatía y trastornos en la piel de tipo esclerodermiforme (Diggle, 1990). Estudios posteriores han demostrado la relación de este síndrome con un contaminante identificado en estas preparaciones de triptófano. Otro ejemplo ilustrativo de este tipo de reacciones son casos descritos en la literatura (17 casos de 1986 a 1987), de broncoconstricción paradójica tras la administración de aerosoles broncodilatadores, en forma de nebulizadores, debida a la presencia de ciertos conservantes o estabilizantes (benzalconio, ácido edético, sulfitos y metasulfitos) capaces de producir broncoconstricción.

B) CAUSAS FARMACOCINETICAS:

Teóricamente anomalías en la absorción, distribución o eliminación podrían ser causa de reacciones adversas tipo B. Sin embargo, al ser las reacciones tipo B, independientes de la dosis y de la intensidad de la respuesta del organismo al fármaco, la importancia de la farmacocinética en este tipo de reacciones es muy escasa. No han sido descritas reacciones adversas de tipo B atribuidas a alteraciones en los procesos normales farmacocinéticos.

C) CAUSAS FARMACODINAMICAS:

Muchos factores influyen en la respuesta final del organismo a una dosis en particular de un fármaco: edad, sexo, peso corporal, vía y tiempo de administración. En general, cambios en uno o más de estos factores pueden, en definitiva producir diferencias cuantitativas pero no cualitativas, en la respuesta a los fármacos. Por el contrario la presencia de enfermedad física o mental (o ambas), pueden producir diferencias no solo cualitativas sino también cuantitativas. Diferencias cualitativas en las respuestas a las drogas pueden ser debidas a causas genéticas o bien inmunológicas. El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco.

1) Genéticas:

En el contexto de las reacciones adversas el término de idiosincrasia específica del paciente, ha sido ampliamente utilizado para explicar el mecanismo patogénico de ciertas

reacciones adversas de tipo B. Existen varios ejemplos describiendo brevemente alguno de ellos a continuación:

a) Deficiencia Eritrocitaria de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G-6-PD): la carencia o disminución de esta enzima en los hematíes impide la producción de NADPH, favoreciéndose la acumulación de glutatión oxidada. Si en esta situación el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes (tabla IV) el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido y aparece un cuadro de hemólisis. Esta deficiencia está ligada al cromosoma X y varía según la raza (frecuente en judíos sefarditas 50%, raza negra 20%).

FARMACOS CON EFECTO INTENSO	OTROS FARMACOS RELACIONADOS
Fenacetina	Analgésicos: Salicilatos
Nitrofurantoina	Antimaláricos: Cloroquina
Primaquina	Otras sustancias:
Probenecid	Cloranfenicol
Sulfamidas	Sulfonas
	Quinidina
	Dimercaprol
	Vitamina K

Tabla IV: Fármacos capaces de producir hemólisis en pacientes con déficit de Glucosa -6-Fosfato deshidrogenasa.

b) Metahemoglobinemia hereditaria: el déficit de metahemoglobín-reductasa impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. La administración a estos pacientes de fármacos oxidantes y de otras sustancias, como los nitritos y nitratos, con capacidad de transformar la hemoglobina en metahemoglobina, origina la acumulación de metahemoglobina, y por consiguiente hipoxia tisular. Este trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo.

c) Porfiria y fármacos: en algunos pacientes ciertos fármacos con capacidad inductora como los barbitúricos, algunos antiepilépticos, sulfonamidas, griseofulvina, estrógenos (incluyendo contraceptivos orales), anestésicos generales, etanol, cloroquina, clorpropamida y tolbutamida; pueden desencadenar ataques de porfiria aguda. La porfiria es una enfermedad hereditaria,

donde aparece un aumento de la actividad de la enzima delta-ALA-sintetasa, enzima imprescindible para la síntesis del ácido delta aminolevulínico. La administración de fármacos inductores enzimáticos, pueden provocar un aumento en la síntesis del citocromo P-450 a partir del HEM, lo que significaría una menor inhibición sobre la síntesis de delta-ALA-sintetasa y como consecuencia un aumento de los productos derivados del HEM (porfirinas).

d) Hipertermia maligna: recientemente ha sido demostrada, una base genética en la producción de este cuadro. Tras la administración de ciertos anestésicos volátiles (halotano, metoxiflurano), aparece un cuadro de fiebre alta, hiperventilación, acidosis, hiperpotasemia y signos de hiperactividad simpática -como taquicardia, vasoconstricción, hipertensión arterial- y aumento de la glucemia. -Se han implicado en la producción de este síndrome a varios anestésicos; quizás el óxido nítrico, además de los ya mencionados, tenga un cierto papel en la producción del mismo. Además este cuadro está relacionado con una susceptibilidad hereditaria de carácter autosómico dominante al igual que la hipertermia maligna por succinil colina.

e) Pseudocolinesterasa atípica: la succinil colina es hidrolizada por la pseudocolinesterasa, esta hidrólisis suele ser rápida, y su acción paralizante no dura más de 3-4 minutos. Ciertos pacientes presentan una pseudocolinesterasa con muy baja afinidad por la succinil colina, de tal forma que ésta no se hidroliza, dando lugar a un efecto prolongado de su acción, produciéndose una parálisis muscular prolongada incluso con peligro de apnea, que suele durar varias horas. Esta alteración se hereda con carácter autosómico recesivo y su incidencia es de alrededor de 1:2500 individuos. En otras alteraciones el carácter transmisible es más difícil de demostrar, sin embargo es posible que intervengan, factores genéticos que originen reacciones agudas, o crónicas más o menos imprevisibles. Dada la enorme importancia de la influencia genética en las diversas rutas metabólicas, podemos deducir fácilmente que ciertas reacciones adversas a determinados fármacos pueden tener una base genética.

2) Inmunológicas:

Un grupo importante de respuestas anormales a los fármacos son primariamente de causa inmunológica, y pueden deberse a cualquiera de los mecanismos propios de las reacciones inmunes. Se incluyen dentro de este apartado las reacciones de hipersensibilidad, que ocasionan alergia a los medicamentos.

a) **Características generales** de estas reacciones:

- No guardan relación con el propio efecto farmacológico
- Existe un período de latencia entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la reacción.
- No existe relación con la dosis administrada (pequeñas dosis son capaces de producir graves reacciones).
- Desaparece al suspender el fármaco, y reaparece la reacción después de la readministración de una pequeña dosis.
- Presenta sintomatología característica de reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias, enfermedad del tejido conectivo (síndrome lúpico), etc.
- Normalmente aparecen en una minoría de pacientes que son expuestos al fármaco.
- Una desensibilización puede ser posible.

Generalmente este tipo de reacciones no cumplen todas las características (por ej. en ocasiones persisten los síntomas de la reacción, en otros casos la hiposensibilización no es posible).

b) **Factores que afectan** al desarrollo de las reacciones de tipo alérgico:

- Dependientes del fármaco
- Dependientes del paciente
- Factores que dependen de la patología específica para la que ha sido administrado el fármaco.

Ciertas sustancias son macromoléculas, las cuales se pueden comportar como antígenos por sí mismas, por ej: péptidos, proteínas, dextranos. En otras ocasiones, moléculas más pequeñas sólo adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo. En cuanto a los pacientes, algunos individuos tienen mayor predisposición a presentar este tipo de reacciones alérgicas, principalmente en relación con factores genéticos, los cuales influyen directamente en la aparición de respuestas anormales de tipo inmunológico, ante la exposición de determinadas sustancias. Unas veces existe alergia a sustancias en general de estructura molecular parecida (alergia cruzada), y otras presentan alergias a múltiples fármacos de estructura muy diferente. En el desarrollo de este tipo de reacciones pueden influir, incluso, factores medioambientales, como por ejemplo en la alergia a clorpromazina o

diuréticos tiazídicos, donde la previa exposición al sol, es necesaria para la aparición de síntomas cutáneos.

c) **Tipos** (Clasificación de Gell y Coombs, 1968):

1) Reacciones **Tipo I** de **carácter anafiláctico** o de hipersensibilidad inmediata: el fármaco se une a los anticuerpos IgE de la superficie de los mastocitos o leucocitos basófilos, dando lugar a la liberación de mediadores químicos endógenos: histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRSA), prostaglandinas, leucotrienos, etc.

Clínicamente estas reacciones cursan con urticaria, rinitis, episodios de broncoespasmo, angioedema, y choque anafiláctico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunas sustancias, como los contrastes iodados, pueden producir reacciones similares a las descritas, denominadas de tipo "anafilactoide", debido a la capacidad que tienen ciertos fármacos para producir directamente la liberación de mediadores endógenos. Estas reacciones se consideran de tipo A, a diferencia de las inmunológicas que son de tipo B.

2) Reacciones **Tipo II**, de **carácter citotóxico**: los anticuerpos circulantes, IgG, IgA o IgM reaccionan con el hapteno (antígenos incompletos) farmacológico, el cual se encuentra unido a la membrana de una célula, generalmente un hematíe, un leucocito, eritrocito, o plaqueta. Se produce la activación del Sistema Complemento y se produce la lisis celular. Clínicamente se producirá hemólisis, trombopenia y agranulocitosis.

3) Reacciones **Tipo III por Inmunocomplejos**: el anticuerpo IgG se une al hapteno farmacológico circulante, formándose complejos Antígeno-Anticuerpo, que se depositan sobre las membranas basales del riñón y del endotelio vascular, activándose el complemento y produciendo una lesión del endotelio capilar.

La manifestación clínica más característica es la enfermedad del suero, que se manifiesta fundamentalmente por fiebre, urticaria, glomerulonefritis, erupción maculopapular, y neuritis.

4) Reacciones **Tipo IV** o de **Hipersensibilidad retardada**: el hapteno farmacológico produce una sensibilización de los linfocitos. Cuando el linfocito se une al antígeno se produce una reacción inflamatoria tisular, liberación de linfocinas, interferones etc. Dentro de este tipo de reacciones se incluye la dermatitis de contacto.

I.3. CAUSALIDAD

Hasta principios del siglo XX la sífilis era la principal, enfermedad causante de síntomas que podían ser confundidos con otras enfermedades sistémicas, posteriormente lo fue la Tuberculosis. Ambas enfermedades, han sido dominadas gracias a los avances de la quimioterapia, y son los **medicamentos** los que en la actualidad encabezan la lista de "simuladores" de enfermedades. (*Committee on Safety of Medicines Británico, 1985*). No es raro que un medicamento administrado para mejorar una enfermedad tenga un efecto paradójico, es decir de signo opuesto al esperado y buscado, o bien, que dé lugar al empeoramiento de una enfermedad concomitante.

Las reacciones adversas por fármacos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, que puede ser indiferenciable de los síntomas propios de la enfermedad. En general, se considera la posibilidad de reacción adversa cuando ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco, cuando existen manifestaciones de hipersensibilidad (reacción de anafilaxia) o bien, si se afectan varios aparatos o sistemas (cuadros dermatológicos y hematológicos concomitantes). Esta forma de presentación inespecífica de las reacciones adversas hace muy difícil su diagnóstico. Además, existen otros factores que complican este diagnóstico como son:

- a) El médico prescriptor tiene poca tendencia a admitir que el fármaco administrado para obtener una mejoría clínica haya podido producir un efecto contrario.
- b) La gravedad de la reacción, en muchas ocasiones, no guarda una relación con la dosis administrada
- c) A veces la reacción aparece tras mucho tiempo de tratamiento con el fármaco.
- d) Es frecuente la existencia de un "período de latencia", entre la exposición al fármaco, la retirada del mismo y la aparición de los síntomas de la reacción.
- e) Las sustancias ingeridas en algunas ocasiones pueden ser varias: combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos en un mismo medicamento.

Todos estos factores y otros, -más o menos importantes-, son los responsables de la enorme complejidad existente, a la hora de reconocer una reacción adversa, pero quizás el aspecto más relevante es el análisis de los casos aislados de reacciones adversas y el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco tomado (o uno de los fármacos tomados) y la aparición de la reacción adversa.

A partir de los años 70 han sido publicados numerosos métodos que, de una forma estructurada ayudan a los diferentes profesionales que se encuentran dedicados a esta difícil tarea.

I.3.1. METODOS DE IMPUTABILIDAD

Se han descrito una veintena de métodos válidos, diseñados por diferentes autores, para establecer la relación de causalidad entre la aparición de una reacción adversa y el fármaco administrado. Algunos autores pertenecen a áreas distintas, siendo unos Clínicos y Farmacólogos Clínicos, otros integrantes de las Administraciones Sanitarias, o bien pertenecientes a la Industria Farmacéutica. Los diferentes objetivos de cada uno de estos investigadores, junto con la diferencia importante en cuanto a la calidad y cantidad de la información disponible, hace que estos métodos sean muy diferentes entre sí. En total se han publicado 23 métodos por tres grupos de médicos: (Stephens, 1987)

- 1) Clínicos
- 2) Autoridades sanitarias
- 3) Médicos de la industria farmacéutica

I.3.3.1. Métodos clínicos.

Estos métodos generalmente requieren un diagnóstico preciso de la reacción adversa, y se tiene acceso directo a la historia clínica del paciente por lo que utilizan estructuras ciertamente complejas.

La mayoría de los métodos emplea un algoritmo o "introspección global". Puede definirse un algoritmo como un método formalizado para procesar la información sobre un efecto adverso, de manera escalonada, con el fin de identificarlo como una reacción adversa, y evaluar la posibilidad de que exista una relación verdadera entre el fármaco y el efecto adverso.

a) Método de Irey (1976, 1984)

Determina los factores que se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la causalidad de una sospecha de reacción adversa. En primer lugar, se establece una relación temporal entre la aparición de la reacción y la exposición al fármaco. Si existe esta relación temporal, y por lo tanto el "período de latencia es razonable", se considera al fármaco como "elegible" y se valoran seis factores:

1. Exclusión:
 - a) Sobre una base temporal: ¿hay causas alternativas que justifiquen la sintomatología?, ¿Se han suspendido otros medicamentos en ese período de tiempo?.
 - b) Sobre bases previas: ¿hay otros fármacos que esté recibiendo el paciente que según la experiencia, producen el efecto con mayor frecuencia?.
2. Mejoría tras la suspensión.
3. Recaída tras la readministración del fármaco.
4. Singularidad del fármaco: el paciente ha sido expuesto únicamente a ese fármaco, o bien la reacción adversa es de tipo patognomónico.
5. El patrón clínico y anatomo-patológico es compatible con los efectos conocidos del fármaco.
6. Determinación del nivel sérico.

Este método valora estos seis factores, y se determinan cinco grados de causalidad:

Cierta: el fármaco es "elegible", el factor cuatro está presente y el factor cinco no encuentra causas alternativas.

Probable: el fármaco debe ser "elegible", el factor cinco está presente y al menos uno de los demás factores es positivo.

Posible: el fármaco debe ser "elegible", se cumple el factor cinco, pero existen otras causas que pueden justificar la patología, (bien medicamentos u otras enfermedades); además el cuadro no está descrito en la literatura como producido por esa sustancia.

Coincidental: el fármaco no es elegible o si lo es, el factor cinco encuentra causas alternativas y no se cumple ningún otro factor.

Negativa: los estudios clínicos y anatómo-patológicos excluyen la causalidad.

Este método da una gran importancia a los datos anatomo-patológicos, quizás debido a los orígenes de su propio autor, y sin embargo ciertas definiciones podrían considerarse algo superficiales.

b) Método de Karch y Lasagna (1977)

Método estructurado que consiste en tres tablas; en la primera tabla figuran: envenenamiento accidental, intento de suicidio, incumplimiento y reacción adversa. Si en esta tabla se obtiene como resultado sospecha de reacción adversa (después de cumplir una serie

de factores) se pasa a una segunda tabla, donde se realizan las siguientes preguntas con respecto a la reacción adversa:

1. ¿Fue el intervalo de aparición adecuado entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción?.
2. ¿El acontecimiento es un efecto adverso conocido del fármaco?.
3. ¿Puede ser explicado el acontecimiento por otro fármaco administrado o por el cuadro clínico del paciente?
4. ¿Se ha suspendido la medicación?
5. ¿Mejó el paciente después de la suspensión del fármaco?.
6. ¿Ha habido reexposición?
7. ¿Reapareció la reacción con la reexposición?

Los grados de causalidad que se valoran con este método son los siguientes:

Definitiva: la respuesta a todas las preguntas es afirmativa, a excepción de la tercera, que es negativa.

Probable: se incluyen dentro de este grupo cuando las respuestas a la primera, segunda y tercera pregunta son afirmativas, siendo la séptima indefinida, o bien la primera y la segunda afirmativas con tercera y cuarta preguntas negativas, siendo el resto indefinidas. También se consideran probables si las respuestas a la primera, segunda, cuarta y quinta preguntas son afirmativas, tercera y sexta negativas y el resto indefinidas.

Posible: cuando las respuestas a las preguntas primera, segunda y tercera son afirmativas, con séptima negativas y el resto indefinidas; o bien si las preguntas primera, segunda, cuarta, quinta y sexta son afirmativas, la séptima negativa y el resto indefinidas.

Condicional: primera pregunta afirmativa, segunda y tercera negativas, y el resto indefinidas.

Sin relación: primera pregunta negativa, o primera y tercera afirmativas con segunda negativa, o bien primera, segunda, y cuarta afirmativas, con tercera y quinta negativas. Otra serie de combinaciones que no se incluyen en las anteriores, llevan a una tercera tabla para su decisión, donde se valoran otros factores como la calidad de la prescripción, el cumplimiento etc. Este método tiene el inconveniente de que el contestar de forma negativa la segunda pregunta ¿es el acontecimiento un efecto adverso conocido?, impide clasificar al fármaco en una categoría más alta de condicional.

c) Método de Danguoumau y col. (1978)

Este método distingue dos tipos de causalidad: una intrínseca y otra extrínseca. Esta última evalúa las referencias bibliográficas sobre la reacción adversa. La causalidad intrínseca evalúa siete criterios mediante dos tablas, una cronológica, y otra clínica.

La tabla cronológica valora los siguientes aspectos, dando una puntuación de C_0 a C_2 :

1. Inicio de la reacción adversa, distinguiendo:

C_0 . Incompatible

C_1 . Compatible

C_2 . Muy sugerente

2. Suspensión del fármaco, distinguiendo:

C_0 . No sugerente

C_1 . No concluyente

C_2 . Sugerente

3. Readministración, distinguiendo:

C_0 . No recurrencia

C_1 . No realizada

C_2 . Recurrencia

La tabla clínica combina otras explicaciones para el acontecimiento (presentes o ausentes) con los resultados de laboratorio (positivos, negativos o no disponibles), dándose una puntuación de S_1 a S_3 .

Con los resultados de la tabla cronológica y la clínica, se conforma la causalidad intrínseca en 5 grados: **muy probable, probable, posible, dudosa, y excluída.**

d) Método de Blanc y col .(1979)

Estos autores valoran fundamentalmente tres factores: secuencia temporal, tipo de respuesta y la existencia de patología subyacente capaz de producir la reacción.

1) Secuencia temporal clasificándola en cuatro niveles:

C_1 . Satisfactoria: la reacción apareció tras la administración del fármaco, y desapareció tras la suspensión.

C_{1a} . Satisfactoria con reexposición positiva.

C_2 . Bastante buena

C_3 . Mala: la reacción apareció antes de la administración del fármaco.

2) Patrón de respuesta:

- S₁. Respuesta bien conocida
- S_{1a}. Respuesta bien conocida, pero con niveles séricos tóxicos.
- S₂. Se han descrito algunos casos como el ocurrido.
- S₃. No existe ningún caso como el descrito.

3) Enfermedad subyacente:

- M₁. La manifestación no puede ser debida a las enfermedades del paciente.
- M₂. La manifestación de la reacción podría ser debida a la enfermedad del paciente pero la evolución de la reacción indica que es más posible que sea una verdadera reacción adversa.
- M₃. La manifestación podría ser debida al fármaco, pero la evolución va en su contra.

Combinando estos tres factores, se definen cinco niveles de causalidad:

Cierta: C_{1a}, S₁, M₁; C_{1a}, S₂, M₁; C₁, S_{1a}, M₁.

Probable: C₁, S₁, M₁; C₁, S₁, M₂; C₁, S₂, M₂; C₂, S₁, M₁

Posible: C₁, S₁, M₃; C₁, S₂, M₂; C₂, S₁, M₂; C₂, S₂, M₁; C₂, S₂, M₂.

Coincidente: C₁, S₃, M₁.

Dudosa: todas la demás combinaciones.

e) Método de Kramer y col. (1979).

Consiste en un árbol lógico de 57 preguntas, y en función de la contestación se pasa de una rama a otra. Las preguntas se puntúan como -1, 0, +1. Consta de seis ejes cada uno de los cuales evalúa:

- 1) Experiencia previa con el fármaco.
- 2) Alternativas etiológicas.
- 3) Cronología de la reacción.
- 4) Sobredosificación o niveles tóxicos.
- 5) Suspensión:
 - Dificultad de valoración
 - No realizada
 - Mejoría
- 6) Readministración.

La puntuación final de la encuesta, varia entre +7 y -7, considerándose cuatro grados de causalidad:

Definitiva: +6, +7

Probable: +4, +5

Posible: +3, +2, +1, 0

Dudosa: puntuación menor de 0.

F) Método de Naranjo y col. (1981)

Estos autores diseñaron un método más sencillo, donde la causalidad de una reacción adversa es evaluada mediante diez preguntas, y en función de su respuesta (sí, no o desconocido) se puntúa entre +2 y -1 (Anexo I). Las preguntas que se realizan son las siguientes:

- 1) ¿Existen informes previos concluyentes sobre la reacción?
- 2) ¿Apareció la reacción antes de la administración del medicamento?
- 3) ¿Mejóro la reacción con la suspensión?
- 4) ¿Reapareció la reacción tras la readministración?
- 5) ¿Hay causas alternativas que por sí mismas justifiquen la reacción?
- 6) ¿Reapareció la reacción cuando se administró placebo?
- 7) ¿Se detectaron concentraciones séricas en cifras tóxicas?
- 8) ¿Fue la reacción más severa cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando se disminuyó?
- 9) ¿Tuvo anteriormente el paciente alguna reacción similar?
- 10) ¿Se confirmó la reacción con alguna evidencia objetiva?

Una vez respondidas estas preguntas se obtiene una puntuación final, distinguiendose las siguientes categorías:

Cierta: ≥ 9 puntos

Probable: entre 5-8 puntos

Posible: entre 1-4 puntos

Dudosa: <1 punto

Los dos últimos métodos descritos presentan una alta concordancia entre el juicio de expertos en RAM y no expertos -del 79% al 84% para el método de Naranjo.- Asimismo, la variabilidad interindividual mejoró sensiblemente cuando se comparó con los métodos normalizados. Es un método rápido, eficaz y sencillo; sin embargo, no lo es tanto en circunstancias donde se evalúa una gran cantidad de información acerca de la reacción.

G) Método de Spector (1986)

Se realizan 19 preguntas, agrupadas en cuatro apartados, donde se evalúa: bibliografía, datos de la historia referentes al fármaco, datos referentes a la evolución de la reacción e historia previa de la reacción. En las primeras cuatro preguntas, según la contestación, se excluye o no la posibilidad de reacción adversa. El resto de las preguntas se puntúan entre -7 y -4, diferenciándose cinco grados de causalidad:

Definitiva: mayor de 22.

Probable: entre 16 y 21.

Posible: entre 10 y 15.

Improbable: entre 0 y 9

No relacionada: menor de 0.

F) Método de la Valoración equilibrada.

Método descrito por Largier y col. (1983), que intenta, a diferencia de los anteriores dar la causalidad en forma de probabilidad. Se evalúan nueve criterios, agrupados en tres bloques:

1) Cronología:

- Preadministración
- Administración
- Suspensión
- Readministración

2) Signos y síntomas:

- Clínica
- Laboratorio

3) Riesgo relativo:

- Relacionado con la dosis y la duración de la exposición al fármaco.
- Relacionado con factores predisponentes.
- Relacionados con interacciones farmacológicas.

Las puntuaciones se obtienen de asignar a cada uno de estos factores un valor entre 0 y 1, siendo 1 favorable a reacción adversa y 0 explicable por otras causas. Estas puntuaciones se someten a una escala analógica que determina la probabilidad de la reacción adversa.

I.3.1.2. Métodos de las administraciones sanitarias

Las Administraciones Sanitarias de algunos países han adoptado los métodos de evaluación de la causalidad realizados por algunos clínicos. Otras, sin embargo, han elaborado sus propios métodos, como es el caso de U.S.A., Gran Bretaña, Suecia y Australia.

a) Método de la F.D.A. (*Food and Drug Administration*) norteamericana:

Utilizan un árbol de decisión donde no se valora la bibliografía sobre la reacción. Consta de las siguientes preguntas:

- 1) ¿Existe una secuencia temporal adecuada?
- 2) ¿Mejóro al suspender el medicamento?
- 3) ¿Reapareció la reacción con la readministración?
- 4) ¿Puede ser explicada la reacción adversa por el cuadro clínico del paciente?

b) Método del C.S.M. (*Committee on Safety of Medicines*) británico:

Se realizan diez preguntas, donde se valora (Stephens, 1987):

- 1) ¿Relación secuencial temporal adecuada?
- 2) ¿Se realizó readministración?
- 3) ¿Reapareció tras la readministración?
- 4) ¿Fue la clínica compatible con un patrón de RAM conocida?
- 5) ¿Existe otro fármaco capaz de explicar razonablemente los síntomas?.
- 6) ¿Podría la enfermedad tratada producir los síntomas?
- 7) ¿Se suspendió el fármaco sospechoso?
- 8) ¿Continuó la reacción?
- 9) ¿Podría continuar la reacción incluso tras la suspensión?
- 10) ¿Podría la reacción desaparecer a pesar de continuar con la medicación?.

Contestando a estas diez preguntas se definen 4 grados de causalidad: **definitiva, probable, posible e improbable.**

Las Autoridades Sanitarias exigen una serie de requisitos, pues el número de informes recibidos es muy alto, y cualquier método que se vaya a utilizar deberá ser rápido y de fácil aplicación. Los diferentes países han respondido de diversas maneras a este reto. Las autoridades de Estados Unidos y del Reino Unido han renunciado a utilizar sus propios métodos, y ya no utilizan ningún método diagnóstico en concreto, mientras que Francia y España siguen un método específico.

I.3.1.3. Métodos de la industria farmacéutica

Algunos laboratorios farmacéuticos han mostrado un gran interés por el desarrollo de métodos de evaluación normalizada de RAM. Así por ejemplo Ciba - Geigy en 1982 patrocinó una reunión internacional donde se publicaron algunos métodos (Venulet, 1982), que hoy día se encuentran a la cabeza de la investigación, y que han originado la aparición de métodos más novedosos.

a) **Método de Ciba-Geigy:**

Consiste en 27 preguntas estructuradas en tres grupos, que evalúan (Venulet, 1984; Venulet y col., 1980; Bastin y col., 1980):

- Historia de RAM actual.
- Historia de RAM anteriores.
- Experiencia del monitor.

Las preguntas se puntúan de -2 a +6 y la suma podrá determinar cinco posibles grados de causalidad:

Definitiva: más de 80

Probable: entre 40 y 75

Posible: entre 5 y 35.

Improbable: entre -25 y 0.

No relacionada: menor de -30.

b) **Método de Sandoz:**

Utiliza el método de Karch y Lasagna ligeramente modificado.

c) **Método de Glaxo:**

Utiliza un complicado sistema de numerosas preguntas, donde se obtiene una puntuación de 0 a 10, sobre los siguientes aspectos: evidencia histórica, tiempo de inicio, tipo de reacción A ó B, evolución tras la suspensión, readministración, causas alternativas, datos complementarios etc. Dependiendo de la puntuación se obtienen cuatro grados de causalidad:

Casi cierta: mayor de 40

Probable: entre 37 y 40.

Posible: entre 30 y 36.

Improbable: menor de 30.

d) Método de valoración Bayesiana de causalidad. (*Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrumens -BARDI-*)

Este método intenta establecer una probabilidad de que una reacción adversa esté relacionada con un fármaco, evaluando toda la información existente sobre:

- Riesgo de aparición de la reacción en la población general.
- Riesgos ajustados a las características del caso (antecedentes del paciente, secuencia temporal, etc.)

Según el teorema de Bayes, se deben sopesar las posibilidades de que un fármaco haya causado la reacción, frente a la posibilidad de una causa alternativa para este tipo de efecto adverso antes de que se presente el evento que se está analizando, a esto se le denomina "posibilidades anteriores". Las "posibilidades anteriores" se multiplican por el "índice de probabilidades", que es un equilibrio entre los factores que hayan influido sobre el efecto adverso, antes de la presentación del evento y la posibilidad de una causa alternativa, es decir una enfermedad. Este es un proceso muy largo y que requiere en ocasiones búsquedas bibliográficas de estudios y encuestas anteriores. Generalmente se aplica este método para los casos en los que existe controversia, o bien que son de una importancia relevante.

Es uno de los métodos más adecuado, pero difícil de utilizar por la necesidad de conocer todos los riesgos posibles relacionados con la reacción adversa que se desea evaluar.

La Industria Farmacéutica necesita un método de diagnóstico de reacciones adversas, por lo tanto, que cumpla las siguientes características:

- 1) Que sea sensible y específico.
- 2) Capaz de utilizar absolutamente toda la información disponible.
- 3) Se deben sopesar las posibilidades de que el fármaco sea o no la causa frente a cada factor. La mayoría de los algoritmos no lo hacen, pero utilizan causas alternativas, como factores adicionales. Hay dos métodos, uno que utiliza el equivalente de una escala análoga para cada factor, y en los extremos opuestos se sitúa: causada por el fármaco y no causada por el fármaco, y otro, el método Bayesiano descrito anteriormente.

De una forma general podemos resumir en cinco grupos los principales métodos disponibles para la valoración de causalidad:

- 1) Métodos de Introspección global.

- 2) Guías informales
- 3) Algoritmos estructurados y árboles de decisión de bondad diversa.
- 4) Métodos Bayesianos de Probabilidad.
- 5) Sistemas Expertos de detección de reacciones adversas.

Una vez descritos los diversos métodos de imputabilidad es necesario unificar terminología a la hora de evaluar una relación de causalidad. De esta manera, se han propuesto las siguientes definiciones de las distintas categorías de causalidad por parte del Centro Colaborador con la OMS, en Uppsala (Suecia):

Segura: Acontecimiento clínico, incluídas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal plausible respecto a la administración del fármaco, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias químicas. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo farmacológica o fenomenológicamente, utilizando si es necesario el procedimiento de reexposición, el cual debe ser siempre positivo.

Probable : Acontecimiento clínico -incluídas anomalías en la pruebas de laboratorio-, con una secuencia temporal razonable a la administración del fármaco, que es poco probable que pueda atribuirse a la enfermedad intercurrente o a otros fármacos o sustancias químicas, y que después de ser retirado el fármaco, sigue una secuencia clínica razonable. No se requiere reexposición para completar esta definición.

Posible: Acontecimiento clínico -incluídas anomalías en las pruebas de laboratorio-, con una secuencia temporal de administración del fármaco razonable pero que también podría explicarse por la enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.

Improbable: Acontecimiento clínico -incluídas anomalías en las pruebas de laboratorio-, con una relación temporal respecto a la administación del fármaco que hace improbable la relación de causalidad, y en el que otros fármacos, sustancias químicas o enfermedad intercurrente proporcionan explicaciones plausibles.

Condicional/Inclasificado: acontecimiento clínico -incluidas las anomalías en las pruebas de laboratorio- comunicado como una reacción adversa del que, o bien se necesitan más datos para una apropiada validación, o estos datos se encuentran pendientes de ser examinados.

No valorable/Inclasificable: Una comunicación que sugiere un efecto adverso que no puede ser juzgado porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser completada o verificada.

Las reacciones adversas a los medicamentos son descubiertas la mayor parte de las veces tras una importante y detallada observación de los acontecimientos clínicos que presentan los pacientes expuestos a un determinado fármaco. La descripción clínica de la reacción tiene sus limitaciones para establecer relaciones de causalidad entre la exposición previa a un fármaco y la aparición de una reacción adversa. Se han desarrollado, como hemos visto, un gran número de métodos útiles para la evaluación de reacciones adversas, pero ninguno de ellos ha sido aceptado de forma unánime. Es más, los resultados de la aplicación de distintos métodos para la evaluación de una misma reacción, pueden ser contradictorios. Es necesario, por lo tanto, continuar avanzando en el desarrollo de nuevos métodos de imputabilidad para la evaluación de reacciones adversas con el objetivo principal de superar aquellos problemas de decisión clínica que puedan surgir a la hora de evaluar un determinado acontecimiento tras la exposición a un fármaco.

I.4. FARMACOVIGILANCIA

I.4.1. DESARROLLO DE LOS MEDICAMENTOS

La introducción en el mercado de cualquier medicamento nuevo va a estar precedida de largos años de desarrollo, por un camino lento y lleno de dificultades. El proceso real, desde que se sintetiza el fármaco, hasta que se establece que posee la acción farmacológica apropiada, y posteriormente se confirma que es seguro y eficaz en el hombre, puede durar más de diez años. Este proceso está sometido además a múltiples evaluaciones tanto por parte de las administraciones, como por parte de los laboratorios productores. Se distinguen dos períodos:

1) **Período preclínico:** en esta fase se realizan valoraciones encaminadas a obtener una información suficiente sobre la sustancia como para justificar su administración en el hombre.

En una primera fase, o etapa química, se aísla la sustancia y se realizan los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicidad (incluyendo carcinogénesis, mutagénesis y teratogenia) en las diferentes especies animales. Con los estudios de toxicidad aguda se valoran los efectos de la administración de dosis crecientes y únicas en los distintos órganos. De esta manera se delimita la frontera entre dosis efectiva y dosis tóxica. La toxicidad crónica se observa con distintas dosis y por períodos que oscilan según el futuro destino del fármaco. Los estudios de carcinogénesis incluyen al menos dos especies, y la administración se realiza a dosis siempre superiores a las que producen efectos farmacológicos y se prolonga durante toda la vida de los animales. La evaluación de la sustancia en el animal de experimentación es un método útil para describir los rasgos generales de la toxicidad del fármaco; sin embargo los animales resultan malos predictores para un buen número de síntomas que pueden aparecer como manifestación de reacción adversa, sobre todo en las reacciones adversas de tipo B.

