

T 24659

**INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS
Y PRUEBAS DE LABORATORIO
EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5314062588

DOCTORANDO:

ANA ISABEL TERLEIRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. D. EMILIO VARGAS CASTRILLÓN



A Emilio Vargas Castrillón , mi *"tutor"* a la par que *gran comunicador*, por la *cantidad de horas* que me ha dedicado sin perder el ánimo, por hacer desaparecer los problemas con una simple *imposición de manos*, por haber creído en mí *desde el primer día* y por ser, aparte de mi tutor, mi compañero y sobre todo mi *amigo*, esperando que algún día me agradezca él a mí el haberle hecho ganar *un puesto en el Cielo...*

También quiero agradecer a todos mis compañeros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid su inestimable ayuda desde que comencé este trabajo.

Va por ustedes.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	2
2. LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS.....	21
3. COSTE DE LOS PROBLEMAS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS.....	42
4. LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.....	56
5. INTERACCIONES MEDICAMENTO PRUEBAS DE LABORATORIO.....	62
6. JUSTIFICACIÓN.....	66
OBJETIVOS.....	67
MATERIAL Y MÉTODOS.....	70
1. ASPECTOS GENERALES.....	70
1.1. RECOGIDA DE DATOS.....	70
1.2. PROCESAMIENTO INICIAL DE LA INFORMACIÓN.....	71
1.3. PROCESAMIENTO SECUNDARIO DE LA INFORMACIÓN SOBRE LAS IML.....	72
1.4. REVALUACIÓN DE LA BASE DE DATOS CON INTERFERENCIAS POTENCIALES.....	75
1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
1.6. REVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON INTERFERENCIAS POTENCIALES.....	79
RESULTADOS.....	80
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	80
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS POTENCIALES INTERACCIONES.....	86
3. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS POTENCIALES INTERACCIONES POR PACIENTE.....	95
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL.....	104
DISCUSIÓN.....	123

CONCLUSIONES..... 136

BIBLIOGRAFIA..... 138

ABREVIATURAS

APGRD.....	"All Patients" GRD
AVAC.....	Año de Vida Ajustado por Calidad
B.....	Coefficiente de variable en modelo de regresión
BARDI.....	<i>Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument</i>
BCDSP.....	<i>Boston Collaborative Drug Surveillance Program</i>
CDM.....	Categoría Diagnóstica Mayor
CIE.....	Clasificación Internacional de Enfermedades
CMBD.....	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CPK.....	Creatin fosfo-quinasa
DDD.....	Dosis Diaria Definida
DE.....	Desviación estandar
EE B.....	Error estándar
EUM.....	Estudios de Utilización de Medicamentos
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
GGT.....	Gamma glutamiltranspeptidasa
GOT.....	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT.....	Transaminasa glutámico pirúvica
GRD.....	Grupos Relacionados con el Diagnóstico
GRDR.....	Grupos Relacionados con el Diagnóstico, Refinados
HDL.....	Lipoproteínas de alta densidad
HIV.....	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
IC.....	Intervalo de Confianza
IGICE.....	<i>Italian Group on Intensive