2) Período clínico:

Cuando los estudios en animales han demostrado la eficacia del producto, y la falta relativa de toxicidad, se realiza la valoración en humanos. Se distinguen clásicamente cuatro fases en el desarrollo de un medicamento en la etapa clínica: tres anteriores a la comercialización, y una cuarta posterior a la comercialización.

A) Estudios precormercialización

-FASE I (SEGURIDAD)

La valoración se realiza sobre voluntarios sanos, jóvenes y viejos. Se trata de dar las primeras dosis en humanos, utilizándose dosis mucho más bajas que las consideradas activas. Su objetivo es conocer los parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, y conocer las dosis activas en humanos. Su duración suele ser de 18 a 30 meses.

Cuando se trata de evaluar sustancias antitumorales o para el tratamiento del SIDA, se realiza en personas enfermas.

Una vez finalizados estos estudios y conseguidos sus objetivos se pasa a una segunda fase, llamada de eficacia del fármaco. Las reacciones adversas de tipo B, más raras e imprevisibles, no suelen aparecer durante la fase I y tienden a detectarse únicamente tras la comercialización del fármaco. Las limitaciones de los datos de seguridad de los estudios de

fase I son numerosas, debido a que se estudian voluntarios sanos, que, por serlo, no ejercen ninguna de las influencias que ejercería una enfermedad.

-FASE II (EFICACIA)

Durante esta fase, el producto se ensaya en personas enfermas, buscando confirmar la eficacia que se pretende obtener. Se estudian las dosis más adecuadas y sus variaciones. En esta fase se han descrito dos partes, una primera inicial y otra tardía. Si durante la parte inicial se ha demostrado su eficacia, y la revisión de los estudios de toxicidad crónica en animales de experimentación lo aconseja, se continuará el ensayo con un mayor número de pacientes (fase II tardía). La duración aproximada de estos estudios es de 12-24 meses. En su metodología es necesaria utilizar técnicas de doble ciego, con el fin de evitar la aparición de sesgos importantes que harían perder validez científica a las investigaciones.

A continuación, el fármaco debe estudiarse frente a otras alternativas terapéuticas: es la fase III, de utilidad comparada o fase de ensayo clínico.

-FASE III (UTILIDAD COMPARADA)

El objetivo de esta fase es demostrar la eficacia, en muestras representativas, de las poblaciones en las que va a ser utilizado el producto. Se pretende conocer la eficacia, y en parte, la toxicidad del fármaco. Se realizan en un número de pacientes que rara vez superan los 3000 (desde 500 a 5000 pacientes), y que generalmente no presentan otras patologías, salvo la que se pretende curar con el nuevo fármaco. Se excluyen de estos ensayos niños, ancianos y mujeres embarazadas. Su principal limitación es la de dar el fármaco en unas condiciones que no son similares a las del uso real de los fármacos.

Esta fase es un requisito previo para comercialización del fármaco. Generalmente se considera que en los ensayos clínicos en esta fase de desarrollo se pueden identificar reacciones adversas de tipo A que afecten a 1 de cada 250 pacientes estudiados. Sin embargo, las reacciones de tipo B, no se pueden predecir desde un punto de vista farmacológico, ni están relacionadas con la dosis. Tienden a ser poco frecuentes y normalmente graves, y conllevan un componente de hipersensibilidad o mecanismo idiosincrásico.

En la tabla V se muestran la incidencia estimada, de algunos ejemplos de reacciones adversas tipo B:

FARMACO	REACCION ADVERSA	INCIDENCIA
Cloranfenicol	Anemia aplasica	1/6.000
Halotano	Ictericia	1/10.000
Anticonceptivos orales	Trombosis venosa profunda	1/10.000
	Infarto de miocardio	1/10.000

Tabla V: Incidencia estimada de algunos ejemplos de reacciones adversas tipo B.

B) ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACION

-FASE IV

Aunque todo el desarrollo preclínico y clínico hasta la comercialización de un fármaco tiene como principal objetivo la introducción en la terapéutica de un medicamento eficaz y seguro, existirán interrogantes que serán aclarados con su utilización en un número mayor de pacientes y durante períodos más prolongados.

Así, la eficacia comparada, otras acciones beneficiosas no detectadas, reacciones adversas de baja incidencia o que aparecen en pacientes expuestos durante mucho tiempo al fármaco o en grupos de pacientes con características especiales, constituyen algunos de los interrogantes a las que puede darse contestación en esta fase IV.

Tras la finalización de los estudios de fase III, difícilmente puede conocerse el perfil de ciertas reacciones adversas. Para poder registrar un pequeño número de episodios de reacciones adversas es necesario que un elevado número de pacientes tome el fármaco.

En la tabla VI, exponemos el número necesario de pacientes que deben recibir un nuevo fármaco, en un ensayo clínico, con dos grupos de tratamiento de igual tamaño, para tener un 95% de probabilidades de registrar un caso de reacción adversa. El número depende de la incidencia de la reacción adversa y de la incidencia del mismo evento clínico entre los pacientes no expuestos (Incidencia espontánea).

<u>Incidencia "espontánea"</u> <u>entre los no expuestos</u>	<u>Incidencia adicional de RAM entre los expuestos</u>		
	1 x 100	1 x 1.000	1 x 10.000
1 x 10	20.000	2.000.000	200.000.000
1 x 100	3.200	220.000	22.000.000
1 x 1.000	1.300	32.000	2.300.000

Tabla VI: Número de pacientes que deben recibir un nuevo fármaco en un ensayo clínico con dos grupos de tratamiento de igual tamaño para tener un 95% de probabilidades de registrar un caso de RAM

Los ensayos clínicos y otros estudios anteriores a la comercialización de un fármaco, se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual, y suelen cumplir las siguientes características:

- Participan pocos pacientes, generalmente decenas o más, raramente unos centenares.
- Se realizan en poblaciones seleccionadas, donde se excluyen a niños, ancianos, mujeres embarazadas, o pacientes con más de una enfermedad,
- Se llevan a cabo en estrictas condiciones de control médico, que no es siempre la que ocurre en la práctica clínica rutinaria.
- Los criterios diagnósticos suelen ser más estrictos que los aplicados en la práctica habitual.

Todas estas limitaciones impiden que reacciones adversas raras, que aparecen después de tratamientos prolongados, o mucho tiempo después de suspender el tratamiento (período de latencia largo, por ejemplo dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal de células claras), junto con aquellas que aparecen en subgrupos especiales de población, sean muy difíciles de identificar mediante la realización de estudios previos a la comercialización del fármaco.

Existen además otros dos aspectos: uno, relacionado con las reacciones adversas que pueden ocurrir debidas a las diferentes formulaciones galénicas de un mismo medicamento, y otro, el relacionado con la aparición aguda o crónica dependiente de la sobredosificación, voluntaria o involuntaria, que son imposibles de detectar en fases previas a la comercialización de un fármaco. Con el descubrimiento de fármacos nuevos, de mayor eficacia, es necesario

sopesar su eficacia terapéutica (beneficio), frente a la posibilidad de que causen efectos secundarios (riesgo). Después de la aprobación de un determinado fármaco para su comercialización, la relación beneficio/riesgo no es definitiva, y significa que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos adversos detectados son aceptables en relación al tipo de patología al que se destina el fármaco.

Estudios destinados a identificar este tipo de reacciones adversas, y a cuantificar este cociente de beneficio/riesgo derivado del consumo de medicamentos, son uno de los objetivos primordiales de la Farmacovigilancia.

1.4.2. DEFINICIÓN

Definimos la **FARMACOVIGILANCIA** como **"las actividades que tienden a la identificación y valoración de los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos, en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos** (Tognoni y Laporte 1985).

1.4.3. OBJETIVOS

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

- a) Identificar las reacciones adversas por medicamentos no descritas previamente.
- b) Cuantificar el riesgo de estas reacciones asociado al uso de determinados fármacos.
- c) Determinar posibles factores de riesgo que determinan su aparición.
- d) Informar a los profesionales, y tomar eventuales medidas administrativas.

Desde principios de los años 60 se han desarrollado diferentes métodos de seguimiento de las posibles reacciones adversas producidas por fármacos. Estos estudios deben realizarse en colaboración con otros países para optimizar su rendimiento. Sin embargo, las amplias diferencias entre la utilización y el consumo de medicamentos entre los diversos países, así como las discrepancias en cuanto a la incidencia y gravedad de una misma reacción adversa, hacen necesario establecer sistemas propios de farmacovigilancia para cada país.

Algunos autores han introducido como objetivo de la farmacovigilancia descubrir nuevas indicaciones y cuantificar la eficacia de los fármacos en condiciones de uso "normalizadas" (Edlavitch, 1983), objetivos que posiblemente cobren un mayor interés en un futuro desarrollo de la farmacovigilancia.

I.4.4. METODOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los métodos para establecer una relación de causalidad entre un fármaco y una reacción adversa pueden llegar a ser muy variados. Existen diferentes métodos con enfoques y metodologías distintos, unos con una perspectiva fundamentalmente epidemiológica, y otros que parten desde planteamientos clínicos.

Podemos clasificarlos de la siguiente manera:

I.4.4.1. Estudios descriptivos: Búsqueda de Hipótesis

A) Notificación espontánea:

1. Estructurada

- a) Sistemas de Notificación a organizaciones Sanitarias (Tarjeta Amarilla)
- b) Notificación al Laboratorio Farmacéutico.

2. No Estructurada

- a) Comunicación en la literatura médica en general (cartas a revistas médicas etc.)

B) Estudios de Cohortes sin grupo control:

- I. Comercialización registrada
- II. Comercialización monitorizada
- III. Comercialización consignada
- IV. Comercialización restringida
- V. Valoración retrospectiva de seguridad
- VI. Estudios postcomercialización de la Industria Farmacéutica

C) Estudios Ecológicos: Revisión de Registros Nacionales de Morbilidad y Mortalidad.

I.4.4.2. Estudios analíticos: Evaluación de Hipótesis

A) EXPERIMENTALES.

1. Ensayo Clínico controlado.

B) OBSERVACIONALES.

1. Caso-control

2. **Cohortes** con grupo control.

a) Orientados a **fármacos**.

- 1. Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción (PEM) en Reino Unido a escala nacional o localmente realizados en Escocia por la Universidad de Dundee (MEMO)
- 2. Estudios de postcomercialización de la Industria farmacéutica.

3. Seguimiento de fármacos por otras Instituciones Sanitarias.

b) Orientados a **poblaciones**:

1. Bases de datos informatizadas

- Record-Linkage (USA)

- Base de datos VAMP (Gran Bretaña)

- Kaiser permanente (California)

- Saskatchewan (Canada)

- Medicaid (COMPASS, Tennessee, New Jersey)

2. Monitorización Intensiva de pacientes hospitalizados (*Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, BCDSP) en Estados Unidos.

3. Monitorización de pacientes en Servicios de Urgencia.

4. Monitorización de pacientes en atención primaria.

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

A. NOTIFICACION ESPONTANEA

El Sistema de Notificación Espontánea de reacciones adversas, es el método de farmacovigilancia más utilizado. Consiste en la recogida y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de medicamentos.

Tras el llamado "desastre de la Talidomida", los gobiernos de algunos países establecieron diversos procedimientos para la recogida sistemática de información acerca de las reacciones adversas que podían producirse después de la administración de un medicamento. Entre 1961 y 1965 surgen los primeros sistemas de Notificación espontánea en Australia, Holanda, Italia, Nueva Zelanda, Reino Unido, Suecia, Estados Unidos y Alemania.

En 1968 la Organización Mundial de la Salud inició un proyecto piloto de recogida de Notificaciones sobre reacciones adversas en diez países. La evaluación de dicho proyecto llevó a la conclusión de la necesidad de establecer un sistema de monitorización permanente. En 1978 el gobierno sueco se ofreció como responsable de la coordinación y desarrollo de un Sistema Internacional de Notificación espontánea estableciendo su sede en Upsala. En la actualidad este sistema está implantado en 33 países y se han recogido alrededor de un millón de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos.

1. SISTEMAS ESTRUCTURADOS DE NOTIFICACION VOLUNTARIA

La **TARJETA AMARILLA** es el sistema de notificación estructurado más conocido. Consiste en un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco. Los datos que se refieren al paciente son: nombre, edad, número de historia clínica, sexo, y peso. Los datos referentes al fármaco son: dosis diaria, tiempo de exposición, vía de administración, nombre de la especialidad (ante la posible aparición de reacciones adversas a excipientes o a formas farmacéuticas), y motivo de la prescripción.

Asimismo se acompaña la descripción de la reacción adversa, incluyendo la fecha inicial y final del acontecimiento, más un apartado de observaciones donde el médico puede añadir cualquier dato que él considere de interés. Tanto la información del paciente como la del notificador es confidencial (Ver Anexo IV).

La organización de los programas nacionales de farmacovigilancia en los distintos países determinan también las fuentes de notificación: médicos de hospital y de atención primaria en Australia, Nueva Zelanda, los países Nórdicos, y el Reino Unido; sólo médicos de hospital en Japón, Rumania y Yugoslavia; a través de la Industria Farmacéutica, en Alemania, Italia y Estados Unidos. En algunos países el programa de notificación voluntaria incluye diplomados en enfermería, farmacéuticos, dentistas, etc.

Para valorar la gravedad y causalidad de una notificación se utilizan los algoritmos de causalidad. En el Sistema Español de Farmacovigilancia se aplica el algoritmo de Karch-Lasagna, ya descrito anteriormente.

Las características principales del Sistema de Notificación voluntaria pueden ser las siguientes:

Ventajas:

- Sencillez y bajo coste
- Origen de "alertas" a partir de las cuales pueden realizarse estudios más profundos
- Cubre a toda la población
- Es útil para detectar reacciones de baja incidencia
- No interfiere los hábitos de prescripción

Inconvenientes:

- No permite verificar hipótesis
- La tasa de notificación no es constante
- Infranotificación
- No informa sobre incidencias
- Sesgos de notificación: se notifica más sobre nuevos productos (notificación selectiva)
- Efectos "bola de nieve" (aumento de las notificaciones tras una primera)
- Difícil la detección de reacciones adversas a largo plazo

En España, el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas se inició a finales de 1982 por la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona. En 1985 se incorporaron al programa las comunidades autónomas de Cantabria y Navarra, dentro de un proyecto de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Actualmente participan doce centros regionales de Farmacovigilancia distribuidos por las distintas regiones de España. El Centro Coordinador Nacional a partir de 1992 se localiza en el Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda (Madrid). Cada centro se encarga de codificar las notificaciones recibidas e incorporarlas a la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), coordinado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

El Sistema de Notificación espontánea ha obtenido importantes resultados durante sus 28 años de funcionamiento a nivel Internacional. En España, este sistema ha detectado algunos problemas de reacciones que describimos en la tabla VII:

FARMACO	REACCION
Bendazac	Hepatotoxicidad
Biostar*	Quemaduras
Bismuto	Encefalopatía
Cefazolina + Cefazolina(Dibenclamina)	Lesión punto de aplicación
Cincofeno	Hepatotoxicidad
Cinepacida	Agranulocitosis
Cinarizina	Parkinson, temblor
Citolona	Disgeusia
Clebopride	Riesgo distonía aguda
Droxicam	Hepatotoxicidad
Flunarizina	Parkinsonismo, Depresión
Gangliósidos	S.Guillain-Barré
Glafenina	Hepatotoxicidad
Metasilicato de Aluminio	Poliuriria, disuria
Triazolam	R.psiquiátricas

Tabla VII: Reacciones detectadas en España con el Sistema de Notificación Espontánea.

Un sistema de Notificación Voluntaria puede, por lo tanto, considerarse como una recolección de comunicaciones, cuya procedencia, características, y tamaño de población expuesta al fármaco, desconocemos. Por este motivo, y por los inconvenientes descritos anteriormente, algunos autores señalan este sistema como de poca utilidad (Venning, 1983). Sin embargo, la notificación voluntaria es el único camino que puede detectar acontecimientos raros para todos los medicamentos disponibles en el mercado, y durante todo el tiempo que permanecen en el mismo. Por todo ello, hoy día se considera a la notificación voluntaria como una de los pilares básicos de la Farmacovigilancia.

2. COMUNICACION A LA LITERATURA MEDICA

Las quince líneas de la publicación en la revista Lancet, en 1961, sobre Talidomida y Focomielia, son quizás el texto que mayor trascendencia ha tenido en la farmacoterapia, a lo largo de toda la historia.

En 1983, Venning demostró la importancia de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en la literatura, al comprobar que de un total de 18 reacciones adversas importantes, en 13 de ellas la "alerta" surgió de notificaciones espontáneas, incluyendo cuatro publicaciones de cuatro casos individuales (Venning, Br.Med.J 1983). Este hecho, determina la trascendencia que tiene la revisión de la literatura médica para detectar las primeras alertas (Edwards, 1990). Las ventajas de este método frente a los otros métodos de detección de reacciones adversas (Laporte, Capellá, 1984) son fundamentalmente, tres:

- Bajo coste económico
- Indicador precoz y generador de señales de "alerta"
- Multiplicador de estas señales de alerta

Entre las desventajas de este método, podrían destacar los siguientes puntos:

- Imposibilidad de determinar la incidencia de las RAM debido a la falta de información sobre la población expuesta.
- Dificultad para establecer la relación de causalidad por falta de datos.
- Retraso entre el diagnóstico de la RAM y su publicación.
- Presentar los sesgos propios de la observación clínica individualizada.
- Las falsas alarmas pueden alcanzar un 25 % (Venning, 1982).

En 1985, Venulet y col. publicaron unos resultados acerca de de la calidad y exhaustividad de las publicaciones, donde en un 21 % de los artículos se daban datos suficientes (Venulet,1985). Desde principios de los años 80 se ha comprobado la necesidad de establecer unos criterios básicos para evaluar la relación de causalidad de una sospecha de RAM en una publicación (Berneker, 1983); (Venulet y Blattiner, 1982). En 1984 se celebró en Suiza una reunión sobre la optimización de la información sobre las RAM (Venulet ,1987), que exponemos a continuación:

1) Notificaciones iniciales sobre una observación:

- Su importancia elemental es la novedad.
- Deben presentarse como sospechas no revisadas.

2) Notificaciones revisadas de casos: la información necesaria para una revisión externa, su aceptación y publicación en una revista, debe contener:

- Edad o fecha de nacimiento y sexo.

- *Fármaco sospechoso, y todos los fármacos administrados simultáneamente, fechas de inicio del tratamiento, readministración, dosis y vías de administración.*
- *Indicación que justificó su uso.*
- *Secuencia temporal*
- *Otras enfermedades o factores relevantes y sus fechas correspondientes.*
- *Antecedentes de exposición al fármaco o de reacciones adversas a otros fármacos análogos.*
- *Información auxiliar de la Industria Farmacéutica y de la Administración Sanitaria Reguladora.*
- *Publicaciones previas del mismo caso.*
- *Otros factores relevantes para verificar algunos tipos de RAM (niveles sanguíneos, datos de laboratorio, etc.)*

3) Publicaciones sobre series de múltiples casos:

- *Edad y sexo*
- *Número de pacientes tratados*
- *Número de pacientes con RAM*
- *Número de cada tipo de RAM*
- *Información sobre publicaciones previas.*
- *Otros factores relevantes para verificar determinados tipos de RAM*

La responsabilidad de las publicaciones de RAM en las revistas médicas es alta y constituye por lo tanto un importante método de detección de sospechas de reacciones adversas. Sin embargo, los informes espontáneos normalmente no demuestran una relación causal entre el fármaco y la reacción adversa, sobre todo cuando existen antecedentes de esta reacción en la población, y puede parecer que ha ocurrido de manera natural.

Las hipótesis que se generan con la comunicación espontánea pueden confirmarse de dos formas: estudiando los pacientes que recibieron el fármaco, es decir, con estudios de cohorte experimentales u observacionales, y en segundo lugar, observando si los pacientes que presentan la reacción (y los controles correspondientes que no la presentan) recibieron el fármaco, es decir, estudios de caso-control. En la tabla VIII mostramos algunos ejemplos de reacciones adversas identificadas mediante notificación espontánea y que posteriormente han sido confirmadas por otros medios (Venning, 1983a)

FARMACO	REACCION ADVERSA	CONFIRMADA POR
Estilbestrol	Adenocarcinoma en descendencia femenina	Estudio caso-control
Practolol	S. Oculo-mucocutáneo	Pruebas cutáneas y otros informes.
Anticonceptivos orales	Tromboembolismo Infarto de miocardio	Estudio caso-control
Halotano	Ictericia	Estudio cohorte retrospectivo Ensayo controlado aleatorio
Cloranfenicol	Anemia aplásica	Estudio Nacional USA
Fenilbutazona	Agranulocitosis Anemia aplásica	Similitud con amidopirinas y pirazolonas.

Tabla VIII: Reacciones adversas identificadas por notificación espontánea (adaptado de Venning, 1983).

La comunicación espontánea constituye, por lo tanto, uno de los pilares básicos de la seguridad de los fármacos una vez comercializados. Sin embargo, tiene sus limitaciones, y su capacidad de generar hipótesis debe ser confirmada con otros métodos de farmacovigilancia.

B. ESTUDIOS DE COHORTE SIN GRUPO CONTROL

En los estudios de cohorte se selecciona y controla un grupo de pacientes (entre 5.000 y 10.000) expuestos al fármaco, durante un cierto periodo de tiempo, con el fin de evaluar la incidencia de reacciones adversas.

Se han propuesto múltiples métodos, por diferentes autores, para realizar estos estudios:

- Comercialización registrada (Dollery y Rawlins, 1977)
- Comercialización monitorizada (Lawson y Henry, 1977)
- Comercialización consignada (Inman, 1977)
- Comercialización restringida intermedia (Walden y Prichard, 1978).
- Valoraciones retrospectivas de seguridad

- Estudios postcomercialización de la Industria Farmacéutica.

Todos ellos presentan múltiples inconvenientes, fundamentalmente relacionados con un alto coste y con su posible interferencia en la relación médico-enfermo, o bien en los hábitos normales de prescripción. Un inconveniente importante de los estudios de cohorte a largo plazo es la pérdida del seguimiento de muchos pacientes. Este hecho disminuye la capacidad para detectar reacciones adversas raras, ya que se reduce el número de pacientes en el estudio.

C. ESTUDIOS ECOLOGICOS: ANALISIS DE ESTADISTICAS VITALES

La distribución geográfica o por edades de una enfermedad, así como la evolución del riesgo de padecer dicha enfermedad, puede contribuir de forma importante al estudio de los posibles efectos de los medicamentos sobre una población.

El estudio detallado de la aparición de nuevas enfermedades y del cambio en la incidencia de otras más antiguas y conocidas, puede ser la llamada de atención para la detección de algunas reacciones adversas medicamentosas.

Este tipo de estudios de morbilidad y mortalidad han permitido, a lo largo de los años, describir algunas reacciones adversas graves, entre ellas, la epidemia de muerte entre adultos jóvenes asmáticos de Inglaterra atribuidas al uso de nebulizadores de isoproterenol a dosis elevadas (Stolley, 1978; Spitzer, 1992), o bien la relación entre el uso de contraceptivos y la muerte por tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto de miocardio (Inmann, 1970).

La recogida de datos sobre el tipo y la frecuencia de malformaciones y su relación con los datos de ventas de Talidomida demostraron que tanto la aparición como la desaparición de esta anomalía, tan rara, coincidía con la introducción y posterior retirada de este medicamento del mercado farmacéutico.

Otros ejemplos más recientes, como la neuromielopatía óptica subaguda en Japón por la ingesta de hidroxiquinolinas halogenadas (Oakley, 1973), el dietilestilbestrol y adenocarcinoma de vagina en adolescentes (Herbst, 1971), ponen de relieve la importancia de establecer un registro de enfermedades que advierta de la aparición de una enfermedad nueva o una alteración en la distribución de una enfermedad conocida.

La recogida habitual de los datos en los estudios de farmacovigilancia, las estadísticas vitales y las diferencias geográficas de morbilidad, junto con la observación de clínicos expertos, pueden contribuir, por lo tanto, a comprender de una forma más detallada la patología producida por los fármacos.

ESTUDIOS ANALITICOS

Los estudios analíticos son el instrumento utilizado para determinar el grado de responsabilidad del nuevo fármaco en el desarrollo de una supuesta reacción adversa, es decir, analizar las asociaciones existentes entre los factores de riesgo y un determinado evento.

Estos estudios pueden ser, bien de tipo **experimental**, donde los investigadores fijan las condiciones en las que se va a llevar a cabo la investigación (son los Ensayos Clínicos controlados), o bien de tipo **observacional**, donde los investigadores solamente siguen un único método que permite calcular un parámetro que mida la fuerza de la asociación entre los eventos y los factores causales, respetando las condiciones habituales de la práctica médica; son los estudios de Caso-Control y de Cohortes.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

1. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES EN FARMACOVIGILANCIA

Los medicamentos producen en contraposición a su eficacia, efectos adversos que pueden ser identificados dependiendo de su especificidad y frecuencia. Si un efecto adverso es muy específico, generalmente será detectado en la práctica clínica habitual, y cuanto más frecuente sea, antes se observará, sin necesidad de tratar a un elevado número de pacientes para poder detectarlo.

Los estudios de casos y controles basan su estrategia en identificar pacientes con una misma enfermedad <<Casos>> y se comparan con <<controles>> que son parecidos en otros aspectos pero que no padecen la enfermedad. Las asociaciones identificadas entre un fármaco y una enfermedad se estudian detalladamente, hasta determinar si existe una relación de causalidad.

En este tipo de estudios deben evitarse al menos tres tipos de sesgos: el sesgo de selección, donde los pacientes de los casos y los controles son sistemáticamente seleccionados de forma distinta, en relación con la posibilidad de que hayan, o no, estado expuestos al fármaco. El sesgo de Información, donde la información de si los pacientes están o no expuestos al fármaco, se recoge de forma distinta en los dos grupos. Y por último, el sesgo debido a la presencia de factores de confusión, que estén relacionados con la exposición.

Además de los sesgos, los estudios de casos y controles presentan otros inconvenientes, como son su poca utilidad a la hora de detectar reacciones adversas no sospechadas, o determinar riesgos relativos y no absolutos. Son estudios poco útiles para detectar reacciones adversas por medicamentos de bajo consumo, o por fármacos que llevan poco tiempo en el mercado.

Por el contrario, presentan algunas ventajas, como la de ser estudios de un relativo bajo coste económico y la de ofrecer resultados con relativa rapidez. Han sido utilizados para poner de manifiesto algunas asociaciones importantes en los últimos años, como enfermedad tromboembólica y uso de contraceptivos orales (Sartwell, 1969), cancer de endometrio y estrógenos (Shapiro, 1980) o hemorragia gastrointestinal y uso de analgésicos y antiinflamatorios (Laporte, 1991).

Una modalidad más de este tipo de estudios es la Vigilancia de Casos y Controles, donde se estudian varias series de casos y sus respectivos controles simultáneamente. Cuando se estudian con este método varias enfermedades, se pueden realizar comparaciones múltiples, pudiendo así, identificar asociaciones no sospechadas anteriormente. La vigilancia de casos y controles se ha realizado durante algo más de 15 años, obteniéndose algunos importantes resultados, como la disminución de la posibilidad de padecer cáncer de endometrio en mujeres que anteriormente han utilizado contraceptivos orales (Kaufman, 1980), la asociación detectada entre cáncer de mama y consumo de alcohol (Rosenberg, 1982), que el uso continuado de anticonceptivos orales protege del cáncer de ovario (Rosenberg, 1982), y por último, con estos estudios se ha descartado que el uso de estrógenos conjugados se asocie a un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama (Kaufman, 1991).

El método de caso-control puede ser el único medio válido para estudiar la asociación entre un fármaco y una manifestación patológica muy infrecuente; es por ello que algunos

autores han propuesto mantener un sistema de estudios de caso-control, dentro de un sistema de Farmacovigilancia, destinado a registrar reacciones adversas muy raras y graves en las que se sospeche que el factor causal es un fármaco.

2. ESTUDIOS DE COHORTES EN FARMACOVIGILANCIA

Estos estudios consisten en identificar un grupo de pacientes expuestos al agente etiológico (fármaco) objeto del estudio, y otro grupo no expuesto a este agente. Ambos grupos son supervisados durante un tiempo prolongado, y se registra la incidencia de diversas patologías (reacciones adversas), comparándose cada una de las patologías (reacciones adversas) con un interés específico. Se pueden estudiar varios eventos en relación con el uso del fármaco examinado, mientras que en los estudios de casos y controles se estudia una reacción adversa o una enfermedad en relación con varios fármacos.

E. COHORTE -----→ FARMACOS-----→ DIVERSAS RAM

E. DE CASO-CONTROL--→ TIPO RAM---→ DIVERSOS FARMACOS

Estos estudios ofrecen además otras ventajas, como la posibilidad de calcular no sólo el riesgo relativo, sino también el riesgo absoluto en la población estudiada.

En los estudios de cohorte, cuyo objetivo consiste en detectar reacciones adversas muy infrecuentes, el número necesario de pacientes puede llegar a ser tan elevado que la formación de cohortes resulte prácticamente imposible. Se realizan generalmente de forma **prospectiva**: el investigador debe esperar a que en una población se produzcan determinados diagnósticos, asignándose a los pacientes determinadas formas de tratamiento. Al igual que los estudios de casos y controles, hay tres tipos principales de sesgo que deben evitarse: sesgo de migración, sesgo de identificación de la patología y sesgo de observación. El análisis de los datos en este tipo de estudios es extraordinariamente complejo, debido a que se tiene en cuenta el factor tiempo. El ejemplo más característico de este tipo de estudios es el realizado por el *Royal College of General Practitioners* sobre la utilización de anticonceptivos orales (*Royal College of General Practitioners*, 1974).

En el siguiente cuadro aparecen las principales características de comparación entre los estudios de casos y controles y los estudios de cohorte:

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	ESTUDIOS DE COHORTES
Duración breve Económicos Diseño fácil Útiles en patologías raras	Largos Costosos Complejos Patologías frecuentes
Información detallada de cada individuo expuesto	Tamaño muestral grande
Estudia una sola patología	Estudia varias patologías
Sesgos de selección Fáciles de corregir	Pocos sesgos Difíciles de corregir
Estadísticamente óptimos para patologías raras en relación con fármacos de ALTO CONSUMO	Óptimos para patologías frecuentes en relación con fármacos de BAJO CONSUMO

Los estudios de cohortes se han utilizado poco en Farmacovigilancia. En los últimos años se han realizado algunos ejemplos, como el estudio sobre la seguridad de la Cimetidina realizado en Gran Bretaña en 1978 (Colin-Jones, 1985), el de uso crónico de analgésicos y toxicidad renal (Prescott, 1982) y el de mortalidad por enfermedad cardiovascular (Dubach, 1991). Algunos inconvenientes de los estudios de cohortes podrían resumirse en los siguientes puntos:

- Necesitan un número muy elevado de individuos para la detección de reacciones adversas poco frecuentes.
- La duración del seguimiento a los pacientes debe ser muy prolongada.
- Son relativamente costosos de realizar.
- Es difícil mantener el seguimiento adecuado de los individuos.
- Pueden producirse cambios en los hábitos médicos, o en cuanto a la presencia o no de factores de confusión, que hagan irrelevantes los resultados del estudio.

Los reacciones adversas producidas por un determinado fármaco son más fáciles de identificar, desde un punto de vista clínico, cuando son raras y cuando aparecen inmediatamente después de la administración del fármaco. Por el contrario, serán más difíciles de identificar aquellas reacciones adversas que pueden confundirse con los signos o síntomas

de la enfermedad tratada, las que aparecen mucho tiempo después de la exposición al fármaco (reacciones adversas de latencia prolongada), o las que aparecen tras exposiciones prolongadas.

En algunos casos se pueden disponer de datos recogidos en el pasado: son los estudios de cohortes retrospectivos; este tipo de estudios ha sido empleado clásicamente en el terreno de la Medicina Laboral.

Existen una serie de estudios que consisten en el seguimiento de cohortes de individuos expuestos a fármacos recién comercializados (cohortes orientados a fármacos), o bien estudios que utilizan la información detallada de poblaciones expuestas a medicamentos, relacionándola con la referente a acontecimientos clínicos (cohortes orientados a poblaciones).

SUPERVISION DE ACONTECIMIENTOS LIGADOS A LA PRESCRIPCION (PEM)

Para tratar de asegurar que la farmacovigilancia se realiza en unas condiciones muy similares a las de la práctica clínica habitual, varios autores propusieron algunos sistemas, como el Recorded Release, donde un fármaco nuevo sólo lo deberían prescribir los médicos que hubieran acordado remitir notificaciones de seguimiento a un agencia central, como el *Committee of Safety on Medicines* (CSM) (Inman, 1975). Esta propuesta y otras parecidas fueron posteriormente desechadas, y en 1980 se creó la Unidad de Investigación sobre Seguridad de los Fármacos (*Drug Safety Research Unit*) y el Sistema de Supervisión de Acontecimientos ligados a la Prescripción (PEM).

En este sistema, los pacientes son identificados a partir de la unidad responsable del procesamiento de las recetas con cargo al Servicio Nacional de Salud (*Prescription Pricing Authority*), la cual envía fotocopia de las prescripciones del fármaco de interés, a la *Drug Safety Research Unit*, de la Universidad de Southampton, donde se clasifican las notificaciones según el medicamento, región y médico prescriptor. Esta unidad se pone en contacto con el médico prescriptor solicitándole toda la información necesaria para el análisis de los acontecimientos descritos.

Se considera acontecimiento a cualquier evento: desde un diagnóstico nuevo, un motivo para remitir al paciente a un especialista, un cambio en el tratamiento, a un ingreso hospitalario, o cualquier reacción adversa. En definitiva, cualquier acontecimiento que el

médico haya reseñado en la historia clínica. La información completa sobre los acontecimientos se reúne por medio de unas tarjetas verdes en la Unidad de Investigación de Seguridad de Fármacos (*Drug Safety Research Unit*), donde se reseñan la edad, sexo, diagnóstico, fecha del acontecimiento y un breve resumen del mismo. Esta unidad intenta realizar una supervisión de nuevos fármacos que vayan a ser utilizados de forma extensa, fundamentalmente en Atención Primaria. Algunos ejemplos de fármacos sometidos a PEM, son:

LISINOPRIL	MISOPROSTOL	BUSPIRONA	CIPROFLOXACINA
NICARDIPINA	OMEPRAZOL	FLUVOXAMINA	FLUCONAZOL
DOXAZOSINA	FAMOTIDINA	FLUOXETINA	ITRACONAZOL
XAMOTEROL	CISAPRIDE	PAROXETINA	CEFIXIMA
PERINDOPRIL	NIZATIDINA	ZOPLICONA	NORFLOXACINA

En Inglaterra un gran número de médicos de atención primaria, que trabajan con una población de unos 47 millones de pacientes, colaboran con el PEM. Este sistema, en comparación con otros existentes ya descritos anteriormente, como el sistema de notificación mediante tarjeta amarilla, demuestra que existe una infranotificación en este tipo de sistemas, frente al Sistema de Supervisión de Acontecimientos ligados a la Prescripción.

El registro de una cantidad tan importante de datos sobre el medicamento en cuestión sometido a PEM, junto con el crecimiento de la base de datos que contiene esta información, y en un futuro próximo la inclusión de los datos de otros medicamentos prescritos al paciente que esta tomando el fármaco sometido a PEM, nos proporcionará información sobre una serie de acontecimientos que podrían ser de interés, no sólo del fármaco sometido a PEM, sino de un gran número de fármacos ya conocidos. Actualmente el PEM cubre aproximadamente a un 15% de toda la población de la Comunidad Europea. Hay algunos cambios recientes en relación a su inicio en 1981, pero fundamentalmente orientados a disminuir el tiempo que pasaba entre la emisión de la tarjeta verde y la prescripción. Algunos ejemplos recientes de PEM son estudios realizados con antiinflamatorios no esteroideos (Inman, 1990), antagonistas del calcio (Waller, 1990) e inhibidores del ECA (enzima convertidor de angiotensina) (Inman, 1988).

134 centros: 6 hospitales de especialidades, 6 de nivel intermedio y 118 centros de salud.
200.000 hospitalizaciones (Strand, 1989)

Medicald

Base de datos de poblaciones amplias, incluyen diagnósticos hospitalarios y no hospitalarios, cuenta con diversas bases de datos:

-COMPASS (*Computerized On-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System*): 8 millones de personas de 11 estados de los Estados Unidos.

-Estado de TENNESSEE: 400.000 personas, desde 1973.

-Estado de NEW JERSEY: información sobre 1 millón de personas, desde 1980.

Base de Datos VAMP

Registra información sobre 4.100.000 de personas en Gran Bretaña, donde participan 656 centros, con 2.232 médicos y un seguimiento de 6,5 millones de años-paciente (Mann, 1992). Los datos son recogidos en un protocolo, relleno por médicos especialmente preparados, mediante un cursillo, para relleno. Dicho protocolo incluye fecha de nacimiento del paciente, fecha de registro en el centro, médico y número de cartilla familiar, de todos los pacientes. Los acontecimientos clínicos destacables son resumidos en tres tipos: aquellos que den lugar a un ingreso hospitalario o remisión a un especialista, aquellos que den lugar a la prescripción de un nuevo tratamiento agudo o crónico, nuevo o de repetición o bien retirada de otro, y los acontecimientos que son motivo de consulta del paciente o se encuentran reseñados en la historia clínica.

Las posibilidades que engendran las bases de datos en farmacovigilancia, han sido evaluadas, en función de los resultados obtenidos tras su utilización. Sin embargo, realizando una revisión crítica de las mismas, en farmacovigilancia se deben plantear una serie de condiciones antes de evaluar un estudio sobre una determinada reacción adversa.

La exposición al fármaco debe estar claramente definida, debe asegurarse en lo posible la existencia de la secuencia temporal entre la exposición al fármaco y la aparición de enfermedad, así como su duración, y el intervalo de tiempo existente entre la reacción adversa y la exposición al fármaco. Se deben evitar los factores de confusión como el hábito tabáquico o el hábito alcohólico, los cuales pueden ser importantes para la hipótesis en estudio, debido a que no se obtienen directamente los datos de las historias clínicas o del enfermo. Los datos deben ser coherentes entre los diferentes grupos de la población estudiada, y la muestra

debe ser lo suficientemente grande como para que los resultados sean significativos y no se vean alterados por pequeñas modificaciones debidas al azar, que es lo que ocurre con bases de datos de pequeño tamaño (Shapiro, 1989).

Hasta la fecha han sido descritos más inconvenientes que ventajas sobre las bases de datos informatizadas, sin embargo no hay que olvidar algunas ventajas. Suelen ser de rápido acceso, y pueden permitir identificar rápidamente los grupos necesarios para un estudio observacional. Si los diagnósticos fueran fiables, podrían calcularse incidencia de enfermedades en estudio y conocer los patrones de uso de ciertos fármacos de interés.

El seguimiento puede alargarse indefinidamente sin altos costes, permitiendo detectar reacciones adversas que aparecen tras mucho tiempo de exposición al fármaco (RAM de latencia larga). Entre sus múltiples desventajas, cabe reseñar que la mayor parte de ellas cubren una población de pequeño tamaño, la población afiliada a veces no es estable, y la información sobre la exposición al fármaco no se encuentra en la base de datos, y hay que obtenerla desde las prescripciones o dispensaciones de los fármacos. Además, no se incluyen en ellas la información sobre la existencia de potenciales factores de confusión, y la validez de los diagnósticos también ha sido puesta en duda. Todas estas desventajas derivan de ser bases de datos inicialmente diseñadas para fines epidemiológicos.

MONITORIZACION INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Debido a los inconvenientes descritos anteriormente respecto a la detección de reacciones adversas mediante el sistema de Notificación voluntaria, desde hace más de 20 años se han intentado diseñar estudios de farmacovigilancia que sirvieran de complemento a la notificación voluntaria. Uno de ellos es la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados, dentro de un sistema de farmacovigilancia hospitalaria. Asimismo, se han realizado programas de farmacovigilancia en servicios de Urgencia de los hospitales, a caballo entre las salas de hospitalización y la atención primaria.

El uso de medicamentos en el medio hospitalario difiere de forma importante del que se realiza en el medio extrahospitalario. Sus características (paciente más supervisado, posibilidad de anamnesis farmacológica, exposición a los fármacos menos prolongada, existencia de formularios restringidos de prescripción, etc) hacen que el conocimiento de la utilización de los medicamentos y de sus posibles consecuencias, entre las que se encuentran

las reacciones adversas, sea más completo y pormenorizado que en atención primaria. En la tabla IX se recogen los principales estudios realizados en hospitales sobre RAM.

El primer programa de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados es el denominado **Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCSDP)**, iniciado en 1966, reuniendo más de 35.000 pacientes en 1976. Años más tarde, se redujo el número de pacientes y se extendió el programa a otras áreas, como pacientes ingresados en salas de Cirugía, Pediatría y Psiquiatría (Lawson, 1986).

Este método se basa en la realización de una entrevista al paciente que recoge información sobre hábitos del enfermo y una anamnesis farmacológica, pautas terapéuticas administradas en el hospital, diagnósticos establecidos por el médico, y descripción de reacciones adversas detectadas o sospechadas por personal que ha sido especialmente entrenado para ello (enfermero monitor) durante el periodo de hospitalización del paciente.

Este sistema de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados es altamente sensible y fiable, sin embargo el coste es elevado. Puede generar señales de alerta de reacciones adversas anteriormente no descritas, y detectar reacciones adversas de baja frecuencia. Sus inconvenientes son fundamentalmente su alto coste, la necesidad de un alto número de pacientes y de monitores, el no identificar reacciones adversas que aparecen tras largas exposiciones, y abarcar fármacos únicamente utilizados en el hospital.

PRINCIPALES ESTUDIOS DE R.A.M. HOSPITALARIAS

AUTOR	DURACION ESTUDIO	Nº DE PACIENTES	R. A. M.		SERVICIO
			hospital (%)	admisión (%)	
Schimmel (1964)	8 meses	1.014	10.0 (farm. no diagnósticos).	--	Area médica
MacDonald y Mackay (1964)	1 año	9.557	1.0	--	General, (prácticamente es un sistema de notificación voluntaria)
Seild y col. (1966)	3 meses	714	13.6	5.0 (3.9)	Area médica
Smith y col. (1966)	1 año	900	10.8	3.9 (1.7)	Area médica
Ogilvie y Ruedy (1967)	1 año	731	18.0	--	Area médica
Hoddinott y col. (1967)	59 días	104	15.0	--	Medicina interna
Sidel y col. (1967)	1 año	255	11.3	5.0	Area medica
Borda y col. (1968)	11 meses	830	35.0	--	Area médica (BCDSP)
Reidemberg (1968)	2 años	86.100	0.41 1º año 0.49 2º año	--	General (prácticamente es un sistema de notificación voluntaria)
Rosenberg (1968)	6 meses	450	26.2	7.9	Medicina interna
Hurwitz y Walde (1969); Hurwitz (1969)	14 meses	1.268	9.3	2.9 (2.0)	Medicina interna Dermatología Cirugía Psiquiatría
Gardner y Watson (1970)	3 meses	939	10.5	5.1	Medicina interna Neurología
Wang y Terry (1971)	1 año	8.291	1.51	--	Global
Smitd y Macqueen (1972)	6 meses	9.104	3.0	--	Global (prácticamente notificación voluntaria)
Miller (1973, 1974a)	6 años	11.526	28.1	3.7	Area médica (BCDSP)
McKenzie (1973)	8 meses	658	10.6	8.1 (3.0)	Pediatría
Gray y col. (1973)	1 mes 1 mes	86 84	24.4 22.6	18.6 (6.9) 9.4 (4.7)	Medicina interna
Jick (1974)	8 años	19.000	30.0	--	Area médica (BCDSP)
Miller (1974b)	3 años	7.017	--	3.7	Area médica (BCDSP)
Caranasos y col. (1974)	3 años	6.063	--	2.9	Area médica
Vakil y col. (1975)	7 meses	338	19.8	--	Area médica

Caranasos y col. (1976)	3.5 años	7.423	12.5	--	Area médica
McKenzie y col. (1976)	3 años	3.556	--	2.0	Pediatría
McKenney y Harrison (1976)	2 meses	216	--	11.1 (7.9)	Pediatría
Klein y col. 1976	1 año	914	--	18.7	Medicina interna
Hutcheon y col. (1978)	3 años	2.580	--	3.3	Area médica (BCDSP)
James y col. (1978)	1 año	1.600	9.8	2.7	Area médica
Auzépy y col. (1979)	10 años	63.717	1.8	--	U. V. I. solamente valoran R. A. M. graves
Levy y col. (1979)	7 años	2.499	--	4.1	Area médica (BCDSP)
Falk (1979)	6 meses	89	20.0	--	U. V. I. coronaria
Trunet y col. (1980)	1 año	325	--	7.1	U. V. I.
Ghose (1980)	3 meses	171	--	8.8	Area médica
Willianson y Chopin (1980)	1 año	1.998	--	10.5	Geriatría
Bergman y Wiholm (1981)	3.5 meses	285	--	5.6	Area médica
Stell y col. (1981)	5 meses	815	18.7	--	Area médica
Danielson (1982)	4 años	5.232	21.9 ?	--	Cirugía
Yosselson - Superstine y Weiss (1982)	7 meses	906	--	17.7	Pediatría
Ostermann y col. (1983)	50 meses	6.337	6.5	--	Cardiología
Arnau y col. (1984)	3 meses	100	22.0	6.0	Medicina interna Cardiología Neumología
Cooke y col. (1985)	3 meses	300	--	4.6	Area medica
Gouet y col. (1986)	6 meses	849	--	5.0	Medicina interna orientación endocrinológica
Martínez y col. (1986)	2 años	275	12.5	--	Medicina interna Cirugía
Diez y col. (1986)	1 año	651	13.9	--	Medicina interna
Laskshmanan y col. (1986)	2 meses	739	--	4.1	General
Rustin y col. (1987)	4 meses	2.017	--	1.1	Area médica (admisión)

Ives y col. (1987)	1 año	293	--	5.8	Medicina Familiar
IGICE (1987)	6 meses	4.537	1.35	0.5	U. V. I.
Viñuales y col. (1987)	1 año	1.134	14.0	--	Hematología Oncología Cardiología
MacKay (1987)	1 año	429	--	15.0	Area médica
Zilleruelo y col. (1987)	??	2.599	34.2 @ 20.6 @	--	Area médica
Dauidsen y col. (1988)	2 meses	426	--	11.5	Cardiología
F. J. de Abajo. (1989)	4 meses	11.236	--	3,9%	Admisión Medicina
A. Cirko-begovic (1989)	3 meses	2.359	--	2.7%	Pediatría
Hallas, J. (1990)	2 meses	333	--	8,1%	Urgencias
Hallas, J (1992)	14 meses	1999	--	8,4%	Admisión Medicina Pediatria Endocrino Cardiologia Digestivo Neumologia Geriatría
Tiberio, G y col (1992)	5 meses	218	--	14,6%	Area Respiratorio

Tabla IX: Principales estudios de monitorización intensiva de RAM hospitalarias

Existen otros tipos de estudios de monitorización de reacciones en las diversas áreas hospitalarias, los cuales se describen a continuación:

MONITORIZACION DE PACIENTES EN SERVICIOS HOSPITALARIOS DE URGENCIA.

Se han puesto en marcha en los últimos años sistemas de detección de reacciones adversas a fármacos que son motivo de consulta en los Servicios de Urgencia. Utilizando cuestionarios estructurados de anamnesis farmacológica, se pueden detectar en un tiempo relativamente breve, y con un coste bajo, un número elevado de casos de reacciones, además graves o de gravedad moderada, que en ocasiones son motivo de urgencia (De Abajo, 1989)

MONITORIZACION EN ATENCION PRIMARIA

Se han realizado algunos estudios de detección de reacciones adversas en medio ambulatorio, aunque con metodología no muy uniforme (seguimiento telefónico, etc), (Hutchinson, 1986; Kramer y col., 1986). La frecuencia de aparición de reacciones con estos métodos ha sido muy dispar. Sin embargo, sirven para la detección de reacciones a fármacos con exposiciones muy prolongadas, siendo ésta su principal ventaja.

I.5. FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA

En España los primeros pasos para organizar un programa de Farmacovigilancia se realizan en el año 1973, en una orden Ministerial donde se establecían las finalidades del programa, las notificaciones de las reacciones adversas que debían comunicarse y su procedimiento de comunicación. En esta orden, se sentaban las bases para un Sistema de Farmacovigilancia organizado. Sin embargo, los resultados fueron muy pobres, en parte debido a la falta de dotación estructural técnica para su realización. Surgieron durante este periodo algunas iniciativas, entre ellas, el programa de Notificación Voluntaria del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall´Hebrón en Barcelona.

En 1983, el Ministerio de Sanidad y Consumo asume la financiación del programa y en 1985, con el asesoramiento de la OMS, adopta una serie de iniciativas, como son crear un presupuesto específico para Farmacovigilancia, establecer como programa base un Sistema de Notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas, diseñar y emplear un formulario de notificación sencillo (inspirado en "Yellow Card"), y dotar a la Administración Sanitaria de una infraestructura técnica en Farmacovigilancia. Se crea un Comité de Expertos

como órgano consultivo y asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo, creándose en 1985 la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, la cual entró en funcionamiento en 1987.

I.5.1. ESTRUCTURA Y ORGANIZACION

El Sistema Español de Farmacovigilancia recoge información sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios. Su fuente principal son las sospechas de reacciones adversas, comunicadas a partir de casos individualizados o recogidos mediante otros métodos de farmacovigilancia, de tipo descriptivo o analítico. La estructura básica de este sistema se compone de diferentes agentes, correspondiendo al Ministerio de Sanidad y Consumo, la coordinación general del mismo (Anexo V).

Los agentes con vinculación institucional al sistema son:

- El Instituto de Salud Carlos III que, a través del Centro Nacional de Farmacobiología, asume las funciones de Centro coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas, que actúan como Centros de Farmacovigilancia.
- La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que actúa como tutora y administradora del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- La Dirección General de Servicios del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Subdirección de Sistemas y Tecnologías de la Información que asume la gestión tecnológica del Sistema.

I.5.1.1. Centros Autonómicos de Farmacovigilancia: lo constituyen unidades técnicas de vigilancia farmacológica, vinculadas al sistema sanitario a través de los Servicios de Salud de las correspondientes Comunidades Autónomas. Están formados por personal cualificado en el área del medicamento, y entre sus funciones más relevantes se encuentran las siguientes:

- Recibir, valorar, procesar y explotar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y/o productos sanitarios, garantizando la estrecha confidencialidad del paciente y el profesional sanitario que los notifica.
- Realizar un seguimiento de la literatura científica en el campo de las reacciones adversas a medicamentos y/o productos sanitarios.
- Desarrollar métodos para valorar la incidencia y significación de las reacciones adversas, así como obtener señales de alarma precoces.
- Proponer e iniciar estudios Farmacoepidemiológicos.

- Suministrar a la Administración Central el resultado de las actividades citadas, y colaborar con el Centro Coordinador en la preparación de información relevante para su distribución a otros Centros Autonómicos y/o Internacionales.
- Difundir los resultados obtenidos de las actividades mencionadas a los profesionales sanitarios.

I.5.1.2. Centro Coordinador de Farmacovigilancia: es el órgano técnico-científico del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Farmacovigilancia, cuyos principales objetivos son la integración de las actividades de los Centros Autonómicos y de otros programas de Farmacovigilancia.

Sus principales objetivos son:

- Coordinar la actividad de los Centros Autonómicos, unificación de criterios en cuanto al método de trabajo y la evaluación de la información.
- Definir, desarrollar y diseñar sistemas de tratamiento de la información, establecer sus condiciones generales de funcionamiento y administrar las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Depurar y validar la información contenida en la base de datos central (FEDRA).
- Recibir, valorar, procesar y emitir información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
- Realizar o coordinar estudios científicos sobre la seguridad de medicamentos y productos sanitarios.
- Intercambiar información con organismos internacionales en materia de Farmacovigilancia.

I.5.1.3. Comité Técnico de Farmacovigilancia: es un órgano de coordinación, cuyo principal objetivo es promover la operatividad y la calidad del trabajo realizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia. Entre otros objetivos, se encuentra el de informar sobre cualquier cuestión en materia de reacciones adversas y proponer medidas cuando exista un problema relacionado con la seguridad de los medicamentos.

La evolución creciente del número de notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas (alcanzando cerca de 3500 anuales en 1990) da una consolidación progresiva al Sistema Español de Farmacovigilancia. La realización de proyectos especiales, como la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados, o el estudio y seguimiento de problemas de seguridad de medicamentos muy concretos (Estudio colaborativo español sobre

malformaciones congénitas), justifican el expansivo crecimiento del sistema. Además, el desarrollo de una nueva base datos de reacciones adversas de más de 10 millones de registros (FEDRA), que responda a un trabajo multicéntrico y descentralizado pero integrado, con la corresponsabilidad de los Centros Autonómicos y el Centro Coordinador, solidifican nuestro Sistema Español de Farmacovigilancia, como queda claramente definido en su marco legal, tanto en la Ley General de Sanidad -art 99-(Anexo), como en la reciente Ley del Medicamento -art.57 y 58-(Anexo).

I.6. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS CARDIOVASULARES

La necesidad de un sistema Internacional de clasificación de los medicamentos es obvia desde que se comenzaron a realizar los primeros estudios de utilización de medicamentos. Los medicamentos pueden ser clasificados de diversas formas según su mecanismo de acción, sus indicaciones, su estructura química o por categorías diagnósticas. Todas las clasificaciones tienen sus ventajas y sus inconvenientes, no obstante su utilidad dependerá de la aplicación que se le quiera dar.

La clasificación utilizada por la *European Pharmaceutical Market Research Association* y por el *International Pharmaceutical Market Research Group*, es la oficial en la mayoría de los países Europeos, entre ellos España, y es la que describimos a continuación para fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

La primera letra designa el órgano donde el medicamento ejerce su principal mecanismo de acción (Cardiovascular-C). Cada grupo se divide en subgrupos y estos a su vez en subgrupos terapéuticos. Si el medicamento contiene dos principios activos, se clasifica según su actividad principal.

I.6.1. CLASIFICACION ANATOMICA TERAPEUTICA DEL GRUPO CARDIOVASCULAR

C	<u>APARATO CARDIOVASCULAR</u>
C01	CARDIOTERAPIA
C01A	Cardiotónicos
C01A1A	Digitálicos solos
C01A2A	Digitálicos asociados
C01A3A	Otros medicamentos contra insuficiencia cardíaca
C01B	ANTIARRITMICOS
C01B1A	Antiarrítmicos
C01C	ANALEPTICOS CARDIORESPIRATORIOS
C01C1A	Analépticos cardiorespiratorios
C01D	ANTIANGINOSOS
C01D1A	Vasodilatadores coronarios
C01D2A	Antagonistas del calcio
C01D3A	Nitratos solos
C01D3B	Nitratos con vasodilatadores coronarios u otras sustancias

- C01E OTROS PRODUCTOS PARA CARDIOTERAPIA**
- C01E1A Otros productos para cardioterapia
- C02 ANTIHIPERTENSIVOS**
- C02A Rauwolfia, reserpina y derivados, excluyendo asociación de diuréticos
- C02A1A Rauwolfia, reserpina y derivados
- C02B Hipotensores sintéticos, incluyendo asociaciones no diuréticas
- C02B1A Vasodilatadores directos
- C02B2A Hipotensores de acción central tipo clonidina
- C02B3A Bloqueantes ganglionares
- C02B4A Inhibidores de la angiotensina-convertasa
- C02B5A Otros antihipertensivos solos incluyendo labetalol
- C02C ASOCIACIONES DE HIPOTENSORES**
- C02C1A Asociaciones de rauwolfia y diuréticos
- C02C2A Asociaciones de hipotensores sintéticos y diuréticos
- C02D Asociaciones antihipertensivas, salvo con diuréticos
- C02D1A Asociación de antihipertensivos salvo con diuréticos
- C03 DIURETICOS**
- C03A Tiazidas y combinaciones
- C03A1A Tiazidas
- C03A1B Diuréticos potentes con ahorradores de potasio
- C03B OTROS DIURETICOS**
- C03B1A Diuréticos de alto techo
- C03B2A Diuréticos ahorradores de potasio
- C03B3A Otros diuréticos: inhibidores de anhidrasa carbónica
- C04 VASODILATADORES CEREBRALES Y PERIFERICOS**
- C04A Vasodilatadores cerebrales y periféricos
- C04A1A Vasodilatadores cerebrales y periféricos
- C05 ANTIHEMORROIDALES Y ANTIVARICOSOS**
- C05A Antivaricosos y antihemorroidales
- C05A1A Antihemorroidales tópicos con corticoides
- C05A2A Antihemorroidales tópicos sin corticoides
- C05B Antivaricosos tópicos
- C05B1A Antivaricosos tópicos
- C05C Antivaricosos sistémicos
- C05C1A Antivaricosos sistémicos y vasoprotectores por vía general

C06 OTROS PRODUCTOS CARDIOVASCULARES

C06A Otros productos cardiovasculares

C06A1A Agentes vasopresores

C06A1B Otros medicamentos cardiovasculares

C07 BETABLOQUEANTES

C07A Betabloqueantes solos

C07A1A Betabloqueantes cardioselectivos solos

C07A1B Betabloqueantes no cardioselectivos solos

C07B Betabloqueantes asociados

C07B1A Asociaciones de betabloqueantes con diuréticos

C07B1B Betabloqueantes con otros antihipertensivos

C07B2A Betabloqueantes con otros medicamentos cardiovasculares

C07B3A Asociaciones de betabloqueantes con otros productos

II. OBJETIVOS

De lo hasta ahora expuesto se desprende la importancia del estudio de los medicamentos ya comercializados y la detección de sus reacciones adversas, así como el papel trascendente de los fármacos cardiovasculares dentro de la terapéutica farmacológica.

Al iniciar el presente trabajo en el Hospital Universitario S. Carlos de Madrid, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Desarrollar un sistema de FARMACOVIGILANCIA HOSPITALARIA, para la detección de reacciones adversas, producidas por fármacos cardiovasculares.
2. Establecer la incidencia de reacciones adversas debidas a terapia cardiovascular.
3. Determinar la frecuencia con la cual, reacciones adversas a fármacos cardiovasculares, originan ingreso hospitalario.
4. Describir el tipo de reacciones adversas, y de fármaco mas comúnmente implicados en la reacción.
5. Evaluación de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de reacciones adversas a fármacos cardiovasculares.

III. MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio prospectivo de monitorización intensiva de reacciones adversas y utilización de fármacos cardiovasculares, en pacientes ingresados en el área de Medicina Interna (I y V) y área de Cardiología del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, durante el periodo que va de 1986 a 1992.

La detección de reacciones adversas se ha efectuado a través de un programa que monitoriza a enfermos hospitalizados, y que recoge toda la información de estos pacientes por medio de entrevistas directas al paciente mediante protocolos estructurados.

III.1.RECOGIDA DE LOS DATOS

La información del paciente que ingresa en cualquiera de las dos áreas de Medicina Interna y Cardiología se realiza por el personal sanitario del Servicio de Farmacología Clínica: médico o enfermera, y se estructura en las siguientes vertientes:

A) Anamnesis Farmacológica:

Consta de tres hojas donde figuran datos referentes al ingreso, antecedentes, hábitos del paciente, etc.

En una primera hoja (Anexo 1) figuran datos administrativos de filiación, así como otros datos que pueden ser rellenos posteriormente, una vez finalizado el periodo de hospitalización.

- Nombre y apellidos, edad, sexo, peso, talla y profesión.
- Servicio y Unidad donde ha sido ingresado, cama y número hospitalario.
- Motivo de Ingreso.
- Diagnóstico de alta.
- Tratamiento farmacológico al alta.
- Antecedentes personales y antecedentes de reacciones adversas o alergias conocidas.

En una segunda hoja se reseñan principalmente los hábitos del paciente, referidos a:

- Tabaco (duración del hábito, tipo y cantidad).
- Alcohol (duración, tipo y cantidad ingerida)
- Café, té y drogas.

Los antecedentes familiares y la analítica realizada al ingreso, durante la reacción adversa si la hubiere, y al alta, se reseñarán posteriormente, durante el período de estancia hospitalaria.

Asímismo se recoge información, en una tercera hoja, sobre los fármacos prescritos en el mes anterior al ingreso, según un protocolo estructurado donde figura el nombre del medicamento, motivo de su administración, frecuencia (ocasional, rutina o desconocida), duración del tratamiento (1 semana, 1 mes, entre 1-3 meses, más de 3 meses, 1 año, más de 1 año) y por último el tipo de prescripción, si ha sido médica o autoprescripción.

B) Monitorización Intensiva durante la hospitalización:

En una segunda vertiente se obtienen todos los datos sobre la estancia en el Servicio de Medicina o Cardiología, mediante la monitorización intensiva del paciente. Esta información es reseñada en una hoja especialmente diseñada para tal fin (Anexo 2), donde las enfermeras anotan el fármaco administrado, la dosis, la vía y hora de administración, y en otro apartado las posibles incidencias u observaciones relacionadas con la medicación, o bien cualquier evento clínico ocurrido en los tres turnos de asistencia diaria.

Todos los días, personal del Servicio de Farmacología Clínica visita a los pacientes monitorizados, revisando todos los evolutivos médicos y de enfermería, con la intención de encontrar posibles señales de alarma que pudieran estar en relación con la medicación administrada, y anotar todos los posibles acontecimientos relevantes desde un punto de vista clínico.

Si se encontraba alguna sospecha de RAM, o bien se había realizado la suspensión de un fármaco, se preguntaba al médico directamente encargado del paciente sobre el motivo y sobre la existencia de una sospecha de reacción adversa.

Los procesos patológicos referidos en los antecedentes, en el motivo de ingreso y en el diagnóstico al alta, se codificaron de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión de 1978.

Asímismo, los fármacos prescritos a los pacientes durante la monitorización, en el mes anterior al ingreso y al alta han sido codificados de acuerdo con la Clasificación Anatómico-Terapéutica de Medicamentos vigente en España, actualización del 15 de Mayo de 1985, la

cual sigue las normativas del *Nordic Council on Medicines* y el Centro Colaborador de la OMS para metodología en estadísticas sobre medicamentos.

C) Evaluación de la reacción adversa:

Adoptamos como definición de RAM la admitida por la OMS en 1972, modificada discretamente por Karch y Lasagna en 1975 y aceptada por numerosos autores (Delamothe, 1992):

R.A.M: cualquier respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada, y que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnosis o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de las funciones fisiológicas.

Cuando durante la monitorización se sospecha una RAM, un médico del Servicio de Farmacología Clínica evalúa el evento siguiendo un protocolo estructurado (Anexo 3), donde en un primer apartado se realiza una descripción clínica del acontecimiento, mediante una separación de los datos subjetivos (síntomas) y objetivos (signos), así como de datos complementarios como son los datos analíticos. Posteriormente, estos datos son codificados según la denominación preferente de la terminología del Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas a Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (*WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 1984*).

En un segundo apartado se reseñan algunas características de la RAM como:

- Presentación: gradual, aguda o desconocida.
- Duración de la reacción: menos de 1 día, menos de una semana, o más de 1 semana.
- Aparato o sistema sobre el que aparece la reacción: cardiocirculatorio, piel y faneras, digestivo, respiratorio, etc.
- Fármaco al que se atribuye
- Severidad subjetiva: grado de incomfortabilidad referido por el paciente (asintomática, molesta intolerable).
- Severidad objetiva: donde se reseña la necesidad o no de suspender el fármaco, de administrar un tratamiento específico, o si la reacción dejó secuelas.

Una vez descrita la reacción adversa, se determina su gravedad, utilizando el método de Venulet (1977), que diferencia las reacciones en :

- **Leves:** no complican la enfermedad primaria, no requieren tratamiento, y el medicamento no debe ser suspendido.
- **Moderadas:** existen síntomas y signos claros, pero no están afectados órganos vitales. Cumplen todas las características de las leves, sin alcanzar ningún dato de las graves. Es motivo de inclusión como moderada el hecho de afectar a cualquier órgano vital, una disminución del nivel de conciencia, un incremento de la estancia hospitalaria, etc.
- **Severa:** fallecimiento o existencia de riesgo vital, disminución de la expectativa de vida del paciente, fallo de un órgano vital, o persistencia por más de 1 mes.

A continuación, se determina la frecuencia teórica de la reacción adversa, obtenida a partir de la consulta en los textos de referencia de farmacología y de textos sobre RAM que posteriormente describiremos (Fuentes de Información sobre RAM). Cuando la reacción adversa no está descrita en estos textos, se considera muy rara; sin embargo, se consultan fuentes de información sobre RAM más específicas. Si la incidencia de la reacción está documentada en más de un 10 % de los textos se considera **frecuente**, **ocasional** si la incidencia referida se encuentra $> 1\%$ y $\leq 10\%$, y **raras** si la incidencia está por encima del $0,1\%$ y \leq del 1% .

La patogenia de las reacciones adversas fué clasificada en dos grupos, siguiendo a Rawlins y Thompson (1978;1985): **reacciones adversas tipo A (farmacológicas) y tipo B (idiosincrásicas)**. Dentro de las reacciones tipo B (Bizarre) se incluyen la idiosincrasia metabólica y la hipersensibilidad alérgica, mientras que el resto (efecto farmacológico, interacción, sobredosificación, etc.) son consideradas de tipo A (Augmented).

En un último apartado de la evaluación de la RAM, se determina el grado de causalidad estableciéndose la relación causa-efecto entre el acontecimiento y el fármaco administrado. Se realiza mediante el algoritmo de Naranjo y col., 1981 (Anexo 3). Su estructura ha sido descrita anteriormente. Si dos medicamentos son sospechosos de haber ocasionado el efecto adverso, el algoritmo era aplicado por separado a cada uno de ellos, considerándose como causante del acontecimiento el fármaco que mayor puntuación obtuviera al aplicarle el algoritmo de Naranjo y col.

En el caso de que la puntuación fuera la misma, y la reacción fuera de tipo A, se consideraba a ambos como responsables de la reacción (interacción farmacodinámica); si por el contrario la RAM es de tipo B, se consideraba como causante el fármaco que, según los datos de la búsqueda bibliográfica, produjera con mayor frecuencia esta reacción. En algunas de las preguntas del algoritmo podrían surgir algunas dudas sobre la RAM, las cuales se discutieron entre el personal del Servicio de Farmacología Clínica en sesiones realizadas periódicamente. De la aplicación del método de Naranjo y col., obtenemos para cada reacción una puntuación que corresponde a un grado de causalidad: **cierto (> 9)**, **probable (5-8)**, **posible (1-4)**, y **dudoso (<1)**.

III.2. FORMACION DEL PERSONAL

Antes de iniciar el estudio se impartió un curso de formación en Farmacovigilancia, dirigido al personal de enfermería que trabajaba en las Unidades donde la monitorización se iba a llevar a cabo. El objetivo principal era optimizar en lo posible la recogida de datos, e incrementar la motivación de los profesionales sanitarios que participarían en el estudio.

Dicho curso fué organizado con la colaboración de la Dirección de Enfermería del Hospital y la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad Complutense de Madrid, impartándose de forma anual.

III.3. PROCESAMIENTO INFORMATICO DE LOS DATOS

Se almacenaron los datos recogidos en las hojas de protocolo descritas anteriormente, en 10 bases de datos en DBASE IV versión UNIX, mediante la elaboración de programas informáticos. La relación entre las diferentes base de datos se establecía mediante un campo común. En tres bases de datos más se codificaron los diagnósticos de enfermedad de la clasificación de Enfermedades, 9ª revisión clínica de la OMS, la clasificación de la OMS de las reacciones adversas, y la relación de especialidades Farmacéuticas vigente en 1990, elaborado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Relación de las Bases de Datos y su contenido.

- * Datos generales, filiación, fecha de ingreso, duración de monitorización, fecha de alta, etc.
- * Antecedentes personales.

- * Motivos de ingreso.
- * Diagnósticos de alta.
- * Fármacos prescritos en el mes anterior al ingreso.
- * Fármacos prescritos durante la hospitalización.
- * Fármacos prescritos al alta.
- * Antecedentes de reacciones adversas a medicamentos
- * Reacciones adversas que motivaron ingreso hospitalario.
- * Reacciones adversas durante la monitorización hospitalaria.
- * Códigos de enfermedades de la OMS.
- * Códigos de reacciones adversas de la OMS.
- * Productos comerciales codificados.

III.4. ANALISIS ESTADISTICO

Para la evaluación estadística utilizamos un programa informático de estadística, SPSS-PC+, utilizando técnicas de estadística descriptiva e inferencial.

III.4.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Aplicamos la técnicas habituales de estadística descriptiva, a los diferentes parámetros analizados en el estudio. Utilizamos medidas de frecuencia, para variables cualitativas, y las y de tendencia central para variables cuantitativas (media, mediana y moda) así como medidas de dispersión: varianza y desviación típica.

III.4.2. ESTADISTICA INFERENCIAL

Para el estudio de variables cuantitativas (edad, estancia media, duración de monitorización, consumo de fármacos) previamente comprobamos si se ajustaban a una distribución normal, aplicando posteriormente una t-Student (comparación de medias).

Si la distribución no hubiera sido normal, habríamos utilizado test no paramétricos. Para la comparación de variables cualitativas (sexo, antecedentes de RAM, etc.), utilizamos la prueba de Chi-cuadrado .

Para la evaluación de los factores de riesgo responsables de las RAM, construimos una nueva base de datos, en donde la unidad principal de estudio eran las prescripciones cardiovasculares y no los individuos. Consideramos las siguientes variables:

- Número de prescripciones cardiológicas en el mes anterior al ingreso.
- Número de prescripciones no cardiológicas en el mes anterior al ingreso.
- RAM
- Edad.
- Antecedentes de RAM.
- Sexo.
- Número de prescripciones cardiológicas desde el ingreso hasta el día anterior a la prescripción.
- Número de prescripciones no cardiológicas desde el ingreso hasta el día anterior a la prescripción.
- Número de prescripciones cardiológicas simultáneas con cada prescripción, entendidas como simultáneas aquellas que coincidieron en al menos un día.
- Número de prescripciones no cardiológicas simultáneas con cada prescripción.
- Duración prescripción.
- Tiempo transcurrido desde el ingreso, hasta el día que se realizó la prescripción.

Estas variables se incluyeron en un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente fue: reacciones adversas a fármacos cardiovasculares (codificadas como 0=No /1=SI) y las independientes, el resto de las variables anteriormente descritas.

Además de estas variables, hemos incluido en el modelo los siguientes términos de interacción:

- El producto de las prescripciones cardiológicas desde el ingreso a la prescripción, por el tiempo transcurrido hasta la prescripción.
- El producto de las prescripciones no cardiológicas por el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la prescripción.

Parece razonable que el tiempo transcurrido desde el ingreso a la prescripción, influya sobre la capacidad de producir efectos indeseables en el hospital, viéndose facilitada dicha capacidad por el consumo anterior a la prescripción.

- El número de prescripciones cardiológicas simultáneas por la duración de la prescripción.
- El número de prescripciones no cardiológicas simultáneas por la duración de la prescripción.

De esta forma evaluaríamos la posible interacción entre la duración de la prescripción, y el número de fármacos prescritos simultáneamente.

- Producto de las prescripciones cardiológicas previas al ingreso, por el tiempo transcurrido entre el ingreso y la prescripción.
- Producto de las prescripciones no cardiológicas previas al ingreso, por el tiempo transcurrido entre el ingreso y la prescripción.

III.5. FUENTES DE DOCUMENTACION UTILIZADAS SOBRE RAM

Utilizamos como fuentes de documentación tres tipos básicos de información sobre reacciones adversas:

a) Fuentes terciarias: incluyen libros de consulta o de referencia:

- Meyler' Side Effects of Drugs (SED) de G. Dukes, 11^a edition; Amsterdam: Excerpta Medica, 1988. Es un libro de referencia esencial sobre reacciones adversas. Se publica cada tres o cuatro años desde 1958, actualizado anualmente por los "*Side Effects of Drugs Annuals*" (SEDA). Presenta temas monográficos por grupos farmacoterapéuticos, con revisiones críticas realizadas por grupos de expertos. Dispone de índices acumulativos para números anteriores, lo que facilita realizar una rápida revisión del tema.
- Textbook of Adverse Drug Reactions , de D.M.Davies, 4^aEdition; Oxford: Oxford Univ.Press, 1991. Es un libro de texto esencial de reacciones adversas, que se publica cada cuatro años, y clasifica a las reacciones según organos y sistemas.
- Iatrogenic Diseases, de P.f. D'Arcy and J.P. Griffin, 3^a Edition; Oxford: Oxford Univ. Press, 1986. Libro de características similares al anterior.
- Martindale-The Extra Pharmacopeia de E.F. Reynolds (Ed).30^a Edition. The Pharmaceutical Press, Londres 1989. Libro básico de consulta sobre productos farmacéuticos. Presenta monografías sobre la mayor parte de las sustancias incluyendo apartados sobre RAM e interacciones.

- Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (8ª Edición en español. Panamericana, Madrid 1989). Libro básico de Farmacología.

b) Fuentes secundarias: recogen referencias bibliográficas por medio de sistemas de índices, resúmenes o revisiones. Permiten el acceso a las fuentes primarias.

- Reactions Weekly. Publicación semanal que revisa lo publicado en unas 1700 revistas sobre artículos de RAM e Interacciones. Publica un índice mensual, semestral, y anual.

- Iowa Drug Information Service (IDIS). University of Iowa. Iowa city, Iowa 52242 USA. Es un sistema de microfichas de recuperación de información de medicamentos, que cubre unas 160 revistas farmacoterapéuticas. Se actualiza mensualmente y contiene índices por fármacos y por situaciones clínicas. Dispone desde el año 1991 de un CD-ROM con los índices desde 1985 acumulados mensualmente, que permite la búsqueda por descriptores, autores, revistas, etc.

c) Fuentes Primarias : aquellas donde la información es nueva, en forma de artículos, cartas, y notas. En casi todas las revistas de Medicina, Farmacología, Farmacia y Terapéutica se publican de forma permanente o esporádica secciones en las que se pueden leer reacciones adversas: "The Lancet", "The New England Journal of Medicine", "BMJ British Medical Journal" "Drug Safety" etc.

IV. RESULTADOS

IV.1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA

Durante el período Octubre de 1985 a Diciembre de 1993 se han monitorizado un total de 2.093 pacientes ingresados en el hospital, 1.023 (48,9%) en el Servicio de Cardiología, y 1.070 en el Servicio de Medicina Interna.

En la tabla I se describen las características generales de la muestra:

	CARDIOLOGÍA	MEDICINA	TOTAL
Nº PACIENTES	1.023 (48,9%)	1.070 (51,1%)	2.093
EDAD MEDIA	63,48 ± 13,08	67,94 ± 15,46	65,76 ± 14,51
± D.E			
(Min-Max)	(15-93)	(17-98)	(15-98)
DISTRIBUCION POR SEXOS	356 ♀ (34,8%) 667 ♂ (65,2%)	337 ♀ (31,5%) 733 ♂ (68,5%)	693 ♀ (33,1%) 1400 ♂ (66,9%)
ESTANCIA MEDIA			
± D.E.	19,16± 13,50	26,9± 23,05	23,11 ± 19,37
(Min-Max)	(0-98)	(1-273)	(0-237)
RAM HOSPITAL	132 (12,9%)	100 (9,3%)	232 (11%)

Tabla I: Características generales de la muestra estudiada.

El 85,2% de los pacientes fueron dados de alta por mejoría clínica, el 8,9% por traslado a otros servicios hospitalarios, principalmente Cirugía y Unidad de Cuidados Intensivos. La mortalidad de la muestra estudiada fue del 5,8% siendo de 9,4% en el área de Medicina y de 2,1% en Cardiología.

Las características de los pacientes en cuanto a sus hábitos, fueron los siguientes. El 48,4% de los pacientes tomaban café de forma rutinaria u ocasional, mientras que un 50,7% de los pacientes no tomaban café. El 50,7% eran no fumadores, el 26,7 % fumaban o lo hacían de forma ocasional, y un 21,7 % eran exfumadores (se consideraba exfumador cuando referían no fumar desde hacía 2 años).

El 46,9% de los pacientes referían ingesta de alcohol, de los cuales un 28,2% bebían de forma habitual, y un 18,7% de forma esporádica. Un 52,9% de los pacientes no referían ingesta de alcohol. En la tabla II se describe la cantidad de alcohol ingerida por los pacientes bebedores, calculando el porcentaje sobre el total de los pacientes que referían ingesta de alcohol:

INGESTA DE ALCOHOL (gr/d)	Nº PACIENTES	PORCENTAJE
0-50 (Pequeña)	144	24,4%
50-100 (Moderada)	132	22,3%
> 100 (Importante)	148	25,0%
Desconocido	167	28,3%

Tabla II: Cantidad de alcohol ingerida por los pacientes que referían ingesta de alcohol.

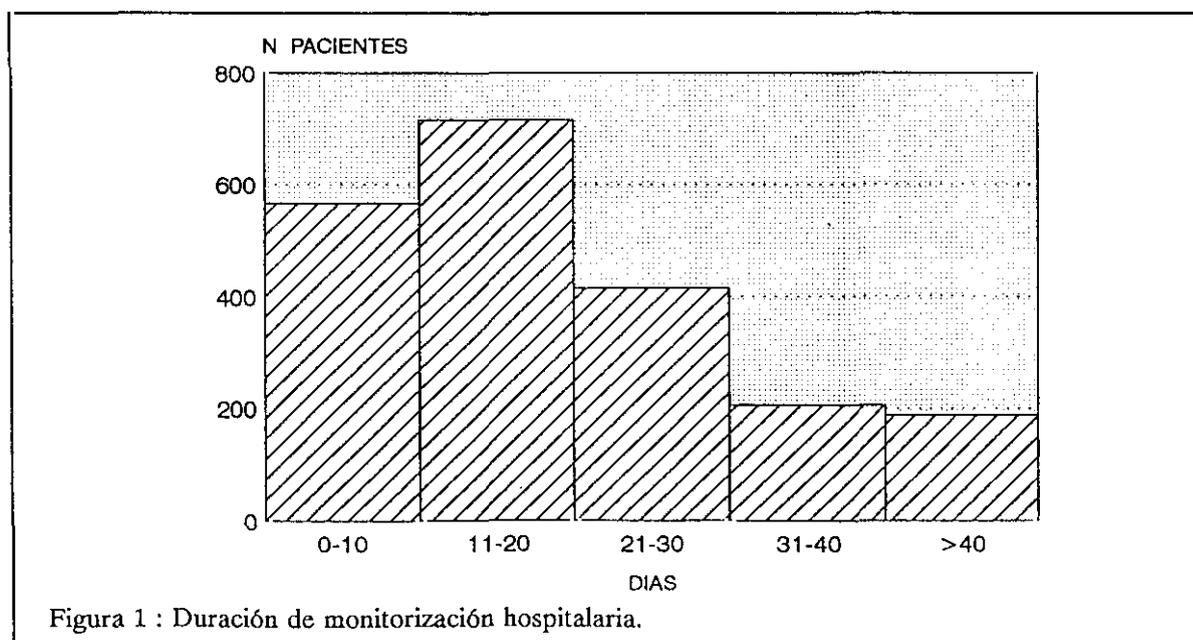
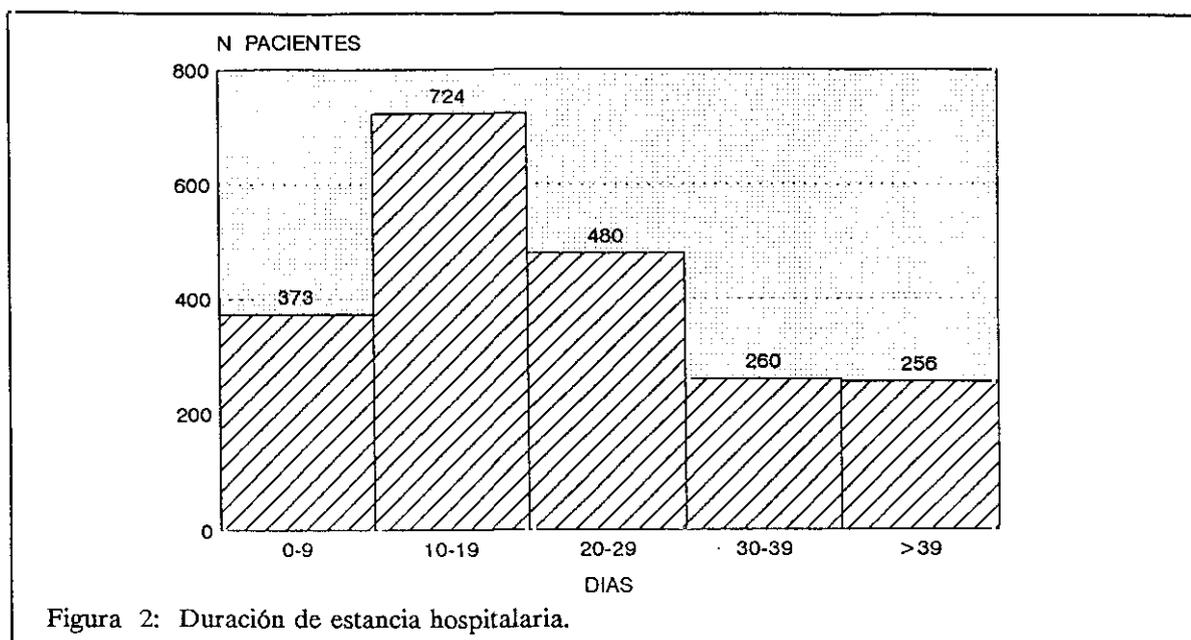


Figura 1 : Duración de monitorización hospitalaria.

El tiempo medio de monitorización de los pacientes (ver figura 1) fue de $19,66\% \pm 16,52$ días, (mediana 16 días) siendo mayor en el área de Medicina que en el área de

Cardiología ($23,61\% \pm 20,66\%$ -mediana 19 días- en el área de Medicina, frente a $15,80\% \pm 12,18\%$ -mediana 13 días- en Cardiología).

La estancia media hospitalaria es de $23,11\% \pm 19,37\%$ días, (mediana 18 días) como



se muestra en la figura 2. En el área de Cardiología fue de $19,16 \pm 13,50$ días (mediana 16) y en el área de Medicina la media de la duración de estancia fue de $26,90 \pm 23,05$ días (mediana 22).

El tiempo medio de monitorización y la duración de estancia media no coinciden, debido a que algunos pacientes no ingresaban directamente en las áreas donde iban a ser monitorizados, por lo que la fecha de ingreso no coincidía con la fecha de inicio de la monitorización.

En cuanto al consumo de fármacos el mes anterior al ingreso, la media fue de $2,61 \pm 2,09$ fármacos (-mediana 3-). Un 43,7% referían haber consumido antes del ingreso de 1-3 fármacos, un 18,9 % entre 4-5 fármacos, un 7,3 % entre 6-8 fármacos, y un 0,7 % más de 8 fármacos (Figura 3).

En el consumo de fármacos hospitalarios, la media fué de $6,50 \pm 3,79$ fármacos (mediana 6), con una distribución que se muestra en la figura 4.

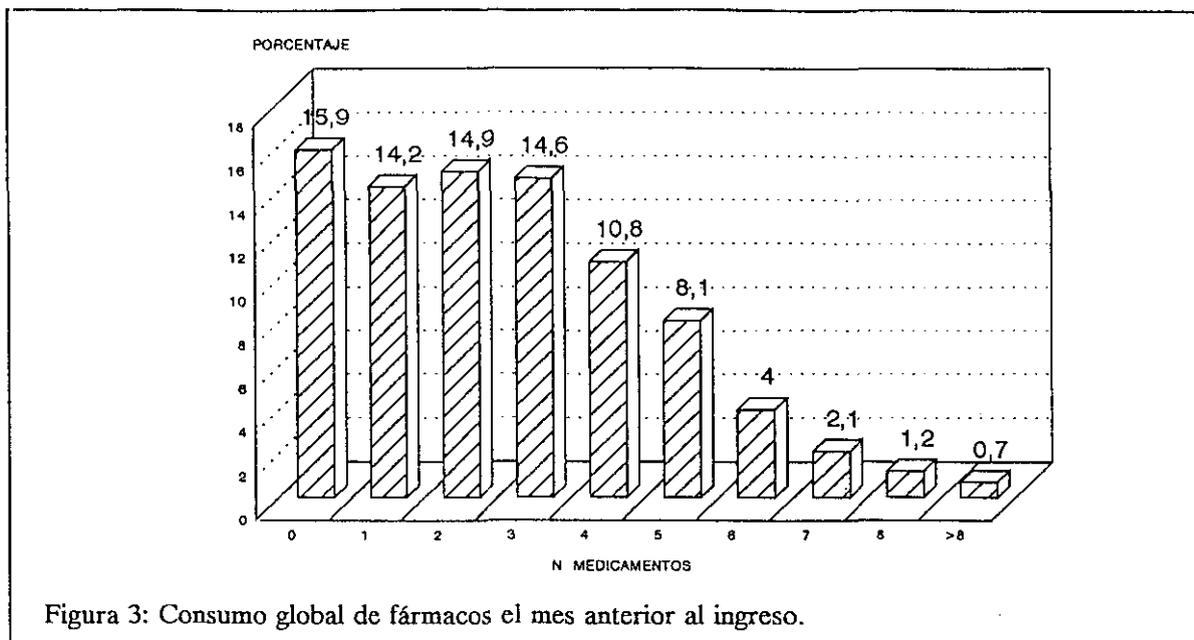


Figura 3: Consumo global de fármacos el mes anterior al ingreso.

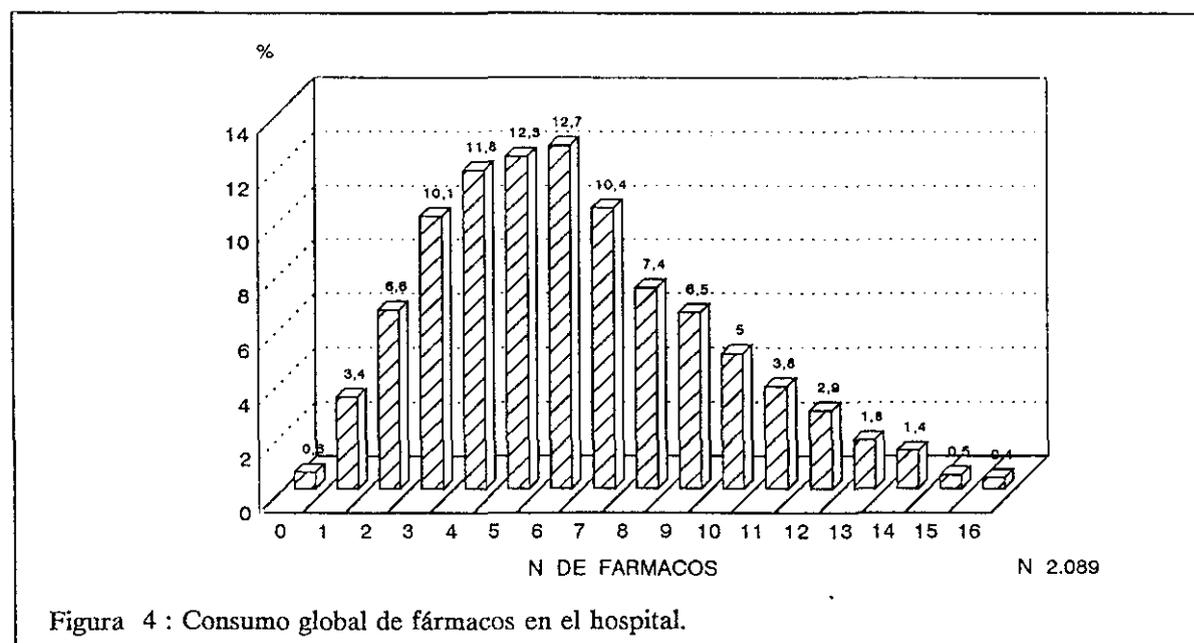
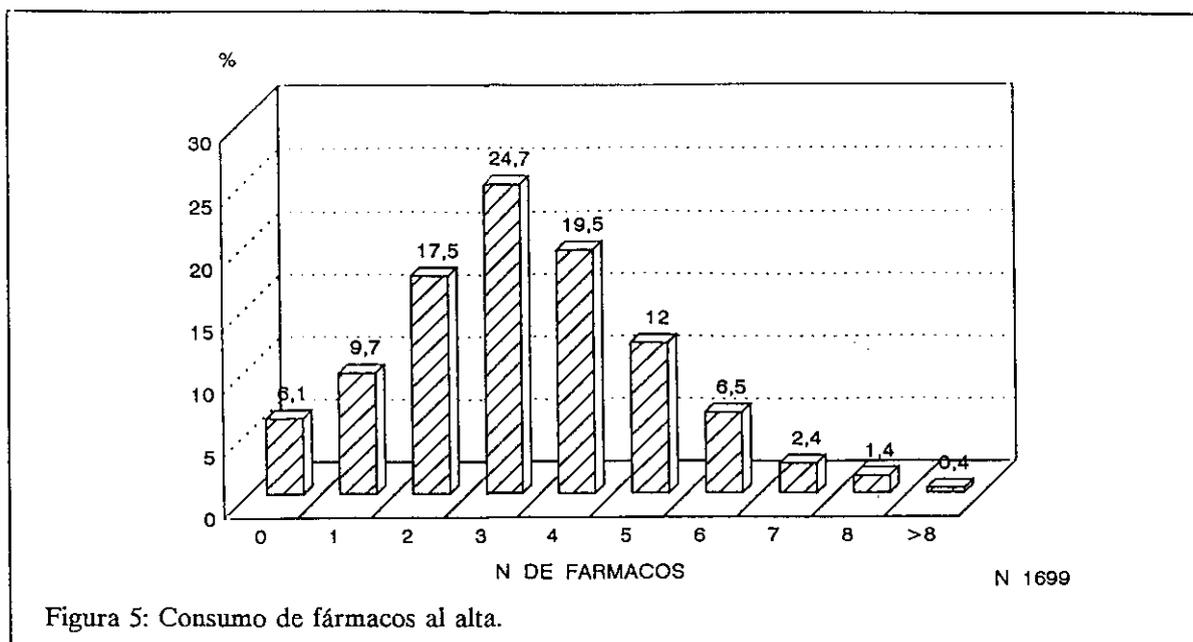


Figura 4 : Consumo global de fármacos en el hospital.

La media del número de fármacos prescritos al alta, fue de $3,27 \pm 1,79$ (mediana 4), con una distribución que se muestra en la figura 5.

IV.2. CONSUMO DE FARMACOS CARDIOVASCULARES

El 51% de los pacientes tomaban algún fármaco del grupo cardiovascular, un mes anterior al ingreso. El 73,9% lo hizo durante su estancia hospitalaria, y el 60,4% de los pacientes presentaban algún fármaco cardiovascular en su tratamiento de alta.



En el área de Cardiología el consumo de fármacos cardiovasculares previos al ingreso, fue mayor que en el área de Medicina, siendo de 57,9% en Cardiología y del 40,3% en Medicina Interna.

El consumo de fármacos cardiovasculares durante la estancia hospitalaria, asimismo, fue mayor en Cardiología que en Medicina, (94,2% frente a 54,3% respectivamente).

En el tratamiento al alta de los pacientes ingresados en Cardiología, en el 83% figuraban fármacos del grupo C, mientras que en Medicina, tan sólo, en el 38,6% de los pacientes figuraba un fármaco cardiovascular.

IV.3. PRESCRIPCIONES DE FARMACOS CARDIOVASCULARES

Del total de prescripciones realizadas en el mes anterior al ingreso (4707) el 44,7% corresponden a fármacos cardiovasculares, como se muestra en la figura 6.

Características de las prescripciones:

Tan sólo un 4,1% de las prescripciones fueron realizadas por automedicación. La duración de la prescripción fue de 1 a 3 meses en el 28,4% de los pacientes, más de 3 meses el 11,7%, de 1 año el 5,1%, y más de 1 año el 54,8%. La frecuencia de la administración de los medicamentos fue de rutina, en el 87,4%, y ocasional en el 12,6% de los pacientes.

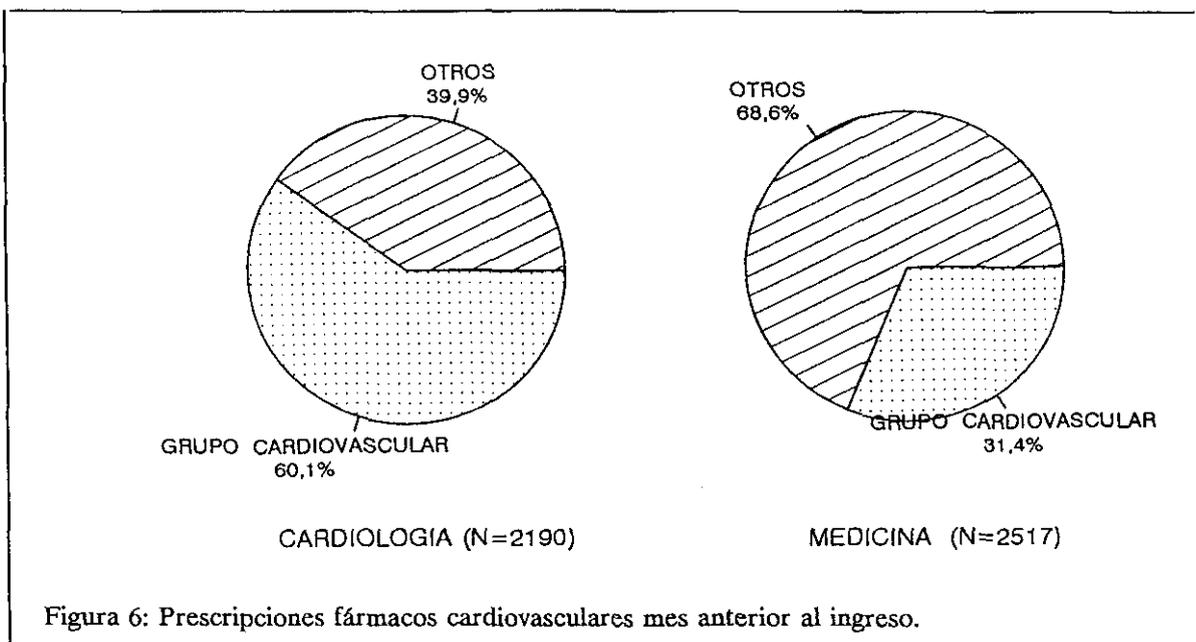


Figura 6: Prescripciones fármacos cardiovasculares mes anterior al ingreso.

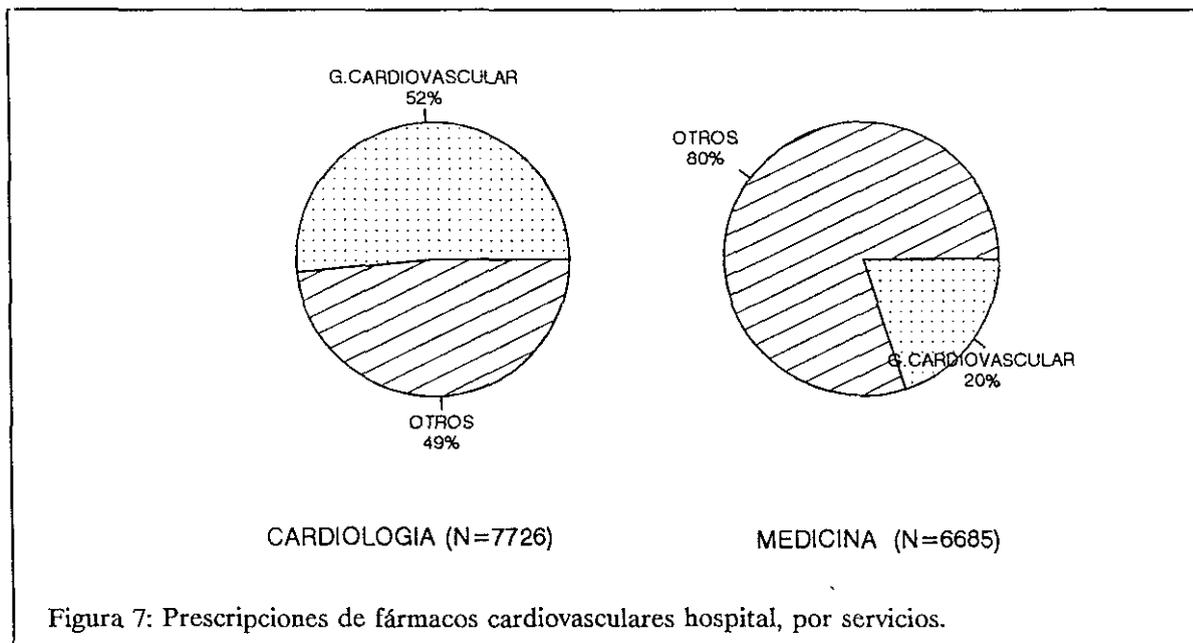
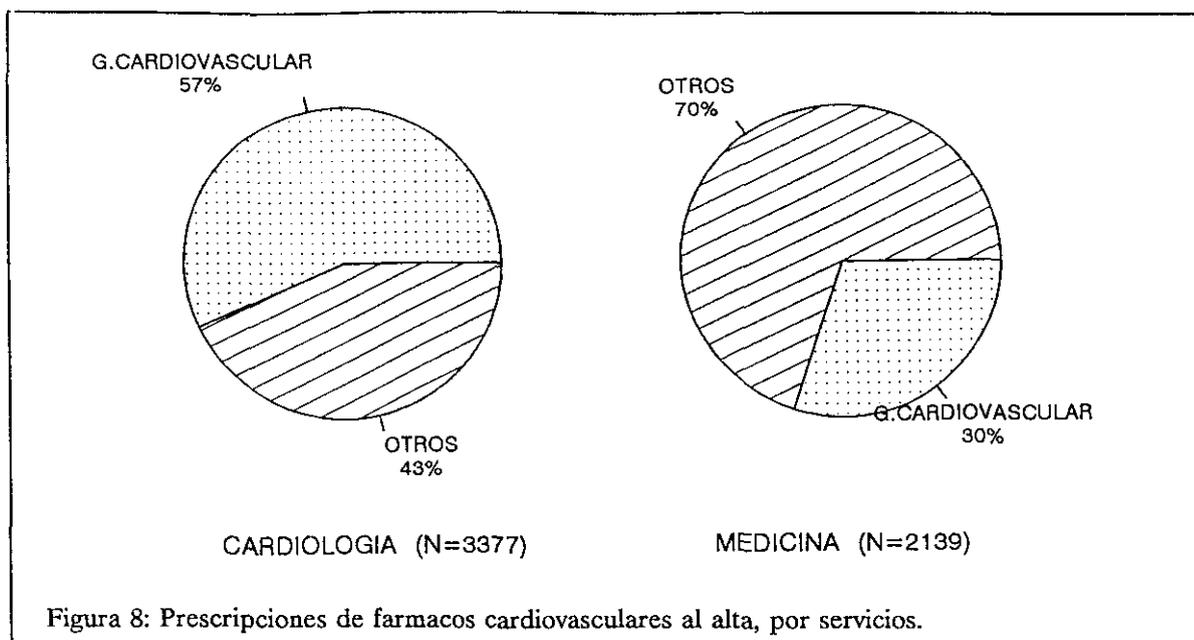


Figura 7: Prescripciones de fármacos cardiovasculares hospital, por servicios.

Del total de prescripciones monitorizadas en el hospital, (N:15.411) el 35,9% correspondieron a fármacos cardiovasculares. El 46,4% de todas la prescripciones realizadas en el momento del alta, (N:5.516) eran prescripciones de fármacos del grupo cardiovascular. En las figuras 7 y 8 se muestra el porcentaje de prescripciones de fármacos del grupo cardiovascular correspondientes a cada servicio, durante la monitorización hospitalaria y al alta.



IV.4. INGRESOS POR RAM

IV.4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

De los 2.093 ingresos hospitalarios, 46 pacientes ingresaron por RAM lo que supone un 2,2% del total. De ellos, 43 presentaron una RAM y 3 presentaron simultáneamente dos RAM, siendo al menos una de ellas motivo de ingreso.

De los 1.023 pacientes ingresados en Cardiología, 11 pacientes presentaron una RAM en el momento del ingreso, lo que supone que el 1,1% de los ingresos en este área fueron causados por una RAM. En el área de Medicina, de los 1.070 pacientes ingresados, el 3,3% (35) presentaban una RAM en el momento del ingreso. (Tabla III)

	PACIENTES INGRESOS-RAM	PACIENTES TOTAL	FRECUENCIA RAM
CARDIOLOGIA	11	1.023	1,1%
MEDICINA	35	1.070	3,3%
GLOBAL	46	2.093	2,2%

Tabla III: Frecuencia de ingresos por RAM.

En la tabla IV y V se describen todas las reacciones que motivaron ingreso en el área de Cardiología y Medicina. La digoxina fue el fármaco cardiovascular que con mayor frecuencia originó ingreso hospitalario en el área de Cardiología, provocando fundamentalmente alteraciones del ritmo cardíaco: extrasístoles ventriculares, bradicardia y bloqueo auriculo-ventricular. La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos fueron los medicamentos implicados en el área de Medicina, dando lugar fundamentalmente a hemorragia digestiva.

TIPO DE RAM	N PACIENTES	FARMACO	PRESENTACION	PAATOGENIA	MOTIVO INGRESO
BRADICARDIA	2	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
BLOQUEO A-V	1	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
	1	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	A	S
	1	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	A	S
	1	AMIODARONA	COMPRI MIDOS	A	S
EXTRASISTOLES	1	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
INSUF. CARDIACA	1	VERAPAMIL	GRAGEAS	A	S
SINCOPE	1	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	A	S
	1	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
CONFUSION	1	HALOPERIDOL	GOTAS	A	N

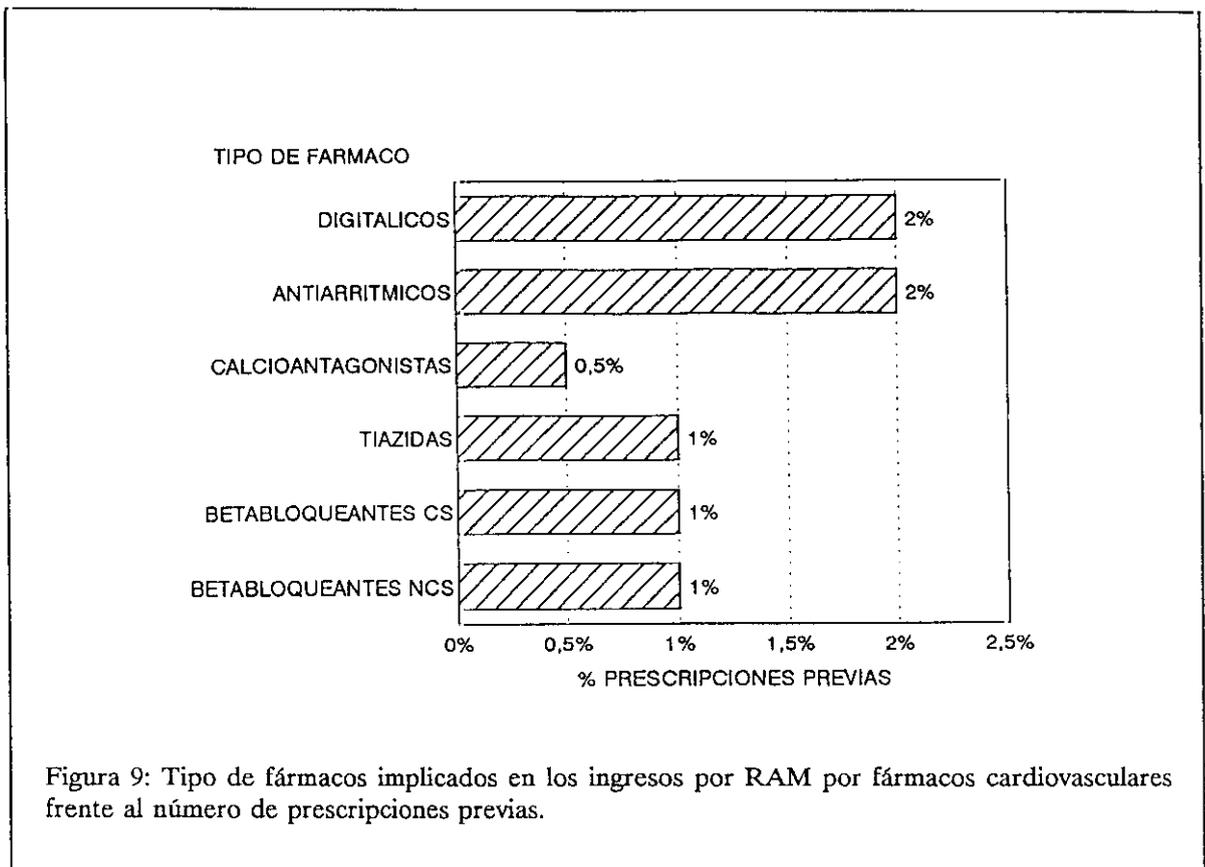
Tabla IV: Descripción de las RAM que motivaron ingreso, en el área de Cardiología.

TIPO DE RAM	NUMERO DE PACIENTES	FARMACO	PRESENTACION	PAATOGENIA	MOTIVO DE INGRESO
HEMATEMESIS	14	A. A. S.	COMPRI MIDOS	A	S
	2	DICLOPENAC	COMPRI MIDOS	A	S
	1	PIROXI CAM	COMPRI MIDOS	A	S
	1	AAS+CODEINA	COMPRI MIDOS	A	S
	1	TEOFILINA	COMPRI MIDOS	A	S
MELENA	7	ASPIRINA	COMPRI MIDOS	A	S
	1	PIROXI CAM	COMPRI MIDOS	A	S
ULCERA DUODENAL SANGRANTE	1	CLONIXINATO DE LISINA	COMPRI MIDOS	A	S
	1	AC. NI FLUMI CO	COMPRI MIDOS	A	S
GASTRITIS HEMORRAGICA	1	ASPIRINA	COMPRI MIDOS	A	S
DIARREA	1	AMPICILINA SODICA+BENZ	AMPOLLAS	A	S
NAUSEAS	1	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
DOLOR ABDOMINAL	1	AMPICILINA	CAPSULAS	A	S
BRADICARDIA	2	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	A	S
TAQUI CARDIOA SUPRAVENTRI.	1	EUFILINA	AMPOLLAS	A	N
TAQUI CARDIA	1	TEOFILINA	COMPRI MIDOS	A	N
INSF. CARDIACA	1	INDAPAMIDA	COMPRI MIDOS	A	S
CONFUSION	1	HALOPERI DOL	GOTAS	A	S
DESCENSO ACT. PRTROMBINA	1	ACENOCUMAROL	COMPRI MIDOS	A	N
REACCION ANAFILACTOIDE	1	AMIDOTRI ZOAT CONTRASTE RX	VI AL	B	S
ABSCESO EN LUGAR INYEC.	1	ANTI BIOTI CO	AMPOLLAS	B	S

Tabla V: Descripción de las RAM que motivaron ingreso en el área de Medicina.

IV.4.2. INGRESOS POR RAM PRODUCIDAS POR FARMACOS CARDIOVASCULARES

Los fármacos del grupo cardiovascular fueron responsables en un 25,9% de las RAM que motivaron ingreso hospitalario. En la figura 9 vemos el porcentaje de prescripciones que originaron RAM, distribuidas por servicio y subgrupo terapéutico.



IV.4.3. CARACTERISTICAS GENERALES

Todas las reacciones adversas que se presentaron en el momento del ingreso en el área de Cardiología (11), fueron el motivo de hospitalización excepto una (confusión causada por haloperidol). Estas reacciones fueron todas de tipo A.

Asimismo en el área de Medicina todas las reacciones fueron motivo de ingreso (42) excepto en tres pacientes en los que, la reacción no fue el motivo principal de ingreso. Tan solo dos reacciones fueron de tipo B, el resto fueron de tipo A.

IV.5. RAM DURANTE LA HOSPITALIZACION

IV.5.1. DESCRIPCION GENERAL

En la tabla VI se describen las reacciones adversas, debidas a fármacos del grupo cardiovascular en el área de Cardiología:

Tabla VI: Descripción de las RAM debidas a farmacos cardiovasculares.

E	S	G. TERAP.	FARMACO	PRESENTACION	R. A. M.	T	G	I	
78	H	C01B1A	PROPAFENONA	COMPRI MIDOS	DIARREA	A	M	3	
49	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	9	
43	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	8	
41	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	4	
41	H	C01D3A	NITROGLICERINA	GEL	CEFALEA	A	M	5	
50	H	C01B1A	MEXILETINA	CAPSULAS	HIPO TENSION	A	M	5	
43	H	C07A1B	NALODOL	TABLETAS	ISQUEMIA PERIFE	A	L	3	
62	H	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	EDEMA PULMONAR	A	S	3	
63	V	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	RASH ERITEMATOS	B	M	3	
63	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	RASH ERITEMATOS	B	M	3	
56	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	5	
56	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	CEFALEA	A	M	5	
60	V	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	L	7	
68	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	EXTRASISTOLES	A	S	5	
68	V	C01D3A	NITROGLICERINA	GEL	CEFALEA	A	M	2	
78	V	C01D2A	VERAPAMIL	GRAGEAS	DOLOR ABDOMINAL	A	L	5	
78	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	L	5	
59	V	C07A1A	ATENOLOL	OMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	4	
59	V	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	HIPO TENSION	A	M	4	
54	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	7	
60	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	RASH PURPURICO	B	M	6	
56	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	CEFALEA	A	M	3	
44	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	CEFALEA	A	M	4	
63	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	3	
69	V	C01D3B	NITROGLICERINA	GRAGEAS	CEFALEA	A	L	3	
37	V	C01D2A	NIFEDIPINA	COMPRI MIDOS	RETARD	CEFALEA	A	M	3
37	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	3	
76	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	HIPO TENSION	A	L	4	
79	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	7	
76	V	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	RASH	B	M	3	
76	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	RASH	B	M	3	
69	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	3	
73	V	C01B1A	MEXILETINA	CAPSULAS	DIARREA	A	M	7	
62	V	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	DOLOR ABDOMINAL	A	M	3	
47	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	3	
47	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	DISPEPSIA	A	M	3	
65	H	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	HIPO TENSION	A	L	3	
65	H	C01D3A	M. ISOSRBIDE	COMPRI MIDOS	HIPO TENSION	A	L	3	
73	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	3	
59	H	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	8	
59	H	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	BLOQUEO A-V	A	M	8	
59	H	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	BLOQUEO A-V	A	M	8	
68	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	DISPEPSIA	A	M	5	
83	H	C03B1A	FUROSEMIDA	COMPRI MIDO	HIPOCALIEMIA	A	M	8	
74	H	C01B1A	PROPAFENONA	COMPRI MIDOS	ANOMALIAS ECG	A	M	6	
72	H	C01D3A	NITROGLICERINA	AMPOLLAS	CEFALEA	A	M	4	
37	H	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	3	
59	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	5	
78	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	DOLOR ABDOMINAL	A	L	6	
61	H	C03B1A	BUMETANIDE	COMPRI MIDOS	HIPO TENSION	A	L	6	
61	H	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPO TENSION	A	L	5	
76	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	10	
77	H	C01A1A	METILDIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	9	
60	H	C01B1A	PROPAFENONA	COMPRI MIDOS	INESTABILIDAD	A	L	4	
60	H	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	ANOMALIAS ECG	A	L	5	
60	H	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	EDEMA EN EEII	A	M	4	
78	H	C01D1A	DIPIRIDAMOL	GRAGEAS	CEFALEA	A	L	4	
78	H	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	L	8	
75	H	C01A1A	METILDIGOXINA	COMPRI MIDOS	NERVIOSISMO	A	L	5	
75	H	C01A1A	METILDIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	L	5	
75	H	C01A1A	METILDIGOXINA	COMPRI MIDOS	DIARREA	A	L	5	
70	H	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	EDEMA EN EEII	A	M	7	
66	H	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	REACCION ALERGI	B	M	3	
66	H	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPO TENSION	A	M	3	
67	H	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	M	4	
73	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	5	
68	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	M	1	
51	V	C01B1A	MEXILETINA	CAPSULAS	DOLOR ABDOMINAL	A	L	6	
72	V	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	RASH	B	L	6	
72	V	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRI MIDOS	RASH	B	L	4	
64	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	HIPO TENSION	A	M	7	

57	H	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	L	5
69	H	C01B1A	PROPAFENONA	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	S	4
67	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPOTENSION	A	M	7
67	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	NAUSEA	A	M	6
50	V	C03B1A	FUROSEMIDA	VI ALES	INESTABILIDAD	A	L	6
55	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPOTENSION	A	L	3
55	V	C03A1A	HIDROCLOROTIAZIDA	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	L	3
55	V	C03B1A	BUMETAMIDA	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	L	3
69	H	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	INESTABILIDAD	A	L	8
77	H	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	EDEMA EN EEII	A	M	6
83	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	S	8
63	V	C03B2A	ESPIRONOLACTONA	COMPRI MIDOS	RASH	B	M	5
67	H	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	SOFOCOS	A	M	7
48	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	L	4
36	V	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	L	7
63	H	C02B4A	ENALAPRIL O	COMPRI MIDOS	TOS	A	M	3
63	H	C02B4A	ENALAPRIL O	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	M	7
58	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	L	5
50	H	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	CEFALEA	A	M	6
53	H	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	L	4
49	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	RASH ERITEMATOS	A	M	7
70	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	ANOMALIAS ECG	A	L	6
78	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	8
54	H	C07A1A	ATENOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	7
57	V	C03A1B	CLORT+ESPIRONOL.	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	5
50	V	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	L	6
63	V	C01D1A	DIPIRIDAMOL	GRAGEAS	DOLOR ABDOMINAL	A	L	3
63	V	C01D1A	DIPIRIDAMOL	GRAGEAS	MALESTAR GENERA	A	L	3
62	V	C01D2A	NIFEDIPI NO	CAPSULAS	VASODILATAACION	B	L	4
68	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	ARRITMIA	A	M	4
48	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	L	5
52	V	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	M	3
52	V	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	DISNEA	A	M	3
77	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	RASH	B	M	8
68	H	C01B1A	PROPAFENONA	AMPOLLAS	RASH ERITEMATOS	B	M	6
56	V	C07A1A	BISOPROLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	7
63	H	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	M	4
63	H	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	M	6
88	H	C01D2A	NIFEDIPI NO	COMPRI MIDOS RETARD	EDEMA EN EEII	A	M	4
50	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPOTENSION	A	M	7
66	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	CEFALEA	A	M	5
66	V	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	M	7
49	H	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	INESTABILIDAD	A	M	6
65	V	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	DOLOR ABDOMINAL	A	M	7
62	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	L	5
80	H	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	DOLOR ABDOMINAL	A	L	8
77	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	EXTRASISTOLES	A	M	7
52	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	BRADICARDIA	A	M	7
52	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPOTENSION	A	M	7
66	H	C01D3A	M. ISOSORBIDE	COMPRI MIDOS	CEFALEA	A	M	3
61	V	C02B4A	CAPTOPRIL	TABLETAS	HIPOTENSION	A	M	9
72	V	C01D3A	M. ISSOSORBIDE	COMPRI MIDOS	VERTIGO	B	M	4
67	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	RASH	B	M	6
60	V	C01D3A	NITROGLICERINA	PARCHES	PRURITO	B	L	6
39	V	C01D2A	NIFEDIPI NA	COMPRI MIDOS	HIPOTENSION	A	M	4
84	V	C07A1B	PROPANOLOL	COMPRI MIDOS	BRADICARDIA	A	L	8
87	V	C01B1A	MEXILETINA	CAPSULAS	DIARREA	A	M	7
60	V	C01D2A	NIFEDIPI NA	CAPSULAS	VASODILATAACION	A	L	4
60	V	C01B1A	AMIODARONA	INYECTABLES	RASH	B	M	9
70	H	C0A1A	DIGOXINA	COMPRI MIDOS	VOMITOS	A	M	8

E: EDAD S: SEXO T: TIPO DE RAM G: GRAVEDAD I: IMPUTABILIDAD

A continuación se describen las reacciones adversas debidas a farmacos cardiovasculares en el área de Medicina (tabla VII).

E	S	G. TERAP.	FARMACO	PRESENTACION	R. A. M.	T	G	I
79	V	C03B1A	FUROSEMIDA	VIALES	RASH PURPURICO	B	M	7
55	V	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	CEFALEA	A	L	3
86	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	VOMITOS	A	M	3
66	V	C03B1A	AC. ETACRINICO	TABLETAS	HIPOGLUCEMIA	A	M	6
68	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	VOMITOS	A	L	4
76	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRIMIDOS	CEFALEA	A	L	3
80	H	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRIMIDOS	CEFALEA	A	M	4
70	H	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	CEFALEA	A	M	2
84	H	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRIMIDOS	CEFALEA	A	L	6
74	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	EXTRASISTOLES	A	M	4
63	V	C01B1A	AMIODARONA	COMPRIMIDOS	NEUMONITIS	A	S	7
68	V	C03A1A	HIDROCLOROTIAZIDA	COMPRIMIDOS 50 MG	INESTABILIDAD	A	M	4
78	V	C01D1A	DIPYRIDAMOL	GRAGEAS 50 MG	INESTABILIDAD	A	M	6
44	V	C03B1A	SEGURIL	VIALES 20	VOMITOS	A	L	5
66	V	C01D2A	DILTIAZEM	COMPRIMIDOS 60 MG	BLOQUEO A-V	A	S	6
72	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	VOMITOS	A	L	7
89	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	BRADICARDIA	A	M	5
67	H	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRIMIDOS	CEFALEA	A	L	8
70	H	C03B1A	FUROSEMIDA	COMPRIMIDO	INESTABILIDAD	A	M	5
77	H	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	VOMITOS	A	M	8
54	V	C01A1A	DIGOXINA	INYECTABLE	EXTRASISTOLES	A	M	7
64	H	C01D2A	NIFEDIPINA	CAPSULAS	RASH	B	L	7
79	V	C01A1A	DIGOXINA	COMPRIMIDOS	HIPOTENSION	A	M	4
85	V	C01A3A	DOPAMINA	AMPOLLAS	TAQUICARDIA	A	M	7
68	V	C01D3A	D. ISOSORBIDE	COMPRIMIDOS	CEFALEA	A	M	3

E: EDAD T: TIPO DE RAM I: IMPUTABILIDAD
S: SEXO G: GRAVEDAD

Tabla VII: Descripción de las RAM debidas a fármacos cardiovasculares, en el área de Medicina.

IV.5.2. FRECUENCIA

De los 1.023 pacientes monitorizados en el área de Cardiología, 132 presentaron una RAM durante su ingreso, lo que supone una incidencia del 12,9%. En el área de Medicina fueron monitorizados 1.070 pacientes presentando 100 de ellos una RAM lo que significa una incidencia del 9,3% (Tabla VIII).

	RAM HOSPITAL	PACIENTES TOTAL	FRECUENCIA RAM
CARDIOLOGIA	132	1.023	12,9%
MEDICINA	100	1.070	9,3%
GLOBAL	232	2.093	11%

Tabla VIII: Distribución de frecuencia de RAM durante la hospitalización, por servicios.

Del total de prescripciones registradas durante la monitorización (N:15411), se detectaron 292 reacciones adversas lo que suponen el 1,9%. En la figura 10 se representa la

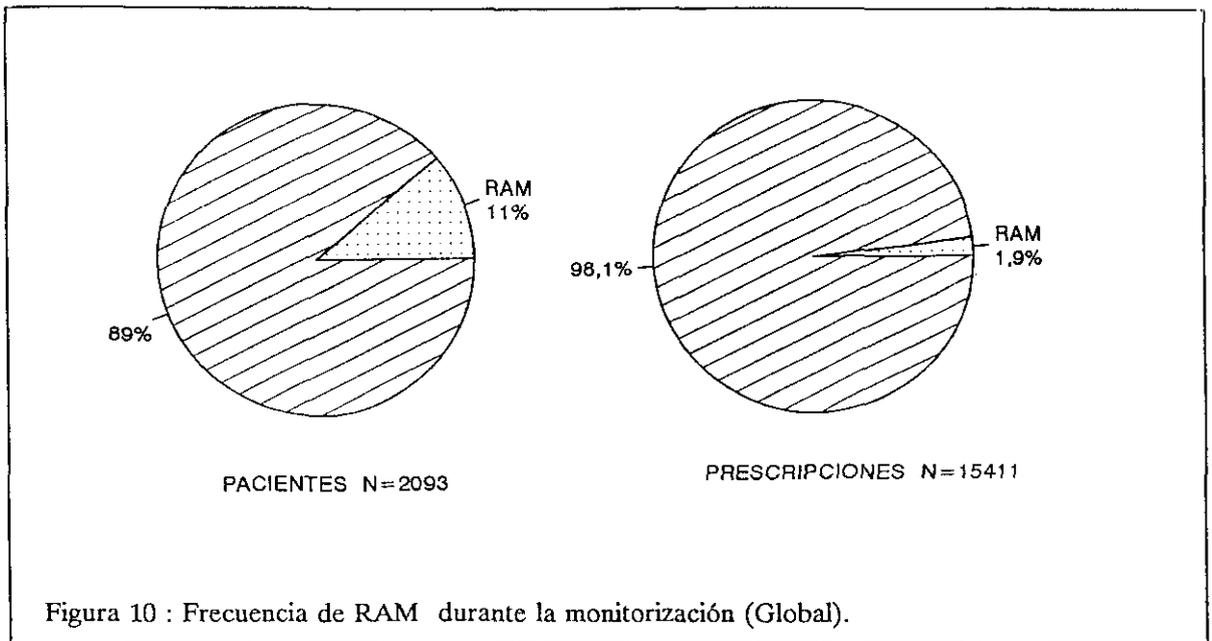


Figura 10 : Frecuencia de RAM durante la monitorización (Global).

frecuencia de RAM durante la monitorización, en relación al número de pacientes y al total de prescripciones realizadas.

IV.5.3. FRECUENCIA DE RAM DEBIDAS A FARMACOS DEL GRUPO CARDIOVASCULAR:

Del total de reacciones adversas detectadas durante la hospitalización (292), 169 fueron debidas a fármacos del grupo cardiovascular, lo que supone un 53,6% del total de RAM. Se detectaron 131 reacciones en el área de Cardiología y 25 en el área de Medicina,

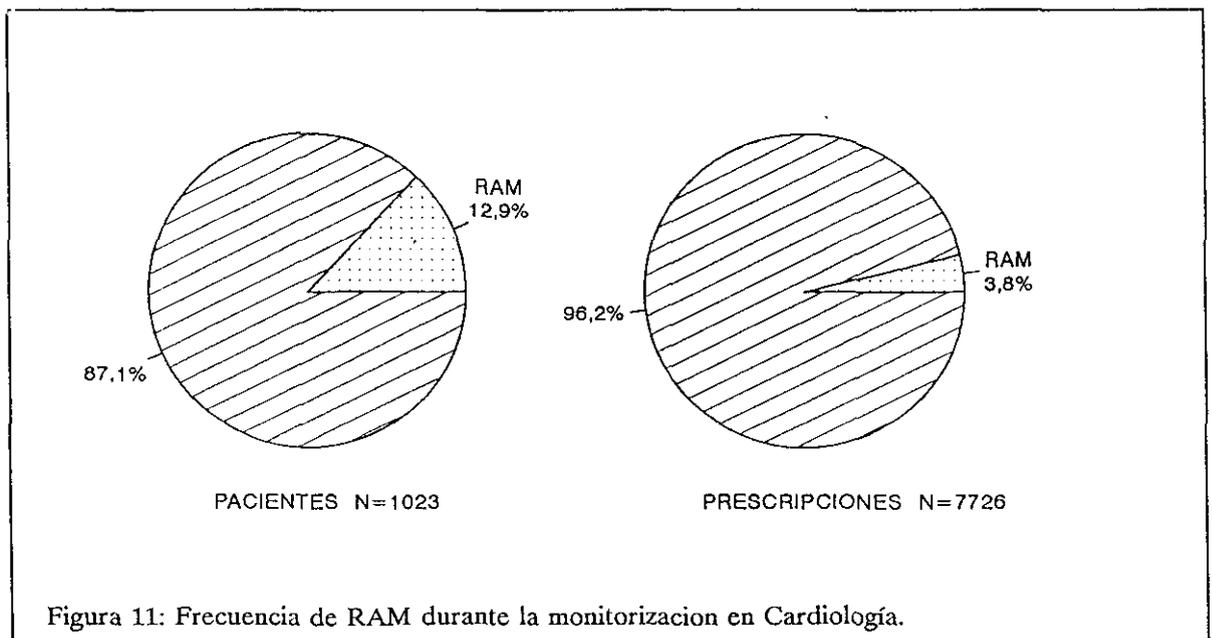


Figura 11: Frecuencia de RAM durante la monitorización en Cardiología.

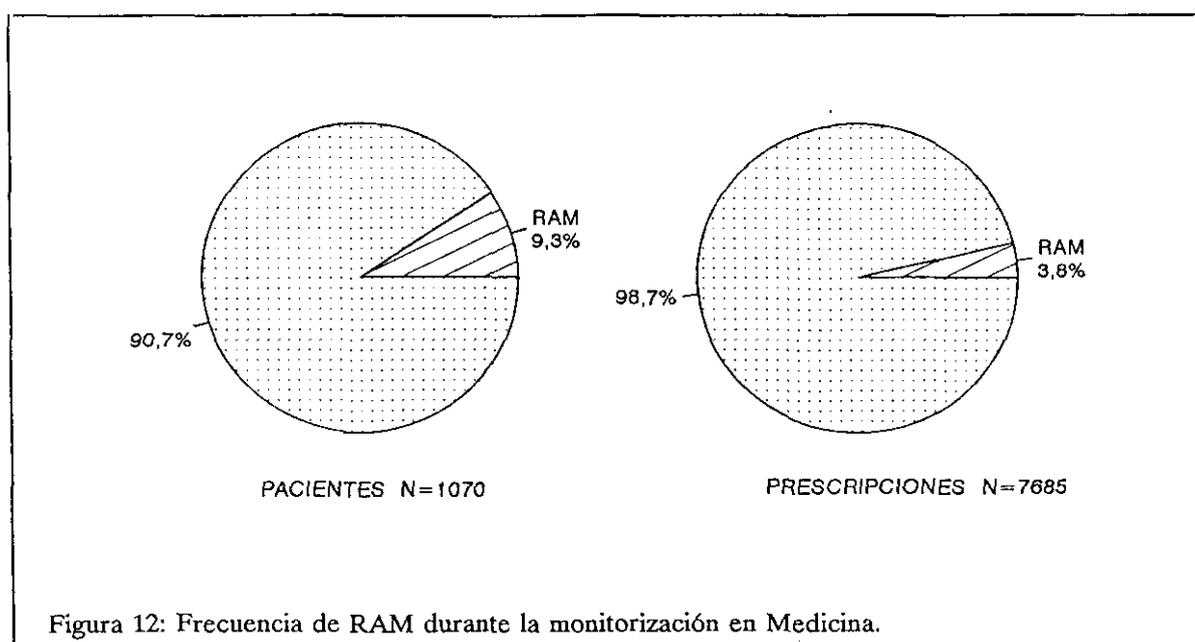
es decir, el 73,5% de las reacciones adversas en el Servicio de Cardiología fueron debidas a fármacos del grupo cardiovascular, y el 21,9% lo fueron en el área de Medicina.

El total de prescripciones de fármacos cardiovasculares durante la monitorización fue de 5521 (Cardiología: 3979 y Medicina Interna: 1542). El porcentaje de prescripciones del grupo C, que dieron lugar a reacciones adversas fue del 2,8%, siendo en el área de Cardiología del 3,2%, y en el área de Medicina del 1,6%. (Odds-Ratio 0,48; Intervalo de confianza 0,31-0,76).

IV.5.4. TIPO DE FARMACOS IMPLICADOS EN LAS RAM DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES

En la tabla IX se describen los fármacos más comúnmente implicados en las reacciones adversas detectadas durante la monitorización, debidas a fármacos del grupo C, y su distribución por servicios.

La distribución por subgrupos terapéuticos de las RAM a fármacos del grupo C, fue similar en ambas áreas, para fármacos de los subgrupos antagonistas del calcio, vasodilatadores coronarios, nitratos, y diuréticos en general. El de digitálicos fue el grupo más representativo como causante de RAM del grupo C, siendo mayor el porcentaje de prescripciones de fármacos de este subgrupo que dieron lugar a RAM, en el área de



Cardiología que en Medicina. Un 4% de las prescripciones de betabloqueantes cardioselectivos, en el área de Cardiología dió lugar a RAM, sin embargo en el área de Medicina, el porcentaje de prescripciones de betabloqueantes fue menor, no detectandose ninguna RAM a este subgrupo terapéutico (betabloqueantes-CS- y -NCS-).

G.TERAPEUTICO	CARDIOLOGIA		MEDICINA	
	RAM	%PRESCRIP.	RAM	%PRESCRIP.
DIGITALICOS	17	4% (364)	8	2% (297)
OTROS MED. INSF.CARDIACA	0	- (5)	1	14% (7)
ANTIARRITMICOS	10	5% (186)	1	12% (8)
VD.CORONARIOS	3	2% (113)	1	1% (59)
CALCIOANTAGONISTAS	27	3% (799)	4	3% (115)
NITRATOS	37	3% (934)	5	2% (174)
NITRATOS+ VD.CORON	1	4% (23)	0	- (10)
INHIBIDORES ECA	11	3% (319)	0	- (16)
TIACIDAS	1	1% (62)	1	3% (29)
DIURETICOS + AHORRADORES DE K+.	1	1% (83)	0	- (80)
D. ALTO TECHO	4	0,7% (501)	4	0,7% (545)
D.AHORRADORES K+	1	1% (75)	0	- (107)
BETABLOQUEANTES CS	10	4% (242)	0	- (3)
BETABLOQUEANTE NCS	8	3% (217)	0	- (14)

Tabla IX: Grupo de fármacos implicados en las RAM debidas a fármacos cardiovasculares, por servicios, según el número de prescripciones, realizadas de cada grupo.

IV.5.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS RAM DEBIDAS A FARMACOS CARDIOVASCULARES.

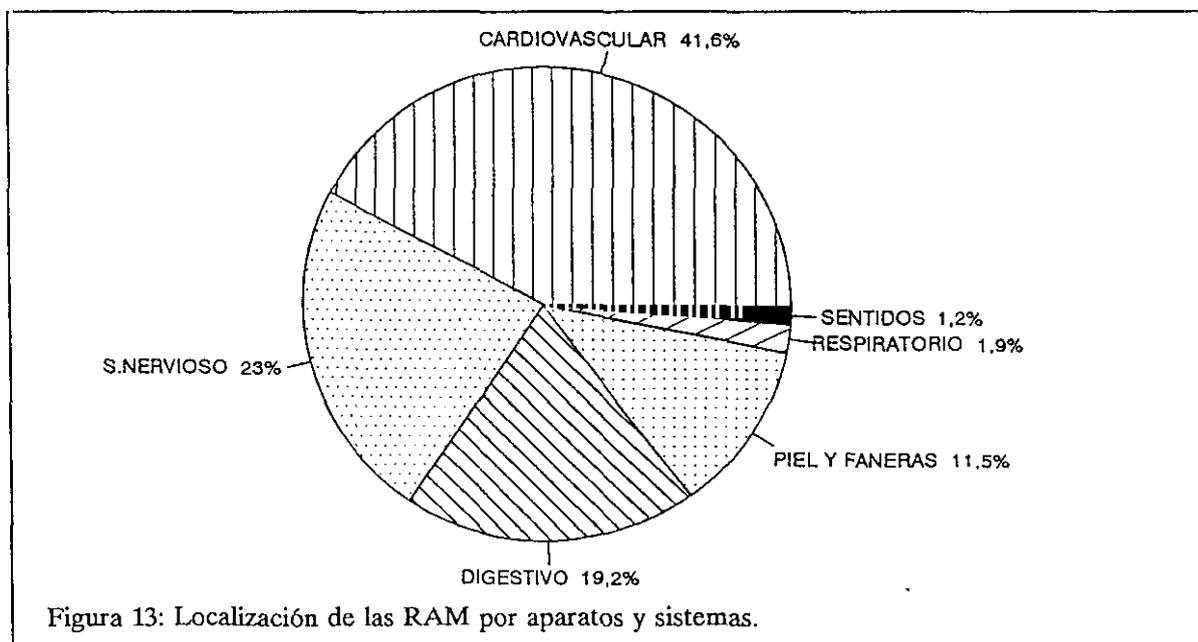
De las 156 RAM, en el 68,5% (107) la forma de presentación de la reacción fue aguda, en el 29,4% (46) de forma gradual y en tres casos no se pudo precisar. El 44,2% de las reacciones tuvieron una duración de 1 día, el 50% entre 1-7 y tan solo un 5,7% duraron más de 7 días.

El 89,7% de las reacciones fueron descritas por los pacientes como molestas, un 8,3% asintomáticas, y tan solo un 1,9% refirió sintomatología intolerable.

En el 60% de las reacciones se suspendió el fármaco sospechoso, el 44,2% precisaron tratamiento y tan solo 4 reacciones dejaron secuelas.

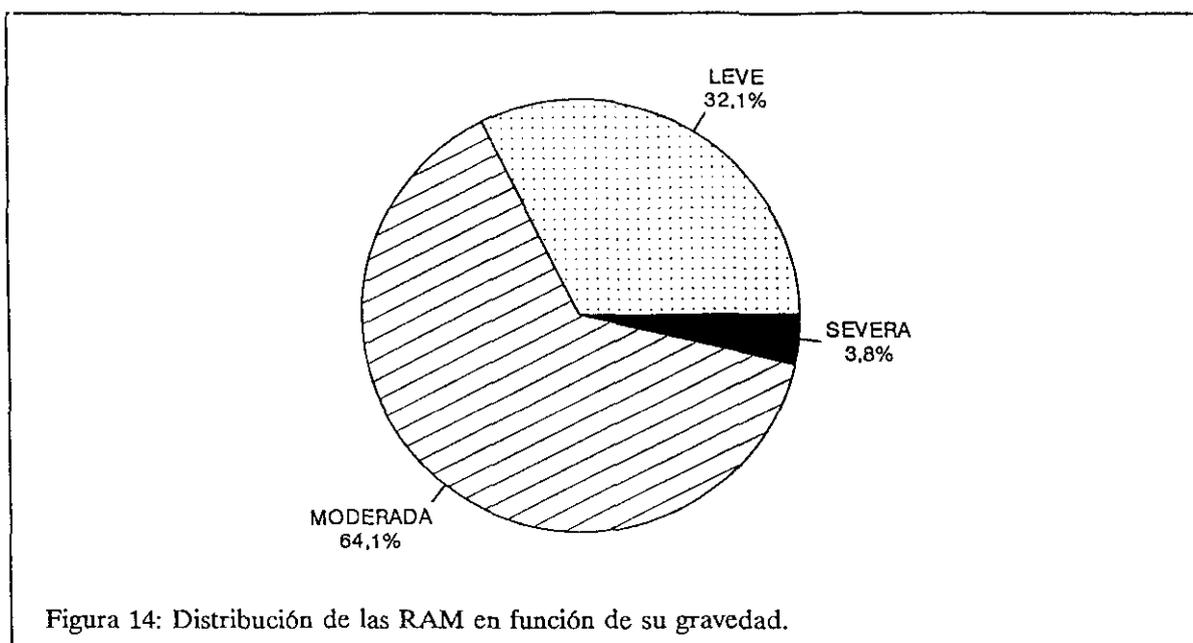
IV.5.5.1. Localización por aparatos de las reacciones adversas:

En la figura 13 aparecen los órganos más comúnmente afectados por las RAM, donde se aprecia que la localización más frecuente de las reacciones fue la cardiovascular (41,6%), seguida del sistema nervioso (23%) y aparato digestivo (19,2%). La sintomatología de las reacciones adversas fueron dermatológicas en un 11,5 %, afectaron al aparato respiratorio en un 1,9%, y a los órganos de los sentidos en un 1,2 %.



IV.5.5.2. Gravedad:

En cuanto a la gravedad de las reacciones siguiendo los criterios de Venulet y cols. (1977) podemos ver en la figura 14 como se distribuyen los porcentajes correspondientes:



Las reacciones que fueron consideradas como graves correspondieron a dos pacientes en el área de Medicina: una debida a neumonitis por amiodarona y un bloqueo A-V tras la administración de diltiazem. En el área de Cardiología se detectaron cuatro reacciones graves, que correspondieron a un edema agudo de pulmón tras las administración de atenolol en una mujer de 62 años; un bloqueo A-V tras la administración de digital en una mujer de 83 años que precisó ingreso en unidad de cuidados intensivos para monitorización cardíaca y seguimiento; la aparición de extrasístoles ventriculares frecuentes tras la administración de digital en un varón de 68 años; y un episodio de bradicardia marcada tras la administración de propafenona en una mujer de 69 años.

Todos los pacientes se recuperaron después de la reacción, no produciéndose ningún caso de fallecimiento por causa de la reacción.

IV.5.5.3. Causalidad:

El grado de causalidad de las RAM más frecuente, según el método de Imputabilidad aplicado (Naranjo y col.1982) fue de probable, al que pertenecieron el 55,8% de las RAM debidas a fármacos cardiovasculares, a continuación se consideraron posibles el 41%, y ciertas el 3,2%. La distribución puede apreciarse en la tabla X.

CAUSALIDAD	IMPUTABILIDAD	Nº (%)
PROBABLE	5-8	87 (55,8%)
POSIBLE	1-4	64 (41%)
CIERTA	≥ 9	5 (3,2%)
TOTAL	-	156 (100%)

Tabla X: Distribución de las RAM en función del grado de causalidad.

IV.5.5.4. Patogenia:

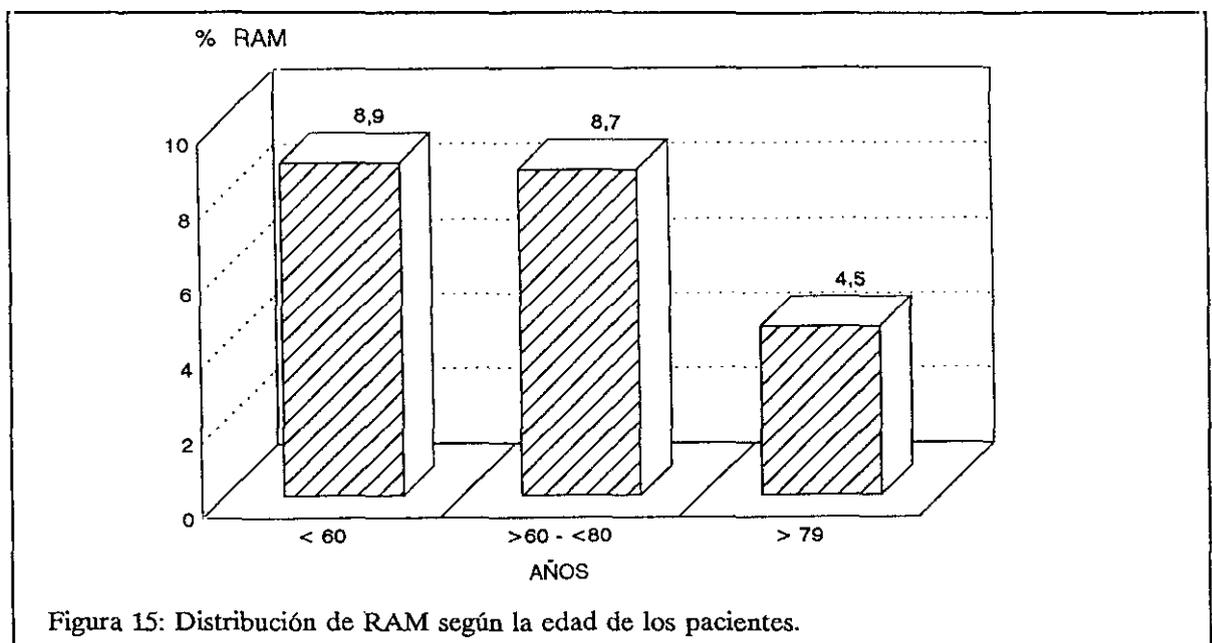
El 88,5% de las RAM fármacos del grupo cardiovascular fueron farmacológicas (tipo A) y tan solo el 11,5% fueron de tipo B (Idiosincrásicas)

IV.6. FACTORES DE RIESGO

IV.6.1. EDAD

La edad media en los pacientes que presentaron RAM debida a fármacos cardiovasculares y los que no presentaron RAM fue similar ($64,7\% \pm 14,6$ frente a $65,8\% \pm 12,1$ respectivamente) sin existir diferencias estadísticamente significativas mediante la aplicación de un test de comparación de medias ($p = 0,32$)

Considerando solo los pacientes que tomaron fármacos del grupo cardiovascular, en el grupo de pacientes que no presentaron RAM en el hospital, la media de edad fue de $66,7 \pm 12,8$, frente a $64,7 \pm 12,1$ en los pacientes que desarrollaron RAM. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. ($p = 0,07$).



Al aplicar un modelo de regresión logística considerando el total de prescripciones cardiovasculares, y las variables descritas en el apartado análisis estadístico, encontramos un coeficiente de variación $B = -0,014$ con una $OR = 0,98$ y $p = 0,02$, lo que indica que la edad, controlando por todas las variables del modelo, ejerce un efecto protector, sobre el desarrollo de reacciones adversas producidas por fármacos cardiovasculares.

IV.6.1. SEXO

La distribución por sexos se describe en tabla XI, donde se aprecia una discreta diferencia entre los varones y las hembras que presentaron RAM frente a los que no las presentaron.

SEXO	NO RAM	RAM	TOTAL
HEMBRAS	641	52	693
VARONES	1327	73	1400
TOTAL	1968	125	2093

TABLA XI: Distribución por sexos de las RAM.

La incidencia de RAM en el grupo de mujeres fue del 7,5% y en los hombres de 5,2%, esta diferencia fue estadísticamente significativa al aplicar una prueba de Chi-cuadrado. ($p = 0.03$) (OR=0,46; 0,67-0,97).

Sin embargo cuando consideramos exclusivamente los pacientes que tomaron fármacos cardiovasculares las diferencias no fueron estadísticamente significativas. ($p = 0,07$)

En el modelo multivariante el coeficiente de regresión del sexo fue de $B = -0,293$ OR= 0,7 $p = 0,09$. Estos resultados indican que sigue pareciendo que el sexo femenino tiene mayor tendencia al desarrollo de RAM cardiovasculares, pero esta relación no tiene significación estadística. Por lo tanto el riesgo de padecer las mujeres más reacciones adversas a fármacos cardiovasculares, es debido al menos parcialmente a la influencia de otras variables estudiadas como son el consumo de fármacos, la edad o los antecedentes de RAM.

IV.6.3. ANTECEDENTES DE RAM

El 3,3% de los pacientes presentaban antecedentes de, al menos, una reacción adversa. En la tabla IX se aprecian los porcentajes correspondientes de antecedente de RAM, y de aparición de RAM durante la hospitalización.

ANTECEDENTES RAM	RAM HOSP.	NO RAM HOSP.	TOTAL
SI	14	56	70
NO	111	1912	2023
TOTAL	125	1968	2093

Tabla XII: RAM y Antecedentes de RAM.

La Incidencia de RAM en los pacientes que presentaron antecedentes de RAM, fue del 20% y la de los pacientes que no presentaban antecedentes de RAM del 5,5%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa al aplicar una prueba de Chi-cuadrado ($p < 0,001$).

Realizamos también esta comparación sólo, entre los pacientes que consumieron fármacos cardiovasculares, apreciándose una incidencia de RAM en los pacientes que referían antecedentes de RAM del 22,6% frente al 7,5% en los pacientes que no referían antecedentes de RAM. Esta diferencia fue asimismo estadísticamente significativa al aplicar una Chi-cuadrado ($p < 0,001$).

En el modelo de regresión logística aplicado que incluía todas las variables descritas en el apartado de material y métodos, hemos encontrado un coeficiente de regresión $B = 1,01$ $p < 0,001$ $OR = 2,76$. Estos resultados confirman la significación estadística encontrada en el análisis bivariante, e indican que los pacientes con antecedentes de RAM, desarrollan con mayor frecuencia RAM a fármacos cardiovasculares.

IV.6.4. DURACION DE ESTANCIA HOSPITALARIA

La duración de estancia media en los pacientes que presentaron RAM fue de $26,2 \pm 15,8$ días y en los que no presentaron RAM fue de $22,9 \pm 19,5$ días. Esta diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$)

IV.6.5. FRECUENCIA DE RAM Y CONSUMO DE FARMACOS

IV.6.5.1. Comparacion de medias.

El número de medio de fármacos prescritos el mes anterior al ingreso, no mostró diferencias estadísticamente significativas, entre los pacientes que presentaron reacción adversa a fármacos cardiovasculares y los que no las presentaron ($p = 0,21$)

El número medio de fármacos prescritos en el hospital sí mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes que desarrollaron RAM en el hospital, frente a los que no lo hicieron ($p < 0,001$).

Además comprobamos que esta diferencia fue asimismo significativa, al realizar una comparación de medias entre los pacientes que consumieron fármacos cardiovasculares en el hospital y presentaron una RAM ($8,5 \pm 3,3$), y los pacientes que consumieron fármacos cardiovasculares, y no desarrollaron RAM ($7,1 \pm 4,4$) ($p = 0,001$).

IV.6.5.2. Frecuencia de RAM y consumo de fármacos cardiovasculares

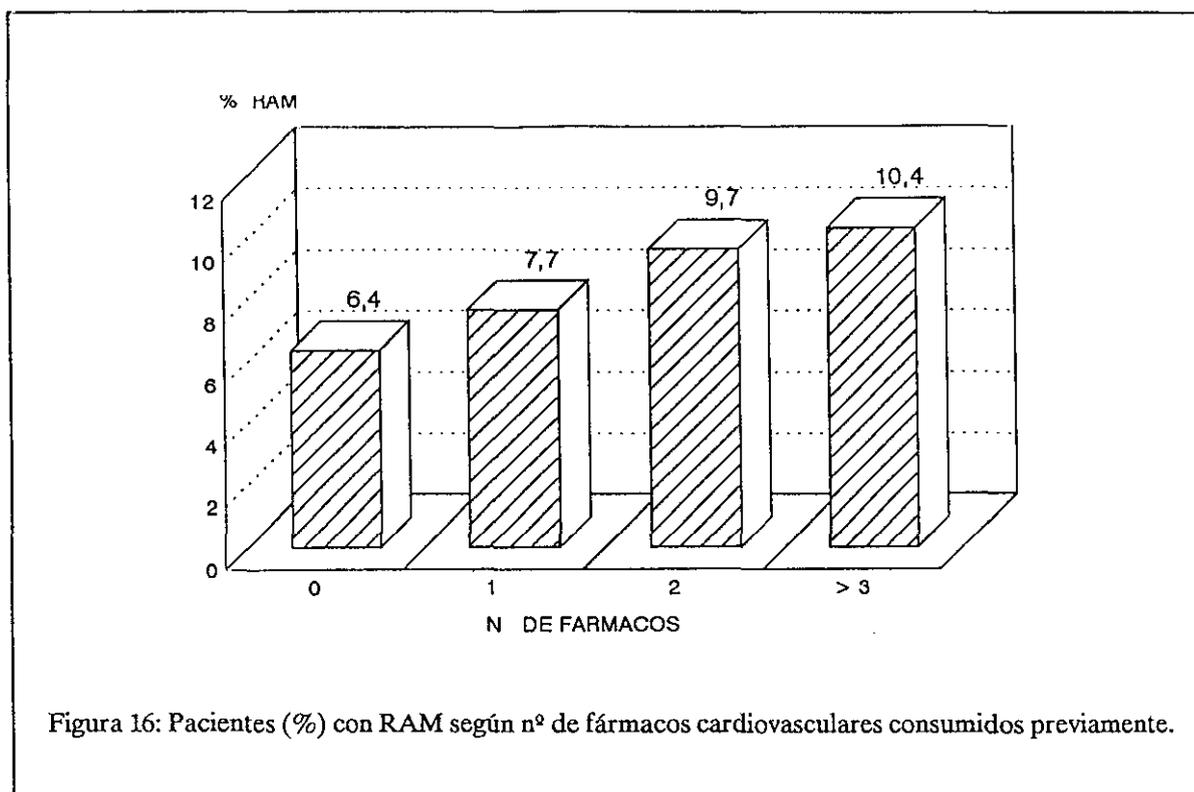
El consumo medio de fármacos cardiovasculares prescritos el mes anterior del ingreso presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que no desarrolló RAM a fármacos cardiovasculares ($0,97 \pm 1,2$), y el grupo de pacientes que desarrolló RAM ($1,48 \pm 1,3$) ($p < 0,001$).

Procedimos a excluir a aquellos pacientes de los que no conocíamos los fármacos consumidos previamente, comprobando que se mantenía esa diferencia estadísticamente significativa mediante una Chi-cuadrado de tendencia ($p = 0,03$).

En la figura 16 se describen los porcentajes correspondientes según el consumo de 1, 2 ó más de 3 fármacos cardiovasculares y el porcentaje de RAM.

El consumo de fármacos cardiovasculares prescritos durante la hospitalización, mostró una diferencia estadística significativa, entre los pacientes que presentaron RAM ($2,4 \pm 1,3$) frente a los pacientes que no presentaron RAM ($1,6 \pm 1,5$) ($p < 0,001$).

Excluyendo aquellos pacientes que no consumieron fármacos cardiovasculares durante las hospitalización, la media de fármacos fue de $2,2 \pm 1,3$ en los pacientes que no

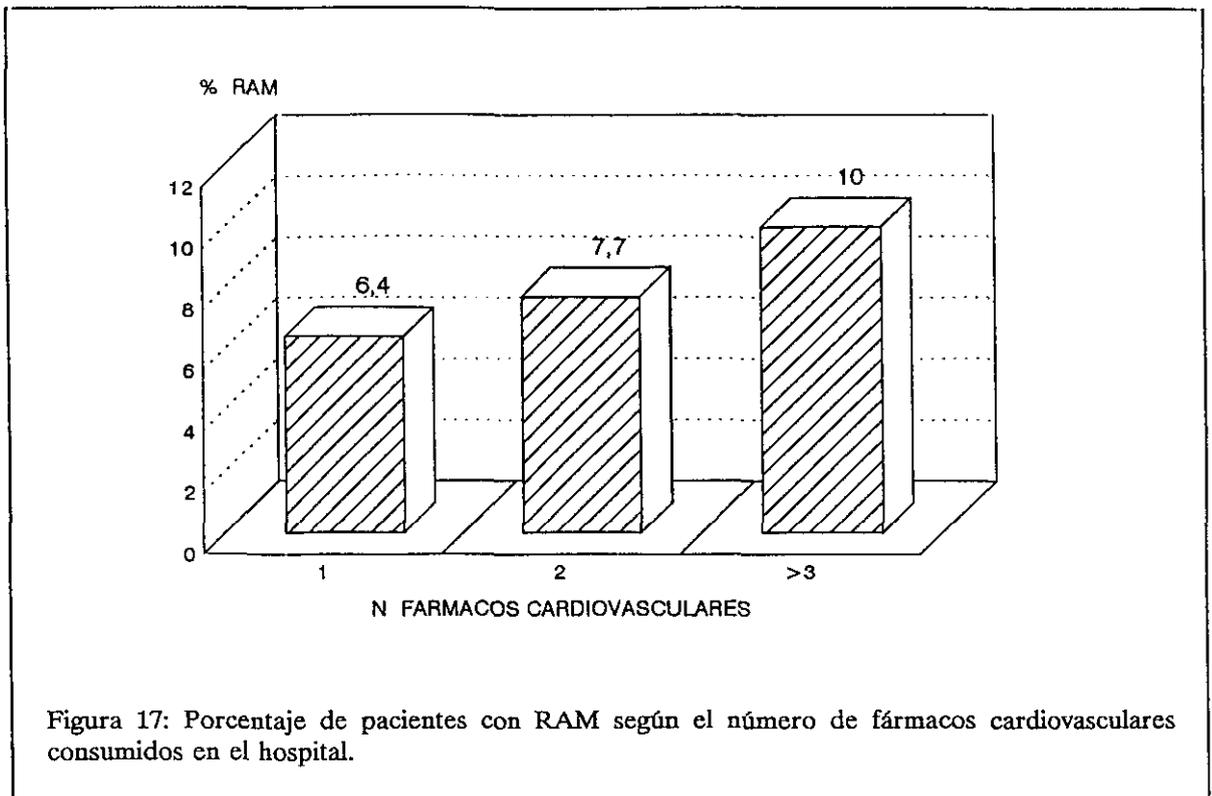


desarrollaron RAM, frente a $2,4 \pm 1,3$ en aquellos que presentaron reacción adversa. Esta diferencia se mantuvo asimismo estadísticamente significativa ($p = 0,04$).

En la figura 17 se muestran los porcentajes correspondientes según el consumo durante la hospitalización, de 1, 2 ó más de 3 fármacos cardiovasculares, y el porcentaje de RAM. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas al aplicar una Chi-cuadrado de tendencia ($p = 0,01$).

Sin embargo al aplicar el modelo de regresión logística, considerando todas las variables descritas anteriormente, el consumo de fármacos cardiovasculares y no cardiovasculares en el mes anterior al ingreso, mostraron coeficientes de variación muy próximos a 0 ($B = 0,02$; $B = -0,008$ respectivamente), siendo ambos no significativos ($p = 0,7$; $p = 0,9$ respectivamente).

Estos resultados nos indican que la relación encontrada en el modelo bivariante está confundida o se ve interferida por las otras variables que hemos considerado en el estudio.



Con respecto al número de fármacos cardiovasculares y no cardiovasculares, consumidos en el hospital, todos presentaron coeficientes de regresión similares, no mostrando significación estadística ($B = -0,15$; $p = 0,2$; $B = -0,28$; $p = 0,2$), así como los fármacos prescritos cardiovasculares y no cardiovasculares, simultáneos a la prescripción ($B = 0,02$; $p = 0,7$; $B = -0,02$; $p = 0,5$ respectivamente). Por lo tanto estos resultados indican que la relación encontrada en el análisis bivariante está confundida por el resto de las variables estudiadas.

V. DISCUSIÓN

V.1. INGRESOS HOSPITALARIOS POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

El papel de los fármacos como causantes de ingreso hospitalario, bien por desarrollar reacciones adversas o bien por problemas que surgen alrededor de su utilización, ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos treinta años.

Hemos encontrado un porcentaje del 2,2% de pacientes que ingresan en el hospital debido a una RAM, cifra realmente importante por las repercusiones y consecuencias sanitarias y económicas que esta cifra conlleva.

Un fármaco es responsable del ingreso hospitalario o bien está relacionado con la hospitalización en porcentajes muy dispares y varía de unos autores a otros, oscilando entre un 2,9% (Caranasos, 1974) y un 20,2% (Mc.Kenney, 1976). Esta diferencia tan amplia es debida a múltiples factores, fundamentalmente a diferencias en los métodos de obtención de los datos a la hora de valorar una probable, o segura reacción adversa a un fármaco, la cual ha sido motivo de ingreso hospitalario. Algunos estudios, incluyen dentro de las reacciones adversas causantes de ingreso hospitalario, a las intoxicaciones voluntarias o accidentales, a cualquier evento relacionado con la toma del fármaco (sea o no trascendente clínicamente), mal cumplimiento, fallos en el tratamiento relacionados con la dosis, etc.(Ives y col.,1984; Bergman y Wiholm, 1981; McKay, 1987).

La incidencia encontrada por nosotros es acorde con las cifras que habitualmente indican estudios publicados en la literatura para servicios Médicos. (Smith, 1966; Sidel, 1967; Levy,1980; Cooke,1985; Leiskshmanan, 1986; Gouet y col.,1986;Ives y col.,1987).

Sin embargo nuestros resultados, son ligeramente inferiores a los obtenidos por otros autores de la literatura española, 6% por Arnau, y col (1984), 3,9% De Abajo y col.(1989), a excepción del estudio realizado por Armadans y col.(1988), que encuentra un porcentaje prácticamente igual al nuestro, el 2,2% de todos los ingresos padecían una reacción adversa a un medicamento. Sin embargo la metodología seguida no asegura la completa recolección de las RAM, pues se realiza la recogida de los casos a través de los diagnósticos de la base de datos hospitalaria.

Por el contrario, son marcadamente inferiores a la incidencia dada por autores internacionales, la cual oscila entre el 10% descrito por Hallas, y col.(1990) y el 18 % de McKay y col.(1987).

Esta disparidad entre los resultados obtenidos, y los de estos autores, obedecen a diferencias sustanciales a la hora de considerar muy distintas situaciones o eventos relacionados con los fármacos, que son considerados como reacción adversa motivo de ingreso. En muchos estudios se incluyen, fracasos terapéuticos relacionados con la dosis, intoxicaciones voluntarias, intoxicaciones accidentales, sobredosificación (aspirina, paracetamol, tranquilizantes) etc.(Lakshmanan y col.,1986; Ghose,y col.,1980; Bergman, y col., 1981).

Sin embargo creemos que la razón fundamental para que nuestros resultados se alejen de los obtenidos por otros autores se basa en que la detección de las reacciones adversas en el momento del ingreso dependía exclusivamente del juicio clínico del médico que atendió al paciente, o bien de los diagnósticos de presunción anotados en las historias clínicas de los pacientes. Una limitación notable de este sistema es el bajo índice de sospecha del médico, de las que se deriva una infraestimación de la incidencia real de reacciones adversas.

Por el contrario autores con incidencias de reacciones adversas que motivaron ingreso, más altas, corresponden a estudios donde los profesionales realizaban unas entrevistas al paciente especialmente dirigidas a detectar posibles reacciones adversas, además de recoger detalladamente el consumo de fármacos unos días previos al ingreso. (Hallas y col.(1990). De esta forma son valoradas situaciones clínicas y posibles reacciones adversas que en otras circunstancias podrían pasar desapercibidas. Esto conlleva por lo tanto a una posible sobrestimación de la incidencia real de reacciones adversas.

En cuanto a la diferencia obtenida entre la incidencia de ingresos por RAM en las dos áreas de estudio, 1,1% en Cardiología frente al 3,3% en el área de Medicina, esta diferencia es lógica debido a la selección que sufren los enfermos ingresados en Cardiología con respecto a los ingresados en Medicina. Los pacientes que acuden al hospital con diferentes patologías, y susceptibles de padecer con mayor probabilidad más reacciones adversas son ingresados en el área de Medicina. La incidencia de reacciones adversas en el área de Cardiología comparada con las de otros autores 4,1% encontrado por Hallas y col (1990), en un departamento de Cardiología, es discretamente más baja. Sin embargo con respecto a

otros estudios esta diferencia es aún más marcada (Davidsen y col.,1988). Estas discrepancias obedecen a las razones descritas anteriormente, en cuanto a la forma de obtención de los datos interrogando al paciente, y relacionando si es posible el motivo de ingreso con el consumo de fármacos previos al ingreso.

El 25,9% de las RAM que motivaron ingreso hospitalario fueron debidas a fármacos cardiovasculares, estos resultados se asemejan a los descritos en la literatura por algunos autores (Hallas y col.,1992). Si tenemos en cuenta que el porcentaje de prescripciones de fármacos cardiovasculares en el mes anterior al ingreso fue del 44,7%, estos resultados nos muestran la enorme importancia que tiene el grupo de fármacos cardiovasculares a la hora de ser los responsables de un porcentaje muy importante de RAM que motivan ingreso hospitalario.

Los subgrupos terapéuticos más comunmente implicados en el desarrollo de RAM, del grupo de fármacos cardiovasculares, correspondieron a los digitálicos, antiarrítmicos, y diuréticos. Estos resultados, difieren discretamente con algunos estudios donde los diuréticos son el subgrupo de fármacos más representativo en la serie estudiada por Davidsen y col. (1988); Hallas, y col. (1990) ; Hallas y col.(1992). En parte una de las razones es que, en nuestro medio hospitalario, una hipopotasemia secundaria a la toma de diuréticos, que es el efecto secundario más común de este subgrupo de fármacos, es corregida en muchas ocasiones o bien en regimen ambulatorio o en pocas horas en una unidad de Hospitalización limitada, donde los pacientes permanecen alrededor de 48 horas, no siendo motivo de ingreso hospitalario.

Sin embargo otras series de estudios anteriores a los realizados por Hallas y col. y Davidsen y col. coinciden en los digitálicos como el grupo de fármacos más representativo de producir RAM motivo de ingreso (Hurwitz y col.1969; Miller y col. 1974; Levy y col.1980). O bien, otros autores como Cooke y col. (1985) encuentran que un 4,6% de ingresos son debidos a RAM, y son fundamentalmente los digitálicos junto con los anticoagulantes el grupo de fármacos responsable, más representativo. Taylor y col.(1988) encuentran una incidencia de ingresos por RAM del 5%, siendo los analgésicos (ácido acetil salicílico fundamentalmente) responsables en un 22% de las RAM, los antibióticos en un 18%, la cloroquina en un 13%, y los fármacos antihipertensivos y diuréticos representan el 4% y 8% respectivamente. Estas diferencias obedecen principalmente a que los problemas sanitarios del país donde se realiza el estudio (Zimbawe), son francamente diferentes a las nuestras y por lo tanto los hábitos de

prescripción son muy distintos al resto de los países, donde se han realizado estudios similares.

En nuestro estudio no ocurrió ningún fallecimiento relacionado con la RAM que motivaron ingreso, sin embargo gran parte de las reacciones adversas fueron consideradas como de gravedad moderada, e incluso algunas pusieron en peligro la vida del paciente. Estas reacciones fueron de tipo farmacológico, (Tipo A) es decir fácilmente predecibles, y evitables con un correcto ajuste de dosis. Tan solo dos reacciones fueron de tipo idiosincrásico (Tipo B).

La sintomatología más frecuente causada por la RAM en los pacientes ingresados en Cardiología, fueron logicamente producidas por fármacos cardioterápicos, excepto un cuadro de confusión por haloperidol, el cual no fue motivo principal de ingreso. El resto de las patologías producidas por las RAM, fueron fundamentalmente arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y síncope. Estos resultados coinciden así mismo con los publicados en los estudios anteriormente citados (Hallas y col.,1990).

En el área de Medicina la sintomatología más frecuente a la que dieron lugar los fármacos cardiovasculares fueron, náuseas, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Otros grupos farmacológicos, dieron lugar hemorragia digestiva, patología que más frecuentemente originó ingreso por RAM, secundaria a la tomas de ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

En conclusión, la gran variabilidad entre los diferentes estudios similares al realizado por nosotros, y frente a los cuales hemos comparado nuestros resultados, se basa en primer lugar, en las diferencias existentes en cuanto a la terminología estructurada de RAM, en segundo lugar en cuanto a la información recogida con respecto a esa RAM, y por último en cuanto a la forma de evaluación de una posible RAM (directamente por el juicio clínico del médico responsable del paciente, o por personal especializado cuyo objetivo principal es la detección de la reacción adversa). Todo ello dificulta las interpretaciones de los diferentes trabajos, sin embargo cabe destacar un acuerdo general en la mayoría de los resultados, los cuales indican que el grupo de fármacos cardiovasculares, son responsables de ingresos hospitalarios por reacciones adversas, en porcentajes muy elevados.

V.2. R.A.M. DURANTE LA HOSPITALIZACION DEBIDAS A FARMACOS **CARDIOVASCULARES.**

El 11% de los pacientes presentó al menos una RAM en el hospital. Cifra muy importante debido a las repercusiones que las RAM tienen, tanto para el paciente, (agravamiento de la enfermedad de base, prolongación de la estancia hospitalaria, etc) como, para el hospital.

Estos resultados se encuentran dentro del amplio intervalo descrito por los diferentes autores (10%-20%), para estudios de monitorización hospitalaria (Schimel y col., 1964; Seild y col., 1964; Smith y col., 1966; Ogilvie y Ruedy, 1967; Sidel y col., 1967; Hurwith y Walde, 1969; Gardner y Watson, 1970; Vakil y col., 1971; Caranasos y col., 1976. Klein y col., 1976; Jame y col., 1978).

Las diferencias encontradas con otros autores, los cuales encuentran porcentajes más bajos, es debido a que corresponden a estudios de notificación voluntaria intrahospitalaria, y no realmente a estudios de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados. (Mac.Donald y MacKay, 1964; Reidemberg, 1968). Estos resultados son más acordes por lo tanto, si los comparásemos con porcentajes de estudios de notificación voluntaria.

No obstante las diferencias con algunos estudios de monitorización hospitalaria, resaltan la necesidad de elaborar métodos estructurados de evaluación de causalidad de una reacción adversa, con el fin de que todos los estudios utilicen el mismo sistema y por lo tanto las comparaciones entre los resultados de los diferentes estudios sea posible (Karch y Lasagna, 1976).

Algunos estudios realizados en nuestro país obtienen resultados similares a los nuestros. Así Martínez y col. (1986) encuentran una incidencia global de RAM hospitalarias del 12,5%; Díaz y Col. (1986) señalan una incidencia del 13,9%, Viñuales y col. (1987) encuentran un 14%; y Tiberio Lopez y col., (1992) un 14,6%.

Estudios de detección de reacciones adversas a fármacos cardiovasculares en pacientes hospitalizados existen muy pocos lo cual dificulta la comparación de aspectos más específicos del estudio con los de otros autores. Sin embargo cabe destacar que la incidencia de RAM a fármacos del grupo cardiovascular que hemos encontrado se sitúa dentro de los

intervalos que otros autores encuentran para RAM en pacientes hospitalizados, de forma global. Es importante destacar que este grupo de fármacos es uno de los más ampliamente utilizados en nuestro medio, y por lo tanto es lógico que la incidencia de RAM de este grupo esté sobreestimada. Debido a la selección que sufren los pacientes por el hecho de ingresar en el Servicio de Cardiología y en el de Medicina, en cuanto a las características intrínsecas de cada uno de estos pacientes (patologías más graves, tratamientos con fármacos de margen terapéutico más estrecho, utilización de varios fármacos simultáneamente) contribuyen así mismo a sobreestimar en cierta medida nuestros resultados.

Sin embargo, podemos profundizar en algunos estudios cuyos resultados se alejan de forma más considerable de los nuestros. Miller y col (1973;1974 a) y Jick y col.(1974) encuentran porcentajes de RAM durante la hospitalización del 28,2% y del 30%, respectivamente. Estos estudios no utilizan métodos de evaluación de causalidad de tal forma que incluyen cualquier sospecha de RAM, englobando incluso aquellas reacciones consideradas como dudosas, y consideran con mayor probabilidad posible eventos patológicos, cuando en realidad no lo son. Si restásemos de esto porcentajes aquellas RAM dudosas o bien si todas las sospechas de RAM fueran evaluadas por un Farmacólogo Clínico, como ocurre en el estudio realizado por Borda y col.(1968), estos porcentajes se acercarian a los encontrados en nuestro medio. La importancia de una evaluación de causalidad mediante un sistema estructurado como la realizada en nuestro estudio, dará mayor sensibilidad a los resultados obtenidos.

La incidencia de RAM en el hospital, encontradas en estudios realizados en nuestro país, es similar a la nuestra. Martínez y col.(1986) encuentran un 12,5% en pacientes de Medicina y Cirugía, en un hospital muy semejante al nuestro. Viñuales y col. (1987) encuentran un 14% en pacientes ingresados en Cardiología, cifras prácticamente iguales a las nuestras. Díez Jarilla y col.,1985 constatan un incidencia del 13,9 %, cifras que se encuentran así mismo cercanas a las nuestras y discretamente inferiores a las encontradas en la fase piloto de Arnau y col.,1984 de alrededor del 22% en pacientes ingresados en servicios de Medicina Interna, Cardiología y Neumología. No obstante este autor incluye en este porcentaje las RAM que motivaron ingreso hospitalario, (aproximadamente un 6%) cifras que nosotros hemos desglosado previamente en nuestro estudio.

Los fármacos del grupo cardiovascular fueron responsables del 53,6% de las reacciones. Estas cifras nos indican el alto consumo de fármacos de este grupo, siendo

lógicamente mayor en los pacientes ingresados en el área de Cardiología que en los pacientes de Medicina. Esto supone que el 73,5 % de las RAM en Cardiología eran debidas a fármacos del grupo cardiovascular, obviamente el porcentaje de prescripciones de fármacos de este grupo fué considerablemente mayor en el área de Cardiología que en el de Medicina.

Teniendo en cuenta las características de nuestro estudio, cabe esperar una discreta sobreestimación de la incidencia de RAM debidas a fármacos del grupo cardiovascular. No obstante en Medicina el grupo C fue responsable del 21,9% de las RAM. Asimismo nos llama la atención que el porcentaje de prescripciones que dieron lugar a RAM fué mayor en Cardiología (3,2%) que en el área de Medicina (1,6%). Este fenómeno podría ser debido fundamentalmente a dos hechos:

1) Los fármacos utilizados en el área de Cardiología suelen corresponder a subgrupos de fármacos de menor margen terapéutico, y por lo tanto de más difícil manejo, capaces de producir efectos indeseables con mayor facilidad.

2) Los pacientes ingresados en el Servicio de Cardiología sufren un sesgo de selección, siendo pacientes con patologías cardiológicas más graves, que necesitan dosis más altas de fármacos cardiovasculares y en ocasiones asociaciones de fármacos cardioterápicos, necesidad de polimedicación más frecuente y por lo tanto subsidiarios de padecer con mayor frecuencia reacciones adversas por este grupo de fármacos.

Estos resultados sin embargo coinciden con los de algunos autores y se separan relativamente de los resultados obtenidos por otros. Smith y col.(1966) encuentra en su serie que los fármacos cardioterápicos son responsables de un 10 % de las RAM, sin embargo si a esta cifra le sumamos aquellas reacciones debidas a diuréticos y antihipertensivos, 5,3% y 3,7% respectivamente, grupos farmacológicos incluidos dentro del grupo C, obtendríamos un porcentaje del 19%. La mayoría de los autores encuentran que el 10-20% de las RAM son debidas a fármacos cardiovasculares.

El tipo de fármaco más comúnmente implicado en la producción de reacciones que encontramos en el área de Cardiología, fueron los digitálicos, diuréticos, otros antiarrítmicos, nitratos más vasodilatadores coronarios, y betabloqueantes cardioselectivos. El 4-5% de las prescripciones de estos subgrupos, originaron reacciones adversas. En el área de Medicina si embargo, fueron el subgrupo de "otras medicaciones para el tratamiento de la insuficiencia

cardiaca" (C01A3A) y los antiarrítmicos (C01B1A) los más representativos. El perfil de prescripción en los distintos servicios justifican estas diferencias. No obstante es importante recordar que los distintos subgrupos terapéuticos, originan reacciones adversas con distintas frecuencias en ambos servicios.

Gray y col.(1973) encuentran que los principales fármacos responsables de RAM, son los digitálicos, antiarrítmicos, diuréticos y antihipertensivos, resultados que coinciden con los nuestros. Sin embargo este autor no informa del número total de prescripciones de cada subgrupo, no siendo posible calcular la incidencia de efectos adversos originados por cada uno de estos subgrupos.

Otros autores como Steel y col.1981, encuentran que un 19% de las "complicaciones mayores" que sufre un paciente durante la hospitalización (de un total 815 pacientes) se encuentran relacionadas con fármacos, siendo los nitratos, digitálicos, antiarrítmicos y antihipertensivos los más representativos. Nuestros resultados son similares a otros trabajos, como Klein y col.(1976) donde el grupo de fármacos cardiovasculares representan un 47,9%; o bien se alejan de los encontrados por otros autores como Gardner y col.(1970) 12,5%; Seild y col.(1968) 29,4%; Ogilvie y col.(1967) 28%.

Sin embargo es difícil establecer comparaciones pues la mayoría de los estudios muestran datos globales sin especificar el porcentaje real de RAM a cada subgrupo terapéutico, o bien no son expresados en relación al porcentaje total de prescripciones de cada subgrupo terapéutico.

Diez y col.(1986) en nuestro país realizan un estudio en un servicio de Medicina Interna siendo los cardiotónicos, y los antiarrítmicos, responsables del 12,6% de las RAM hospitalarias. Si a estas cifras le sumamos el porcentaje de RAM debidas a diuréticos, incluidos en nuestro estudio como fármacos cardiovasculares, se alcanzan unas cifras del 20,7 %, cifras similares a las encontradas por nosotros en el área de Medicina. Otros estudios de monitorización de pacientes hospitalizados, no indican que grupos farmacológicos son los responsables (Arnau, y col.(1987); Viñuales y col.(1987) realizan el estudio en servicios de Hematología y Oncología, donde el grupo cardiovascular, prácticamente no se prescribe, y lógicamente la RAM descritas son debidas a fármacos antineoplásicos. Lo mismo ocurre en el estudio realizado por Tiberio y col. (1992) realizado en pacientes ingresados en el servicio

de Respiratorio, siendo los broncodilatadores (teofilina y betamiméticos) junto con los antibióticos los fármacos responsables de las RAM hospitalarias.

En definitiva, las diferencias encontradas entre los distintos estudios tanto internacionales como los realizados en nuestro medio, obedecen a varios factores, entre ellos la enorme diferencia existente entre los trabajos a la hora de utilizar diversas de clasificaciones de fármacos, realizarse en áreas médicas diferentes (pacientes no homogéneos) y en ocasiones muy dispares donde los perfiles de consumo de determinados medicamentos varían considerablemente.

Todo ello refleja la necesidad de unificar criterios, a la hora de realizar estudios de monitorización hospitalaria, orientados al análisis de algún grupo farmacológico determinado. Deben utilizarse protocolos de seguimiento bien estructurados, con el fin de homogeneizar al máximo los diferentes estudios, y así poder obtener conclusiones de mayor trascendencia sobre la repercusión que tienen para el paciente y para el hospital, la utilización de un determinado grupo de fármacos y el desarrollo de RAM hospitalarias.

En cuanto a la localización por aparatos de las RAM hospitalarias, el aparato cardiovascular fue el sistema orgánico al que afectaron la mayoría de las reacciones (41,6%) seguido del Sistema Nervioso Central (23%), y aparato Digestivo (19,2%). Estos resultados son lógicos al tratarse de RAM debidas a fármacos cardiovasculares, cuyas reacciones más frecuentemente descritas corresponden a cefaleas, náuseas, vómitos, alteraciones del ritmo cardíaco, etc.

Si comparamos estos resultados con los de algunos autores, existen algunas discrepancias en cuanto a la frecuencia del órgano más representativo. Son fundamentalmente tres aparatos variando tan sólo el orden de frecuencia, digestivo, aparato cardiovascular y sistema nervioso central (Seild, 1966; Hurwitz y Wade, 1969; Rosemberg, 1968; Miller, 1974; Zilleruelo y col., 1987; Klein y col., 1976; Vakil, 1975; Seel y col., 1981); Caranasos y col., 1974; Cedriak, 1979; Bennett y col., 1977).

El 88,5 % de las reacciones adversas durante la monitorización, detectadas en nuestro estudio fueron de tipo A -farmacológico-, y tan sólo un 11 % correspondieron a reacciones de tipo B - idiosincrásicas-. Efectivamente las reacciones adversas tipo A, son las que con mayor frecuencia se detectan con este tipo de estudios, siendo las de tipo B (idiosincrásicas),

las más frecuentes descritas en estudios de notificación voluntaria. (Schimmel y col., 1964; Hurwitz y Waide, 1969; Cluff y col., 1965; Ogilvie y Ruedey, 1967; Borda y col. 1968; Gardner y Watson, 1970; Gray y col., 1973).

Cabe destacar las diferencias encontradas con el trabajo realizado por Smith (1972) que indica, que el 47% de las reacciones detectadas correspondían a reacciones tipo B (reacciones alérgicas), utilizando una metodología de monitorización en pacientes ingresados en diversas áreas del Hospital, en servicios de Cirugía, Medicina, Ginecología, y Psiquiatría, pero utilizando mecanismos de motivación para los médicos y enfermeras, lo cual explicaría este porcentaje tan alto de reacciones.

La mayor parte de las reacciones hospitalarias encontradas en nuestro estudio, fueron consideradas de gravedad moderada (64,1%), sin embargo es importante destacar el porcentaje de reacciones clasificadas como graves, un 3,8%, cifra importante si consideramos las importantes repercusiones clínicas que tipo de reacciones conlleva, bien por existir riesgo vital en el paciente que sufre la reacción, disminuir la expectativa de vida del paciente, o afectar a un órgano vital. La gravedad de las reacciones adversas hospitalarias, ha sido analizado por algunos autores, encontrando resultados prácticamente similares a los nuestros. Así, Gray y col. (1973) encuentra un 63,4% de reacciones de tipo moderado, un 20% severas, y un 15,9% leves.

En nuestro trabajo hemos aplicado el algoritmo de Naranjo y col. (1981) para el análisis de causalidad de las reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares. En este algoritmo existen fundamentalmente dos premisas que ha de cumplir un reacción adversa para ser considerada de causalidad cierta. Una es la readministración del fármaco, y otra la confirmación de niveles séricos considerados como tóxicos, en el momento de la reacción. Logicamente estas dos circunstancias son extremadamente difíciles de encontrar, (en parte por motivos éticos, en cuanto a la reexposición), y ello justifica el encontrar porcentajes bajos de reacciones adversas calificadas como ciertas (3,2%). La mayor parte de las reacciones fueron clasificadas como probables en virtud de la puntuación obtenida una vez aplicado el algoritmo de Naranjo, (5-8) y un 41% fueron clasificadas como posibles (1-4).

Es difícil la comparación de nuestros resultados, en cuanto a la evaluación de causalidad de las RAM, con las de otros autores, debido a que la mayoría de ellos, no utilizan métodos de evaluación de causalidad estructurados, y se basan en definiciones previamente

establecidas por ellos, o bien en función de si las reacciones están bien documentadas o no en la literatura (Seild y col., 1966; Hoddinot y col., 1969; Gray y col., 1973; Jame y col., 1978; Domecq y col., 1973; James y col., 1978; Zilleruelo y col., 1987). Algunos incluso muestran sus resultados sin mencionar como fue evaluada la relación de causalidad (Bennet y col., 1977; Sidel y col., 1967; Ogilvie y col., 1967; Rosemberg y col., 1968; Steel, 1981; Arnau y col, 1983). Existen pocos estudios publicados que hayan utilizado un sistema de evaluación de causalidad estructurado, como el aplicado por nosotros. Tan sólo Martínez y col.(1986) han utilizado el mismo sistema, otros siguen métodos distintos, como el de Karch y Lasagna (1977) (Díaz y col.,1986), o bien el método de Kramer y col.(1979) (Viñuales y col., 1987).

Martínez y col (1986) utilizando el método de Naranjo, encontraron un porcentaje superior al nuestro de RAM ciertas (14,9%). El menor número de pacientes monitorizados en ese estudio, posiblemente haya permitido un análisis más profundo de cada RAM, detectando un número mayor de readministraciones, lo cual incrementa claramente el porcentaje de RAM ciertas.

Los porcentajes de los grados de causalidad obtenidos por otros autores, que han utilizado otros métodos estructurados (Kramer, 1979; Karch y Lasagna, 1977) ofrecen resultados diferentes. La razón fundamental de este hecho, como ya han publicado numerosos autores, es que la aplicación de distintos métodos de evaluación de causalidad no da lugar a resultados superponibles (Koch-Weser y col., 1977; Pere y col.,1986; Blank y col., 1979).

Esto indica que es conveniente utilizar en este tipo de estudios, métodos de evaluación estructurada de causalidad (Naranjo y col.,1981; Kramer,y col, 1979; Karch y Lasagna, 1977), que permitan averiguar hasta que punto se han exlcuído a la hora de evaluar las reacciones, aquellos fenómenos que no son realmente reacciones adversas, o por el contrario se han exlcuído otros, que realmente eran reacciones adversas. Si no se utilizan este tipo de métodos estructurados, es muy difícil realizar comparaciones posteriores entre los diferentes trabajos, generando resultados muy discordantes en un aspecto tan importante como es la evaluación de una RAM.

V.3. FACTORES DE RIESGO

V.3.1. EDAD

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad, entre los pacientes que presentaron RAM a fármacos cardiovasculares y los pacientes que no las presentaron.

Estudios descritos en la literatura desde hace muchos años, han señalado que la incidencia de reacciones adversas se incrementaba con la edad (Seild y col. 1966.; Klein y col.,1976; Hurwitz y col.,1969; Smidt y Mcquen, 1972). En estos estudios la frecuencia de RAM es dos o tres veces mayor en pacientes mayores de 65 años, que en pacientes de 20-30 años. Sin embargo numerosos estudios han obtenido resultados similares a los nuestros donde la edad no se comporta como un factor de riesgo de padecer reacciones adversas (Ogilvie y Ruedey, 1967; Vakil, 1975; Hoddinott y col., 1967; Schimmel, 1964; Martinez y col., 1986; Arnau y col., 1983; Diez y col., 1985; Domecq y col.,1980; Carbonin y col., 1991; Hoigné y col., 1990).

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, sí observamos un descenso marcado de aparición de RAM debidas a fármacos cardiovasculares, a partir de los 80 años, hecho ya publicado en algunos estudios (Klein y col.,1976) y posiblemente debido a que en estos pacientes la detección de reacciones adversas es muy difícil por la falta de colaboración por parte del paciente, debido a las patologías existentes de base, que dificultan su diagnóstico (demencia senil, disminución del nivel de conciencia, múltiples enfermedades concurrentes, etc).

Creemos importante destacar en cuanto a la edad y la aparición de RAM, los resultados obtenidos en nuestro estudio, fundamentalmente porque en la mayoría de los tratados básicos de Farmacología Clínica, la edad avanzada, se considera un factor de riesgo para desarrollar RAM, así como en muchas revisiones sobre utilización de medicamentos en el anciano (Griffin, 1987). Sin embargo en los últimos años se están realizando estudios, con metodología similar a la utilizada por nosotros, o bien estudios de utilización de medicamentos en el anciano, basados en métodos distintos, donde se obtienen resultados, que no confirman dicha relación. (Hoigné y col.,1990; Carbonin y col., 1991). La implicación de la edad como factor de riesgo de padecer RAM, se encuentra quizás sometida a la acción de muchos factores por lo que es conveniente someterla a estudio de forma cuidadosa,

separando determinados grupos farmacológicos, y analizando las diferencias interindividuales, incluyendo cambios farmacológicos y farmacodinámicos que aparecen con la edad. Quizás, las características fisiológicas y funcionales de cada paciente son realmente mucho más importantes que la edad aisladamente, a la hora de considerarla como un factor predictor de desarrollo de reacciones adversas (Gurwitz y col.,1991).

Además es importante considerar otros factores que pueden influir directamente sobre la edad y el desarrollo de RAM como son, el número de fármacos prescritos (en los ancianos, suele ser mayor), el tipo de fármacos (los pacientes de edad avanzada consumen más frecuentemente fármacos cardiovasculares, que tienen margen terapéutico, más estrecho y pueden dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas. Por el contrario otros grupos farmacológicos son utilizados con menor frecuencia y por lo tanto la aparición de RAM es menor.

Consideramos importante destacar los resultados, obtenidos al realizar el análisis multivariante en nuestro estudio, donde apreciamos que a medida que se incrementa la edad en un año, disminuye en un 2% la frecuencia de desarrollar RAM a fármacos cardiovasculares. Es decir la edad no sólo no se comporta como un factor de riesgo de padecer efectos indeseables, sino que edades avanzadas protegen del desarrollo de reacciones adversas a fármacos cardioterápicos. Uno de los factores que podrían explicar este fenómeno sería la dificultad de detección de RAM en edades avanzadas de la vida.

La mayor parte de los estudios que demuestran una relación significativa entre la aparición de RAM y la edad avanzada son muy antiguos, y son los realizados en los últimos años los que obtienen resultados similares a los nuestros. Los cambios importantes en los patrones de utilización de medicamentos en los pacientes geriátricos ocurridos en los últimos años porían justificar en parte estos resultados. No obstante son necesarias nuevas investigaciones, analizando no sólo la edad, sino los factores que afectan a la edad: cambios fisiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, número y tipo de fármacos consumidos, que sin duda están implicados directamente en el desarrollo de reacciones adversas.

V.3.2. SEXO

En cuanto a la relación entre el sexo, y la capacidad de desarrollar reacciones adversas hospitalarias, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa en nuestro estudio,

sin embargo es importante destacar que dicha significación fue baja, y no se mantuvo al considerar solo los pacientes que tomaron fármacos cardiovasculares.

Muchos autores han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo y el desarrollo de RAM, siendo éstas más frecuentes en las mujeres. (Zilleruelo y col.,1987; Domecq y col.,1980; Levy y col.,1977; Miller, 1973; Miller, 1974; Viñuales y col., 1987; Martínez y col., 1986; Klein y col., 1976; Gray y col., 1973; Seild y col.,1966; Hurwitz y col., 1969); Hoigné y col.,1990). Sin embargo otros trabajos no han encontrado, al igual que nosotros, ninguna significación estadística entre el sexo y el desarrollo de RAM (Díaz y col.,1986; Smidt, y col.,1972; Steel y col.,1981; Vakil y col., 1975; Ogilvie y Ruedey, 1967).

En la actualidad no existen factores concluyentes que expliquen en algunos estudios la mayor incidencia de RAM, en las mujeres. Algunos autores aducen que la vida media de algunos fármacos es mayor en las mujeres (O'Malley y col.(1971). Para otros la explicación es que las mujeres toman mayor número de fármacos (Levy y col., 1977). Sin embargo existen aún importante dudas que podrían aclararse con la realización de nuevas investigaciones.

V.3.3. NUMERO DE FARMACOS CARDIOVASCULARES

Analizamos si el consumo global de fármacos el mes anterior al ingreso, y el consumo de fármacos en el hospital influían sobre el desarrollo de RAM hospitalarias. Los resultados obtenidos fueron que el consumo general de fármacos previos no influía en el desarrollo de RAM hospitalarias pero sí el consumo de fármacos en el hospital.

Cuando aplicamos este análisis considerando solo los pacientes que consumieron fármacos cardiovasculares, encontramos diferencias significativas tanto para el consumo previo de fármacos cardiovasculares, como para el consumo en el hospital, siendo más frecuentes las RAM en aquellos pacientes que consumían mayor número de fármacos cardiovasculares. Además esta diferencia se mantenía cuando procedimos a restar aquellos pacientes de los que no conocíamos los fármacos consumidos previamente.

Estos resultados coinciden con la mayoría de los autores (Hoddinot y col.,1967; Gray y col.,1973; Hurwitz y col.,1969; Vakil y col.,1975; Seel y col., 1981; Arnau y col.,1984; Díez y col.,1986; Martínez y col.,1986; Hoigné y col.,1990). Para todos ellos el mayor consumo de medicamentos predispone al desarrollo de RAM.

Además encontramos que la incidencia de RAM aumenta proporcionalmente a medida que aumenta el número de medicamentos cardiovasculares consumidos en el hospital. Prácticamente obtuvimos los mismos resultados, al analizar los medicamentos cardiovasculares consumidos previamente; siendo el porcentaje de RAM mayor a medida que el número de fármacos aumenta progresivamente, en aquellos pacientes que consumen mayor número de medicamentos cardiovasculares, el mes anterior al ingreso en el hospital.

Las razones fundamentales que explicarían estos resultados serían que los pacientes con mayor número de fármacos suelen padecer mayor números de enfermedades, y presentar situaciones así como mayor alteraciones de los mecanismos de homeostasis. En definitiva, alteraciones en cualquiera de los pasos farmacocinéticos, fundamentalmente el proceso de eliminación de algunos fármacos, favoreciendo por lo tanto, el desarrollo de reacciones adversas. Además, el hecho de consumir mayor número de medicamentos les hace subsidiarios potencialmente de padecer mayor porcentaje de interacciones, las cuales también contribuyen al desarrollo de RAM. No hay que olvidar estos dos aspectos que son muy importantes si nos referimos a fármacos cardiovasculares, grupo farmacológico de medicamentos con margen terapéutico estrecho, y por lo tanto ser capaces de producir con mayor frecuencia RAM.

Consideramos importante destacar sin embargo, que en el análisis multivariante realizado obtuvimos resultados que confirmaban que la relación encontrada entre el consumo de fármacos cardiovasculares y el desarrollo de reacciones adversas estaba confundida y se veía influenciada de forma importante por el resto de las variables estudiadas. De esta forma concluimos que el desarrollo de RAM debidas a fármacos cardiovasculares no se relaciona con el número de medicamentos cardioterápicos consumidos en el mes anterior al ingreso ni con el número de fármacos cardiológicos consumidos durante en el hospital.

Este fenómeno confirma aún más la necesidad de realizar nuevos estudios de monitorización de RAM a los diferentes grupos farmacológicos utilizados en nuestro medio, que aclaren los múltiples factores que influyen en el desarrollo de reacciones adversas.

V.3.4. DURACION DE ESTANCIA MEDIA

En nuestro estudio la duración de estancia media en los pacientes que desarrollaron RAM debidas a fármacos cardiovasculares, fue mayor que en los pacientes que no desarrollaron RAM. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, es decir la

prolongación en la estancia hospitalaria predispone al desarrollo de RAM debidas a fármacos cardiovasculares. Las explicación fundamental de estos hallazgos sería lógicamente que en los pacientes con estancia hospitalaria más larga se tienen mayores posibilidades de padecer una RAM por estar monitorizados más tiempo, que en los pacientes con una estancia hospitalaria más corta. Además muchas RAM, bien por su gravedad, o por asentar sobre pacientes más graves, provocan un alargamiento en la duración de estancia hospitalaria.

Muchos autores han encontrado similares resultados en cuanto a la relación de la estancia media y el desarrollo de reacciones adversas (Klein y col., 1976; Spino y col.,1978). Analizan además que las reacciones que ocurren en la primera semana de estancia no presenta una significación estadística con la duración de estancia media, y sí encuentra significación, en aquellas reacciones que son detectadas en la segunda o tercera semana de estancia hospitalaria.(Steel y col., 1981; Hoddinot y col.,1967; Vakil y col., 1975; Ogilvie y col., (1967); Seild y col1966; Schimmel y col.,1964; Arnau y col.,1983; Martinez y col.,1986; Diez y col.,1985).

Otros autores sin embargo no encontraron relación con la duración de estancia media entre los pacientes que presentaron RAM y los que no la presentaron RAM (Domecq y col., 1980; Hurwitz, 1969). Otros como Zilleruelo y col.,1 987; Miller, 1973; Miller, 1974, no valoraron este aspecto.

V.3.5. ANTECEDENTES DE RAM.

La mayor parte de los pacientes que desarrollaron RAM en el hospital, referían antecedentes de reacciones adversas. Analizamos este aspecto sólo en los pacientes que consumieron fármacos cardiovasculares, encontrando así mismo que el porcentaje de RAM era mayor en aquellos pacientes que referían antecedentes de reacciones adversas. Algunos autores han analizado este aspecto, encontrando también resultados similares (Smith y col., 1966; Hurwitz, 1969b; Zilleruelo y col., 1987).

Nos llama la atención el hecho de que la mayoría de los antecedentes de RAM previas al ingreso referidos por los pacientes son reacciones de tipo B, sin embargo las reacciones detectadas durante la monitorización corresponden al tipo A. Posiblemente no exista una relación directa entre el antecedente de RAM, y el desarrollo de RAM en el hospital, sino que esta relación esté mediada por otros factores más contundentes, como por ejemplo, que los pacientes que referían antecedentes de RAM, fueran pacientes consumidores de un mayor

número de fármacos, o bien dependa esta relación de otros factores que están aún por aclarar.

Para ver este aspecto realizamos un análisis multivariante donde consideramos un número importante de variables, obteniendo como resultado que la relación entre los antecedentes de RAM y el desarrollo de RAM a fármacos cardiovasculares fue estadísticamente significativa, y no se vió afectada por otros posibles factores que consideramos en el estudio, reforzando por lo tanto los resultados obtenidos en el análisis bivariante realizado inicialmente.

VI. CONCLUSIONES

- 1) Los fármacos del grupo cardiovascular (Grupo C) son responsables de reacciones adversas que motivan ingreso hospitalario, en porcentajes muy elevados.

- 2) Los subgrupos terapéuticos correspondientes a digitálicos, antiarrítmicos y diuréticos, fueron los más importantes como productores de ingresos hospitalarios por reacciones adversas.

- 3) El consumo de fármacos cardiovasculares y la incidencia de reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares es muy alta en nuestro medio hospitalario.

- 4) Los digitálicos, antiarrítmicos, vasodilatadores coronarios, betabloqueantes cardiosselectivos y "otros fármacos para el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca", fueron los subgrupos terapéuticos responsables de las reacciones adversas durante la monitorización hospitalaria.

- 5) El aparato cardiovascular es el órgano más afectado en las reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares.

- 6) La edad no es un factor que predispone al desarrollo de reacciones adversas debidas a fármacos del grupo C.

- 7) El antecedente de RAM predispone al desarrollo de nuevas reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares en el hospital.

- 8) Las Interacciones entre los fármacos cardiovasculares, los consumidos en el mes anterior al ingreso y los fármacos consumidos en el hospital, no originan efectos adversos con una importancia clínicamente trascendente.

9) Las Interacciones originadas por los medicamentos cardiovasculares consumidos en el hospital, no representan un factor clínicamente relevante.

10) Un programa de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados en un método válido, y útil para la detección de reacciones adversas debidas a fármacos cardiovasculares.

VII. BIBLIOGRAFIA

- ADJEPON-YAMOAH,K.K.** Drugs for developing countries- the views a practising doctor in the tropics. In : Proceedings of the first world conference on clinical pharmacology and therapeutics(ed. P. Turner), 1980 ; p. 536. Macmillan. London.
- ANONIMO.**:Improving reports of adverse drug reactions. Br.Med.J. 1984;289:898.
- ARNAU,J.M.; CAMPS,A.; URULL,V.; MUÑIZ,R.; LAPORTE,J.R.**: Programa de detección de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Métodos y Resultados de la fase piloto. Med.Clin.1984; 82:433-7
- AZNAR,J.**: Ensayo clínico: definición y desarrollo. En: Ciclo de mesas redondas sobre investigación de nuevos fármacos; LAEF, Madrid 1984.
- BARRY,P.P.**: Iatrogenic disorders in the elderly: Preventive techniques. Geriatrics 1986;41(Nº9):42-51.
- BASTIN,Ch.; WERTHEIMER,P.; VENULET,J.**: Adverse Drug Reactions - A Computer-assisted Application of Correspondence Analysis for Automatic Causality Assessment. Meth.Inform.Med. 1984;23:183-8.
- BATEMAN,DN; RAUWLINS,MD; SIMPSON,JM**: Extrapyramidal reactions with metoclopramide. Br. Med. J. 1985.;291:930-2.
- BENNETT,S.; LIPMAN,A.G.**: Comparative study of prospective surveillance and voluntary reporting in determining the incidence of adverse drug reactions.Am.J.Hosp.Pharm 1977;34:931-36.
- BERGMAN,U.; WIHOLM,B.E.**: Drug-Related Problems Causing Admissions to a Medical Clinic. Eur.J.Clin.Pharmacol. 1981;20:193-200.
- BERNEKER,G.C.; CIUCCI,A.G.; JOYCE,J.**: Standars for reporting adverse drug reactions. Br.Med.J. 1983; 287: 1.720.
- BLANK,S; LEUENBERGER,P.; BERGER,J.P.; BROOKE,E.; SCHELLING, J.L.**: Judgments of trained observers on adverse drug reactions. Clin.Pharmacol.Ther.1979;25:493-8.
- BOE:** O.M. 13/Mayo/85; Nº 121 (14584-9). Orden por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos.
- BOLEY,S.J.;ALLEN,A.C.;SCHULTZ,L.;SCHWARTZ,S.**: Potassium-induced lesions of the small bowel. I. Clinical aspects. J.Amer.Med.Assoc. 1965; 193,997.
- BORDA,I.T.; SLONE,D.; JICK,H.**: Assesement of Adverse Drug Reactions Whithin a Drug Surveillance Program. J.Amer.Med.Assoc. 1968;205:645-7.
- BREITMAN,J.A.**: The pharmaceutical industry: development and marketing of prescription drugs. En: Topics in clinical pharmacology and therapeutics; Maronde R.F. (editor); Springer-Verlag, New York 1986.

BUTLLETI GROC. (1991). INSTITUT CATALA DE FARMACOLOGIA. UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA: La dudosa seguridad del Triazolam. Vol 4; nº 4: 13-17

CARANASOS,G.J.; STEWART,R.B; CHEFT,LE.: Dru induced illness leading to hospitalization. J.Amer.Med.Assoc.. 1974;228:713-7.

CARANASOS,G.J.; MAY,F.E.; STEWART,R.B.; CLUFF,L.E.: Drug-Associated Deaths of Medical Inpatients. Arch.Intern.Med.1976;136:872-5.

CARBONI,P.; PAHOR,M; BERNABEI,R.; SGADARI,A.: Is Age an Independent Risk Factor of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Medical Patients?. Jagg, 1991;39: 1093-1099.

CEDRICK,R.MARTYS.: Adverse reactions to drugs in general practise. Br.Med.J. 1979;2:1194-97.

CIOMS Working Group Report: Monitoring and assesment of adverse drug effects. CIOMS, Genova 1986.

CLUF,L.E.; THORTON,G.; SEILD,L; SMITH,J.: Epidemiological study of adverse drug reactions. Transs.Assoc.Am.Physicians. 1965;78:255-8.

COLIN-JONES,D.G; LANGMAN, M.J.S; LAWSON,D.H; VESSEY,M.P.: Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: mortality during second,third,and fourth years follow-up. Br.Med. J. 1985;291:1084-8.

COMITE DE EXPERTOS. INTERNATIONAL DRUG MONITORING: the role of national centres. Tecnicl report series nº 498. Ginebra: organizacion mundial de la salud, 1972.

COOKE,D.I.; VAN DER MERWE,W.; PUDUFIN,D.J.: Hospital admisions for adverse drug reactions to drug and deliberate self poisoning. S.Afr.Med.J. 1985;67:770-2.

CROMBIE,I.K.: The role of recod likage in post-marketing drug surveillance. Br.J.Clin.Pharmac. 1986;22(SUPL):77-82.

CROMBIE,I.K.: Posmarketing drug surveillance by record linkage in Tayside. J.Epidemiol.Community.Health. 1984;38:226-231.

CHAGUE,F; SGRO,C; CAILLOT,D: Agranulocytose au maléate de cinépezide. Therapie 1982;42:67.

DANGOUMAU,J.; EVREUX,J-C.; JOUGLARD,J.: Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Therapie. 1978;33:373-81.

DAVIDSEN,F.; HAGHFELT,T.; GRAM,L.F.; BROSEN,K.: Adverse Drug Reactions and Drug Non-Compliance as Primary Causes of Admissision to a Cardioloy Department. Eur.J.Clin.Pharmacol. 1988;34:83-6.

DAVIES,D.M.: History and Epidemiology. En: Textbook of adverse drug reactions: Davies, D.M. (Editor). Oxford Medical Publications, Oxford, 1991.

DAVIES,I.B.; GRIND,I.M.; TURNER,P.: Development of new drugs in man: a review. *J.R.Soc.Med.* 1986;79:96-9.

DAVIS,S.S.: Gastrointestinal transit and drug absorption. In *Novel drug delivery* (ed.L.F). Prescott and W.S. Nimmo), 1989 p.89.Wiley, Chichester.

DE ABAJO,F.J.; FRIAS,J.; LOPO,C.R.; GARIJO,B.; CASTRO, M.A.S.; CARCAS,A.; JUAREZ,S.; GIL,A.: Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med.Clin.* 1989;92:530-535.

DELAMOTHE,T.: Reporting adverse drug reactions. *Br.Med.J.* 304:465, 1992.

DIEZ,J.L.; MUÑOZ,J.L.; CASTRO,S.: Patología iatrogénica en un servicio de medicina interna. II. Reacciones adversas a medicamentos. *Med.Clin.* 1986;87:131-4.

DIGGLE,G: The eosinophilia myalgia syndrome and L-tryptophan. *Health trends.* 1990; 22:2

DOMECQ,C.; NARANJO,C.A.; RUIZ,I.; BUSTO,U.: Sex-related variations and characteristics of adverse drug reactions. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 1980;18:362-6.

DUBACH,UC; ROSNER,B; STÜRMER,T.: An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs.Efects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N.Engl.J.Med.* 1991; 324:155-60.

DUKES, M.N.G.: The importance of adverse reactions in drug regulation. *Drug Safety* 1990;5(1):3-6.

EDWARDS,I.R.;LINDQYUIST,M.; WIHOLM,B.E.; NAPKE,E.: Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336:156-8.

EDWARDS,R; BIRIELL,C.: Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug safety* 10(2):93-102,1994.

FLANNERY,M.T.; WALLACH,P.M.; ESPINOZA,L.R.; DOHRENWEND,M.P.; MOSCINSKI,L.C.: A case of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with use of an L-tryptophan product. *Ann.Intern.*1990; 112:300

FRASER,P; DOLL,R: Geographical variations in the epidemic of asthma deaths. *Br.J.Prev.Soc.Med.* 1971, 25: 34-6.

FRIMPTER,G.W.: Reversible Fanconi syndrome by degraded tetracycline. *J.Amer.Med.Assoc.* 1963;184:111.

GARDNER,P.; WATSON,L.J.: Adverse Drug Reactions:an pharmacist-based monitoring system. *Clin.Pharmacol.Ther.*1970;11:802-7.

GHOSE,K.: Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J.Roy.Soc.Med.* 1980;73:853-6.

- GIELING,E.M.K; CANNON,P.R.:** Pathologic effects of elixir of sulfamilamide poisoning. J.Amer.Med.Assoc. 1938;111:919-26.
- GOSNEY,M.; TALLIS,R.:** Prescripción de fármacos contraindicados y con interacciones en pacientes ancianos hospitalizados. Lancet (ed. ESP) 1985;6:39-42.
- GOUET,D.; GONON,N.; ROBLOT,P.; MARECHUD,I.; SUDRE,Y.:** Pathologie iatrogène médicamenteuse á l'admissions dans un sevice de médecine interne. Résultats d'une étude prospective sur 6 mois. Ann.Med.Interne.1986;137:149-50.
- GRAY,T.K.; ADAMS,L.L.; FALLON,H.J.:** Short-Term Surveillance of Adverse Drug Reactions. J.Clin.Pharmacol. 1973;13:61-7.
- GRIFFIN,J.P.:** Drug-induced allergic and hypersensitivity reactions. En: Iatrogenic Diseases; D'arcy,P.F.; Griffin,J.P. (editores); Oxford medi.. Public., Oxford 1986.
- GRIFFIN,J.P.:** Drug in the ederly. Int.Pharm.J.1987; 1:220-3.
- GRIFFIN,J.P.; WEBER,J.C.P.:** Voluntary systems of adverse reactions reporting - Part II. Adv.Drug.Rect.Ac.Pois.Rev. 1986;1:23-55.
- GRIMLUND,K.:** Phenacetine an renal damage at a Swedish factory. Acta.Med.Scand 1963; Suppl.405:3-25.
- GURWITZ,J.H.; AVORN,J.:** The Ambiguous Relation between Aging and Adverse Drug Reactions. Annals of Intern. Med.1991;114:956-966.
- HALLAS,J.; HAGHFELT,L.F.; GRAM,L.F.; GRODUM,E.; DAMSBO,N.:** Drug related admissions to a cardiology department; frecueny and avoidability. J.of Intern.Med. 1990; 228:379-384.
- HALLAS,J.; GRAM,L.F.; GRODUM,E.; DAMSBO,N.; BROSEN,K.; HAGHFELT,T.; HARVALD,B; BECK-NIELSEN,J.:** Drug related admissions to medical wards: a population based survey. Br.J.Clin.Pharmac. 1992;33:61-68.
- HALLAS,J.; HARVALD,B; GRAM,L.F.; GRODUM,E.; BROSEN,K.; HAGHFELT,T; DAMSBO, N.:** Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the posibility of prevention. J.of Inter.Med, 1990;228:83-90.
- HEIZER,W.D.; SMITH,T.W.; GOLDFINGER,S.E.:** Absorption of digoxin in patients with malabsortion syndromes, N.Engl. J.Med. 1971;285:257
- HENDELES,L; WEINBERGER,M; MILAVETZ,G.; HILL,M.; BAUHGAN,L.:** Food induced "dose-dumping" fron a once-a-day theophylline product as a cause of theophylline toxicity. Chest 1985; 87, 758.
- HERBST,A.L.; ULFELDER,H.; POSKANZER,D.C.:** Adenocarcinoma of the vagina.Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N.Engl.J.Med. 1981;284:878-881

HERBST,A.L.; BERN,H.A.: Developmental effects of diethylstilbestrol (DES) in pregnancy. New York: Thieme-Stratton Inc., 1981.

HOIGNÉ,R.; LAWSON,D.H.; WEBER,E.: Risk factors for adverse drug reactions -epidemiological approaches. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1990;30:321-325.

HURWITZ,N.: Admissions to Hospital due to Drugs. *Br.Med.J.* 1969(a);539-40.

HURWITZ,N.: Predisposing Factors in Adverse Reactions to Drugs. *Br.Med.J*1969 (b);1:536-9.

HURWITZ,N.; WADE,O.L.: Intensive Hospital Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. *Br.Med.J* 1969;1:531-6.

INMAN,W.H.W.; WILTON,L.V.; PEARCE,G.L.; WALLER, P.C.: Prescription-event monitoring of nabumetone. *Pharm.Med.* 1990;4:309-17.

INMAN,W.H.W.; VESSEY,M.P.; WESTERHOLM,B.; ENGELUND,A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report of the Committee of Safety of Drugs. *Br.Med.J* 1970;2:203-9.

INMAN,W.H.W.: Detection and investigation of adverse drug reactions. En: *Textbook of adverse drug reactions.* Davies, D.M. (editor); Oxford Medic.Public. Oxford 1985.

INMAN,W.H.W.; RAWSON,N.S.B.; WILTON,L.V.; PEARCE,G.L.; SPIERS, RAWLINS,M.D.: Advantages and disadvantages of different techniques of post-marketing surveillance. En: *Adverse drug reactions.* Mann,D. (editor); PARTHENON PUBLISHING, New Jersey 1987.C.J.: Post-marketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *Br.Med.J* 1988;297:826-9.

IREY,N.S.: Case report methods for assessing causality. *Drug Infor.J.* 1984;18:241-9

IREY,N.S.: Adverse Drug Reactions and Death: A review of 827 cases. *J.Amer.Med.Assoc.* 1976;236:575-8.

IREY,N.S.: Tissue reactions to drugs. *Am.J.Pathol.* 1976;82:617-47.

IVES,T.J.; BENTZ,E.J.; GWYTHYER,R.E.: Drug-Related Admissions to a Family Medicine Inpatient Service. *Arch.Intern.Med.* 1987;147:1117-20.

IVES,T.J.; BENTZ,E.J.; GWYTHYER,R.E.: Drug - Related Admissions to a Family Medicine Inpatient Service. *Arch.Intern.Med.* 1987;147:1117-20.

JACKSON,R.T.; BEAGLEHOLE,R.; REA, H.H.; SUTHERLAND,D.C.: Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br.Med.J* 1982;285:771-4.

JAMES,D; HALLER,E.; ROSSELET,G.; BROOKE,E.M.; SCHELLING,J.L.: Fréquence des prescriptions de médicaments et de leurs effets indésirables dans u département de médecine. *Schweitz.Med.Wschr.* 1978; 108:1270-7.

- KARCH,F.E.; SMITH,C.L.; KERZNER,B.; MAZULLO,J.M.; WEINTRUB,M.; LASAGNA,L.:** Adverse drug reactions - a matter of opinion. *Clin.Pharmacol.Ther.*1976; 19:489-92.
- KARCH,F.E.; LASAGNA,L.:** Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1977;21:247-54.
- KARCH,F.E.;LASAGNA,L.:** Adverse Drug Reactions. A Critical Review, *J.Amer.Med.Assoc.* 1975;234:1236-41.
- KARCH,F.E.;LASAGNA,L.:**Evaluating adverse drug reactions. *Adv.Drug.React.Bull.*1976; N° 59:204-7.
- KATAHIRA,K; TESHIMA, K,SUGISAWA,H.:** An international survey on the recent reports concerning intoxication with halogenated oxyquinoline derivatives and the regulations against their use. En: Soda T, editor. *Drug-induced sufferings.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:441-55.
- KAUFMAN,D.W.;KELLY,J.P.; LEVY,M; SHAPIRO,S:** The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Nueva York: Oxford University Press, 1991.
- KAUFMAN,D.W.; SHAPIRO,S; SLONE,D.:** Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N.Engl.J.Med.* 1980; 303:1045-7.
- KAUFMAN,D.W.; PALMER,J.R.; DE MOUZON,J.:** Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto breast cancer study. *Am.J.Epidemiol.* 1991; 134:1386-95.
- KLEIN,U.; KLEIN,M.; STRURM,H.; ROTENBÜHLER,M.;HUBER,R.; GILAKOV,I.; KELLER,M.; HOIGNÉ,R.:** The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration hospitalization. *Int.J.Clin.Pharmacol.* 1976;13:187-95
- KOCH-WESER,J.; SIDEL,M.D.; SWEET,R.H.; KANAREK,P.;EATON,A.E.:** Factors determining physician reporting of adverse drug reactions. *N.Eng.J.Med.* 1969;280;20-6.
- KOCH-WESER,J; SELLERS,E.M.; ZACEST,R.:** The Ambiguity of Adverse Drug Reactions. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1977;11:75-8.
- KRACKE,R.R.; PARKER ,F.P.:** The etiology of granulopenia (agranulocytosis). *J.Lab.Clin.Med* 1934; 119:799-818
- KRAMER,M.S.; LEVENTHAL,J.M.; HUTCHINSON,T.A.; FEINSTEIN,A.R.:** An Algorithm for the Operational Assessment of Adverse drug Reactions. I. Background, Description, and instructions for Use. *J.Amer.Med.Assoc.* 1979;242:623-32.
- KUNIN,C.M.; FINLAND,M.:** Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1961; 2:51.
- LAGIER,G.; VINCENS,M.; CASTOT,A.:** Imputabilité en pharmacovigilance. Principes de la methode appréciative ponderée (M.A.P.) et principales erreurs à éviter. *Therapié.* 1983;38:303-18.

LAKSHMANAN,M.C.; HERSHEY,C.O.; BRESLAU,D.: Hospital Admissions Caused by Iatrogenic Disease. Arch.Inter.Med. 1986;146:1931-4.

LAPORTE,JR.; LIENCE,E.: Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Med.Clin. (BARC) 1991; 97:56-7

LAPORTE,J.R.; ARNAU,J.M.: La detección de las reacciones adversas por vigilancia intensiva en pacientes hospitalizados. En: Laporte J.R.; Tognoni G(eds). Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983: 217-26.

LAPORTE,J.R.; CARNE,X: Blood dyscrasias and the relative safety on non-narcotic analgesics. Lancet. 1987; 1:809.

LAPORTE,J.R.; CARNÉ,X; VIDAL,X; MORENO,V; JUAN,J.: Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991;337:85-9.

LAPORTE,J.R.; CAPELLA,D; JUAN,J.: Agranulocytosis induced by cinepazide. Eur.J.Clin.Pharmacol. 1990;38:387-8.

LAURENCE, D.R.BENNET, P.N.(1987). Clinical Pharmacology (6 th edn). Curchill Livingstone, Edinburgh.

LAWRIE,E; BRUNTON,TL; BOMFORD,G; HAKIM, R.D.: Report of the Second Hyderabad Chloroform Commission. Lancet. 1890;i: 149-59.

LAWSON,D.H.: Detection of drug induced disease. Br.J.Clin.Pharm. 1979;7:13-8.

LAWSON,D.H.; HENRY,D.A.: Monitoring adverse drug reactions to new drugs: "restricted release" or "monitored release"?. Br.Med.J 1977;1:601-2.

LAWSON,D.H.: Intensive monitoring studies in hospitals. I: Boston Collaborative Drug Surveillance Program. En: Inman WHW, ed. Monitoring for drug safety, 2ªed. Lancaster: MTP Press, 1986:255-76.

LENZ,W.: Lessons to be learned from thalidomide. En: Drugs in pregnancy and delivery. Report to the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1984:45-51

LENZ,W.: The Thalidomide hypothesis: how it was found and tested. En: KEWITZ H.ROOTS I.VOIGT K, Editores. Epidemiological Concepts in Clinical Pharmacology. Berlin:Springer-Verlag, 1987:3-10

LENZ,W.: Thalidomide: Facts and inferences. En: Soda T, ed. Drug induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980;103-9

LEVY,G.; TSUCHIYA,T.: Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. Clin.Pharmacol.Ther. 1971;13:317.

LEVY,M.; KEWITZ,J.; ALTWEIN,W.; HILLEBRAND,J.; ELIAKIM,M.: Hospitals Admissions Due to Adverse Drug Reactions. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1980;17:25-31.

LEVY,M.; LIPSHITZ,M.; ELIAKIM,M.: Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am.J.Med.Sci.* 1979;227:49-56

LEVY,M.; KLETTER-HEMO,D.; NIR,I.; ELIAKIM,M.: Drug utilization and adverse drug reactions in medical patients. *Israel J.Med.Sci.* 1977;13:1065-72

LOPEZ TIBERIO,G.; HUETO,J.; MORENO,M.; GARCIA DE LUCAS,L.; SANCHEZ,J.; NAGORE,C.; RIVERO,A.: Reacciones adversas medicamentosas: algoritmos de Naranjo y Venulet. *Rev.Clin.Esp.*,1992.; 191:270-273.

MACDONALD,M.G.; MACKAY,B.R.: Adverse Drug Reactions; Experience of Mary Fletcher Hospital During 1962. *J.Amer.Med.Assoc.* 1964; 190:1071-4.

MACKAY,M.J.: Drug Induced disease as a cause of admissions to a country hospital. *N.Z.Med.* 1987;100: 592-4.

MACKENDRIC,J.C.; COATS,J; NEWMAN,D.: Report of the action of anaesthetics. *Br.Med.J* 1880;2:957.

MACH,E.P.: Counting the cost of adverse drug reactions. *Adv.Drug.React.Bull.* 1975;r#54:184-7

MACH,E.P.; VENULET,J.: The economics of adverse reactions to drugs. *WHO.Chron.* 1975;29:79-84.

MANN,R.D.; Hall,G.; CHUKWUJINDU,J.: Research implications of computerised primary care. *Post Marketing Surveillance* 1992;5:259-68.

MARTINEZ,B.; GONZALEZ DE SUSO,M.J.; MOTA,C.; PECETE,N.; ESPIGARES,S.; VILLAR,L.; ARENAS,A.; LUNA,L.; PUCHE,E.: Estudio de las reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes encamados en un Hospital Universitario. *Rev.Clin.Esp.* 1986; 179:73-9.

MASHFORD,M.L.: The Australian method of drug events assessment. *Drug Inf.J.* 1984; 18:271-3.

Mc.BRIDE,W.G.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;2:1358

Mc.KENDRIC,J.C.; COAST,J; NEWMAN,D.: Report of the action of anaesthetics. *Br.Med.J* 1880;2:957-82

MC.KENNEY,J.M.; HARRISON,W.L.: Drug related hospital admissions. *Am.J.Hosp.Pharm*, 1976;32:792-5.

McKENZIE,M.W.; MARCHALL,G.L.; NETZLOFF.M.L.; CLUFF,L.E.: Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. *J.Pediat.* 1976;89:487-90.

MILLER,R.R. (Boston Collaborative Drug Surveillance Program): Hospital Admissions Due to Adverse Drug Reactions. *Arch.Intern.Med.* 1974b;134:219-24.

- MILLER,R.R. (Boston Collaborative Drug Surveillance Program):** Comprehensive prospective Drug Surveillance Program. *Pharmac.Week.* 1974a;109:461-81.
- MILLER,R.R.:** Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Arch.Int.Med.* 1974;143:219-233.
- MILLER,R.R. (Boston Collaborative Drug Surveillance Program):** Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. *Amer.J.Hosp.Pharm.* 1973;30:584-92.
- MOIR,D.C.:** Intensive monitoring in hospitals II: The Aberdeen-Dundee System. En: *Monitoring for Drug Safety*; Inman W.H.W. (editor); MTP Press limited, Lancaster 1986.
- MORGAN,J.; FURST,D.E.:** Implications of Drug Therapy in the Elderly. *Clin.Rheum.Dis.* 1986;12:227-44
- NARANJO,C.A.; BRISTO,U.; MARDONICS,R.:** Adverse drug reactions in liver cirrhosis. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1978;13:429
- NARANJO,C.A.; BUSTO,U.; SELLERS,E.M.; SANDOR,P.; RUIZ,I.; ROBERTS,E.A.; JANECEK,E.; DOMECCQ,C.; GREENBLATT,D.J.:** A method for estimating probability of adverse drug reactions. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1981;30:239-45.
- OAKLEY,GP.:** The neurotoxicity of the halogenated hydroxiquinilines: a commentary. *J.Amer.Med.Assoc.* 1973;25:395-7
- OLGIVE,R.I.; RUEDEY,J.:** Adverse Drug Reactions during hospitalization. *Cand.Med.Ass.J.* 1967; 97:1450-7.
- O'MALLEY,K; CROOKS,J; DUKE,E; STEVENSON,I.H.:** Effect on age and sexo human drug metabolism. *Br.Med.J*1971;3:607-609.
- PARK,B.K.; COLEMAN,J.W.:** The Immunological basis of adverse drug reactions. A report on a Symposium held in Liverpool o 6th. *Br.J.Clin.Pharmac.* 1988;26:491-5.
- PENN,R.G.:** Iatrogenic disease: an historical survey of adverse drug reactions before thalidomide; En: *Iatrogenic diseases*; D'arcy,P.F; Griffin, J.P; (editores); Oxford Med.Public. Oxford 1986.
- PERE,J.C.; BEGAUD,M.D.; HARAMBURU,M.D.; ALBIN,H.:** Computerized comparion of six adverse drug reactions assesment prodedeures. *Clin.Pharmacol.Ther.*1986; 40:451-59.
- PRESCOTT,L.F.:** Analgesic nefphropathy a reassessment of the role of phenacetin and other analgesics. *Drugs* 1982;23:75-149.
- RAWLINS,M.D.; THOMPSON,J.W.:** Pathogenesis of adverse drug reactions. En: *Textbook of adverse drug ractions*; Davies D.M. (editor); Oxford med.Public. Oxford 1977.
- RAWLINS,M.D.; BATEMAN,D.N.:** Contribution of absorption to variation in response to drug. In *Drug Absorption* (ed L.F. Prescott). Addis Press, Auckland.

RAWLINS,M.D.: Adverse drug reactions to drugs. *Br.Med.J* 1981;282:974-7.

RAWLINS,M.D.: Advantages and disadvantages of different techniques of post-marketing surveillance. En: *Adverse drug reactions*. Mann,D. (editor); Parthenon Publishing, New Jersey 1987.

RAWLINS,M.D.; HENDERSON,D.B.; HIJAB,A.R.: Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1977;11:283.

RAWLINS,M.D.; THOMPSON,J.W.: Mechanisms of adverse drug reactions. En: *Textbook of adverse drug reactions*; Davies,D.M. (editor); Oxford Med.Public. Oxford 1985.

REIDENBERG,M.M.; (Drug Reactions Subcommittee of the Greater Philadelphia Committee for Medical-Pharmaceutical Sciences): Registry of Adverse Drug Reactions. *J.Amer.Med.Assoc.* 1968; 203:85-8.

REIDENBERG,M.M.; LOWENTHAL,D.L.: Adverse nondrug reactions. *N.Eng.J.Med.* 1968;279:678-9

REPORTS OF THE SALVARSAN COMMITTEE. II Toxic effects following the employment of arsenobenzol preparations. Medical Research Council. London: HmsO, 1992

ROBINSON,D.S.; BENJAMIN,D.M.; McCORMACK,J.J.: Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1971;12:491.

ROSENBERG,L.; SHAPIRO,S.; SLONE,D.: Epithelial ovarian cancer and the use of combination oral contraceptives. *J.Amer.Med.Assoc.* 1982; 247:3210-2.

ROSENBERG,L.; SLONE,D.; SHAPIRO,S.: Breast cancer and alcoholic-beverage consumption. *Lancet* 1982; 1:267-70.

ROSTIN,M.; PASCUAUD,A.; LAUQUE,D.; SORBETTE,F.; CARLES,P.; MONTASTRUC,J.L.: Enquête intensive de pharmacovigilance dans un service d'admission médicale. *Rev.Med.Interne.* 1987;8:173-9.

ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. Oral contraceptives and health. Pitman,London 1974.

SARTWELL,P.E.; MASI,A.T.; ARTHUR,I.G.; GREENE,G.R.; SMITH,H.E.: Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am.J.Epidemiol.* 1969;90:365-80.

SCHIMMEL,E.M.: The Hazards of Hospitalization. *Ann.Intern.Med.* 1964;60:100-10.

SEIDL,L.G.; THORNTON,G.F.; SMITH,J.W.; CLUFF,L.E.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions; III. Reactions in Patients on a Medical Service. *Bull.Johns.Hopk.Hosp.* 1966;119:299-315.

SHAPIRO,S.: The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin. Pharmacol.Ther* 1989;46:371-86.

SHAPIRO,S.; SLONE,D.; LEWIS,G.P.; JICK,H.: Fatal Drug Reactions Among Medical Inpatients. *J.Amer.Med.Assoc.* 1971;216:467-72.

SHAPIRO,S; KAUFMAN,D.W.; ROSENBER,L.: Recent and past use of conjugated estrogens in relation to the adenocarcinoma of the endometrium. *N.Engl.J.Med.* 1980;303:485-9.

SIDEL,V.W.; KOCH-WESER,J.; BARNET,G.O.; EATON,A.: Drug utilization and adverse drug reactions in a general hospital, *Hospitals* 1967;41:80-7.

SKEGG;D.C.G.: Medical record linkage. En: *Monitoring for Drug Safety*; Inman W.H.W. (editor); MTP Press limited, Lancaster 1986.

SMIDT,N.A.; McQUEEN,E.G.: Adverse Reactions to drugs: A comprehensive Hospital Inpatient Survey. *N.Z. Med.J.*1972;76:487:397-401.

SMITH,J.W.; SEILD,L.G.; CLUFF,L.E.: Studies on the epidemiology of Adverse Drug Reactions;V. Clinical Factors Influencing Susceptibility. *Ann.Intern.Med.* 1966;65:629-40

SPITZER,W.O.; SUISSA,S.; ERNST,P. : The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N.Engl.J.Med.* 1992; 326:501-6

STALINON: A therapeutic disaster (Editorial). *Br.Med.J* 1958;i:515

STEPHENS,M.D.B.: The detection of new adverse drug reactions. The Macmillian Press Ltd, Londres 1985.

STOLLEY,P.D. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1972; 105:883-90.

STOLLEY,P.D.; SCHINNAR.: Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. *Prevent med.* 1978; 7:519-38.

TAYLOR,H.G.; STEIN,C.M.; JONGELING,G.: Drug Use Before Hospital Admission in Zimbabwe. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1988;34:87-90.

TOGNONI,G.; LAPORTE,J.R.: Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: *Principios de epidemiología del medicamento*; Laporte,J.R.; Tognoni,G. (editores); Salvat, Barcelona 1993.

TRAVIS,W.D.; KALAFER,M.E.; ROBIN,H.S.; LUIFEL,F.J.: Hypersensitivity vasculitis with eosinophilia in a patient taking an L-tryptophan preparation. *Ann.Intern.Med.* 1990;112:301.

VAKIL,B.J.; KULKARNY,R.D.; CHABRIA,N.L.; CHADHA,D.R.; DESHPANDE,V.A.: Intensive surveillance of adverse drug reactions. *J.Clin.Pharmacol.* 1975;15:435-41.

VENNING,G.R.: Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *Br.Med.J* 1982; 284:249-52.

VENNING,G.R. (a): Adverse reactions to new drugs. *Br.Med.J* 1983;286:1052-3.

- VENNING,G.R.** (b): Identification of adverse reactions to new drugs III: Alerting processes and early warning systems. *Br.Med.J* 1983;286:458-60.
- VENULET,J.:** Informativity of adverse drugs reactions dat in medical publications. *Drug inform.J.* 1985;19:357-65.
- VENULET,J.:** The CIBA-GEIGY approach to causality. *Drug inf..J.* 1984;18:315-8.
- VENULET,J.:** Potential role of post-marketing research. *Drugs Exptl.Intell.Clin.Pharm.* 1988.
- VENULET,J.:** Methods of monitoring adverse reactions to drugs. En: *Progres in Drug Research;* Juscken, E. (editor); Berghausen verlag. Basle 1977:233-74.
- VENULET,J.; CIUCCI.; BERNEKER,C.:** Standardized assessment of drug-adverse reaction associations - rationale and experience.*INT. J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 1980;18:381-8.
- VENULET,J.; BLATTNER,R.; VON BULOW,J; BERNEKER,G.C.:** How good are articles on adverse drug reactions?. *Br.Med.J.* 1982; 284:252-4.
- VERBEECK,R.K.; BRANCH,R.A.; WILKINSON,G.R.:** Drug metasbolites in renal failure: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin.Pharmacokinet.* 1981;6:329.
- VESSEY,M.P.; DOLL,R.; PETO,R.; JONHSON,B.; WIGGINS, P.:** A long-term follow-up study of woman using different methods of contraception an interin report. *J.Biosoc.Sci.* 1976;8:373-427.
- VIÑUELES,A.; NAPAL,V.; IRUIN,A.; ALFARO,J.; MARTINEZ DE LECEA,M.; MATUTES,P.; ERNESTA, A.:** Monitorización intensiva de reacciones adversas medicamentosas en el medio hospitalario: Estudio Previo. *Farma.Clin.*1987; 4:693-710.
- W.H.O. Colaborating Centre for International Drug Monitoring.:** International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs. Adverse reactions terminology. Who 1984.
- WALLER,P.C.; PEARCE,G.L.; RAWSON,N.S.B.; WILTON,L.V.; INMAN, W.H.W.:** Post-marketing surveillance of dilthiazem by prescription-event monitoring. *Pharmaceut.Med.* 1990;4:319-28.
- WANG,R; CASS TERRY,L.:** Adverse drug reactioons in a verterans administration hospital. *The Journal of Clin.Pharmacol.* 1971;11:14-18.
- WEGERLE,H.:** Beitrag zur Häufung von kongenitalen Mibildungen der Gliedmaben und ihre mögliche Ätiologie. *Med.Klin.* 1962;58:877-83.
- WEIDEBACH,A.:** Totale Phocomelia. *Zentrabbl gynäkol* 1959:2048-52.
- WOOSLEY,R.L.; DRAYER,D.E.; REIDENBERG,M.M; NIES,A.S.; CARR,K; OATES,J.A.:** Effects of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N.Engl.J.Med.* 1978;298:1157

WORSTER-DROUGHT,C.: Athopan Poissoning. Br.Med.J 1923;1:148-9

ZBINDEN,G.(1980). Predictive value of pre-clinical drug evaluation. In Proceedings of the first world conference on clinical pharmacology and therapeutics (ed. P.Turner), p.9. Macmillan, London.

ZILLERUELO,I; ESPINOZA,E;RUIZ,I.: Influence of the assessment of the severity on the frequency of adverse drug reactions. Int.J.Clin.Ther.And toxic. 1987;25; N°6:328-33.

ANEXO I



SERVICIO DE FARMACOLOGIA CLINICA

ANAMNESIS FARMACOLOGICA

Fecha ingreso:
 Servicio:
 Unidad de enfermería:

N.º hospitalario: /

1º Apellido:

2º Apellido:

Nombre:

T.T.º de alta

Sexo: V: H: N.º Cama:

Edad: Peso (Kg): Talla (cm):

Profesión:

Motivo del ingreso:

Diagnóstico de Alta

Fecha de Alta:

- Antecedentes personales:

ENFERMEDADES *

CLASIFICACION O.M.S.

Cabeza - Cuello

Cardiovasculares

Respiratorias

Hepatico-biliares

GastroIntestinales

Genitourinarias

Hematologicolinfáticas

Musculoesqueléticas

Endocrinometabólicas

Alergias (medicamentos incluídas)

del Sistema Nervioso

Inmunológicas

Otras

* Reseñar también antecedentes quirúrgicos

MOD.: 0/9800500-1

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

SERVICIO DE FARMACOLOGIA CLINICA

CAMA

FECHA

- Hábitos:

FRECUENCIA	DURACION	TIPO	CANTIDAD / DIA
Tabaco: 1. NO	1. Menos de 1 año	1. Cigarrillos	1. Aprox. 1/2 caja.
2. Ocasional	2. De 1-5 años	2. Pipa	2. Aprox. 1 caja.
3. Si	3. De 5-10 años	3. Puros	3. Aprox. 2 cajas.
4. Exfumador	4. Más de 10 años		4. Aprox. más de 2 cajas.

FRECUENCIA	DURACION	TIPO	CANTIDAD / DIA
Alcohol: 1. No	1. Menos de 1 año	1. Cerveza (8")	1. De 0-50 gr.
2. Ocasional	2. De 1-5 años	2. Vino (12")	2. De 50-100 gr.
3. Si	3. Más de 5 años	3. Licor (30")	3. Más de 100 gr.

FRECUENCIA	CANTIDAD / DIA
Café: 1. No	1. 2 tazas/día
2. Ocasional	2. 3-5 tazas/día
3. Si	3. Más de 5 tazas/día

FRECUENCIA	CANTIDAD / DIA
Té: 1. No	1. 2 tazas/día
2. Ocasional	2. 3-5 tazas/día
3. Si	3. Más de 5 tazas/día

FRECUENCIA	TIPO
Drogas: 1. Nunca	1. Cannabis
2. Ocasionalmente	2. Heroína
3. Frecuentemente	3. Cocaína
	4. LSD
	5. Otros

- Antecedentes familiares:

PARENTESCO	ENFERMEDAD	TIEMPO (años)	Episódico/Crónico
------------	------------	---------------	-------------------

.....

.....

.....

<u>Análítica</u>	INGRESO	REAC. ADV.	ALTA
------------------	---------	------------	------

- Hemograma

- SMA-12

- Urea

- Creatinina

- Proteinograma

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

SERVICIO DE FARMACOLOGIA CLINICA

CAMA

FECHA

Fármacos prescritos el mes anterior al ingreso:

MOTIVO	NOMBRE DEL FARMACO	FRECUENCIA ¹	DURACION ²	PRESCRIPCION ³
--------	--------------------	-------------------------	-----------------------	---------------------------

Dolor de cabeza

Fiebre

Infecciones, antibióticos

Resfriado, gripe o dolor de garganta

Asma, bronquios

Para el corazón y anticoagulantes

Tensión

Para la circulación de la sangre

Ardores de estómago o para la digestión

Diarrea

Para el estreñimiento

Orinar más

Prostata

No quedar embarazada

Para los nervios

Por tener convulsiones

Mareo cuando viaja

Reúma

Anemia

Toma vitaminas y/o reforzantes

Enfermedades endocrinas

Toma cortisona

Diabetes

Para adelgazar

Gotas para los ojos, oídos

Pomadas, lociones

Alergias

Otros

- | | | |
|----------------------|--------------------|---------------------------------|
| 1) 1. Ocasionalmente | 2) 1. 1 semana. | 3) 1. Según prescripción médica |
| 2. Rutina | 2. 1 mes. | 2. Automedicación |
| 3. Desconocido | 3. 1-3 meses. | |
| | 4. más de 3 meses. | |
| | 5. 1 año. | |
| | 6. más de un año. | |

ANEXO II

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

MONITORIZACION INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS
(A rellenar directamente por el profesional de Enfermería)

FECHA: Nº HOJA: Nº HOSPITALARIO:.....
 Nº CAMA: NOMBRE: 1^{er} Apellido
 SERVICIO: 2^o Apellido

<u>TRATAMIENTO</u>	<u>DOSIS</u>	<u>VIAS DE ADMIN.</u>	<u>HORAS ADMIN.</u>	<u>OBSERVACIONES</u>

OBSERVACIONES Y EVOLUCION: (Reseñar acontecimientos que a juicio del profesional de enfermería tengan relación con todos los fármacos administrados).

TURNO	DIA	Firma Enfermera/o
MAÑANA
TARDE
NOCHE

TURNO	DIA	Firma Enfermera/o
MAÑANA	
TARDE	
NOCHE	
		Firma Enfermera/o
MAÑANA	
TARDE	
NOCHE	
		Firma Enfermera/o
MAÑANA	
TARDE	
NOCHE	
		Firma Enfermera/o
MAÑANA	
TARDE	
NOCHE	

ANEXO III

FECHA _____ N° CONTROL _____ N° HOSPITALARIO _____
SERVICIO _____ 1^{er}. APELLIDO _____
UNIDAD _____ 2° APELLIDO _____
ENCUESTADOR _____ NOMBRE _____

FECHA Y HORA DE PRESENTACION: HORA MINUTOS DIA MES AÑO

DESCRIPCION SUBJETIVA:

DESCRIPCION OBJETIVA:

DATOS DE LABORATORIO:

PRESENTACION GRADUAL AGUDA NO SE SABE

DURACION MENOS DE 1 DIA MENOS DE 1 SEMANA MAS DE 1 SEMANA

APARATO O SISTEMA EN QUE APARECE:

CARDIOCIRCULATORIO	<input type="checkbox"/>	RESPIRATORIO	<input type="checkbox"/>	GENITOURINARIO	<input type="checkbox"/>
ORGANOS DE LOS SENTIDOS	<input type="checkbox"/>	DIGESTIVO	<input type="checkbox"/>	LOCOMOTOR	<input type="checkbox"/>
ENDOCRINO-METABOLICO	<input type="checkbox"/>	SISTEMA NERVIOSO	<input type="checkbox"/>	HEMATOLOGICO	<input type="checkbox"/>
PIEL Y FANERAS	<input type="checkbox"/>				

OTROS _____

FARMACO AL QUE SE ATRIBUYE:

SEVERIDAD SUBJETIVA ASINTOMATICA MOLESTA INTOLERABLE

SEVERIDAD OBJETIVA:

SE SUSPENDIO EL FARMACO SOSPECHOSO? NO SI

DEJO SECUELAS? NO SI

PRECISO TRATAMIENTO? NO SI

GRAVEDAD LEVE MODERADA GRAVE

* Leve: No complica la enfermedad primaria, no requiere tratamiento, el medicamento no debe ser suspendido.

* Moderada: Existen sintomas y signos claros, pero no estan afectados sistemas orgánicos vitales.

* Severo: Fallecimiento o existencia de riesgo vital, disminución de la expectativa de vida del pacien-

CARACTER FRECUENTE OCASIONAL RARA MUY RARA

* Frecuente: Superior al 10 por ciento.

* Ocasional: Del 1 al 10 por ciento

* Rara: Del 0,1 al 1 por ciento.

* Muy rara: Del 0,01 al 0,1 por ciento.

MECANISMO DE APARICION DE LA RA:

IDIOSINCRASIA METABOLICA

HIPERSENSIBILIDAD ALERGICA

EFEECTO FARMACOLÓGICO

INTERACCION

SOBREDOSIFICACION

OTROS _____

EXISTEN FACTORES QUE PUDIERAN HABER FAVORECIDO LA REACCION ADVERSA?

IMPUTABILIDAD (NARANJO, 1.982)	SI	NO	NO SE SABE	PUNTO
	1	0	0	
1.- EXISTEN INFORMES PREVIOS CONCLUYENTES DE ESTA REACCIÓN ADVERSA? (VER DUKES, PDR, DAVIS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.- APARECIO EL EFECTO ADVERSO DESPUES DE QUE SE ADMINISTRATA EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.- MEJORO LA REACCION ADVERSA CUANDO EL FARMACO FUE SUSPENDIDO O SE ADMINISTRO UN ANTAGONISTA ESPECIFICO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.- REAPARECIO LA REACCION ADVERSA CUANDO EL FARMACO FUE READMINISTRADO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.- HAY CAUSAS ALTERNATIVAS QUE POR SI MISMAS PUDIERAN HABER CAUSADO LA REACCION?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.- REAPARECIO LA REACCION CUANDO SE ADMINISTRO UN PLACEBO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7.- FUERON DETECTADAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO EN LA SANGRE (U OTROS FLUIDOS) CONOCIDAS COMO TOXICAS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8.- FUE LA REACCION MAS SEVERA CUANDO SE AUMENTO LA DOSIS O MENOS SEVERA CUANDO SE DISMINUYO LA DOSIS?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9.- TUVO EL PACIENTE UNA REACCION ADVERSA AL MISMO FARMACO O A UN FARMACO SIMILAR EN ALGUNA EXPOSICION ANTERIOR?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10.- FUERON CONFORMADOS LOS EFECTOS ADVERSOS POR ALGUNA EVIDENCIA OBJETIVA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

IMPUTABILIDAD PUNTUACION TOTAL

GRADO DE CAUSALIDAD CIERTO ^{≥9} PROBABLE ⁵⁻⁸ POSIBLE ¹⁻⁴ DUDOSO ^{<1}

TECNICO:

ANEXO IV

CONFIDENCIAL
NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción,
- o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

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

Sexo Masculino Femenino

Edad _____

Peso (Kg.) _____

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

* Para las vacunas, indique el número de lote.

REACCIONES	Fecha		Desenlace (P. Ej. recuperado, secuelas, mortal, etc.)
	Comienzo	Final	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	

OBSERVACIONES ADICIONALES

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

NOTIFICADOR

Nombre

Profesión

Especialidad.....

Centro de Trabajo.....

Teléfono de contacto.....

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas.

...../...../.....
 Fecha

.....
 Firma

RESPUESTA COMERCIAL
Autorización nº. 11.924
B.O.C. nº. 74 de 22/9/92

No necesita
sello

Franqueo
en destino

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Comunidad de Madrid. Consejería de Salud.
Dpto. de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina. UAM.

Apartado nº. 543 F.D.
28080 MADRID

POBLACION

DIRECCION

NOMBRE

REMITENTE

ANEXO V

ORGANIGRAMA SISTEMA ESPAÑOL FARMACOVIGILANCIA

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCION GENERAL
SERVICIOS

STI

INSTITUTO DE SALUD
CARLOS III

CCSEFV

DIRECCION GENERAL
DE FARMACIA Y PS

SFV



PROFESIONALES
SANITARIOS



CONSEJERIAS DE SANIDAD
C.C.A.A.
CENTROS AUTONOMICOS
FARMACOVIGILANCIA

COMISION NACIONAL
FARMACOVIGILANCIA



COMITE TECNICO
FARMACOVIGILANCIA



AGENTES
EXTERNOS



CEE



OMS



INDUSTRIA
FARMACEUTICA



STI: SUBDIRECCION DE SISTEMAS Y TECNOLOGIAS INFORMACION
CCSEFV: CENTRO COORDINADOR SISTEMA ESPAÑOL FARMACOVIGILANCIA
SFV: SERVICIO FARMACOVIGILANCIA. SECRETARIA COMISION NACIONAL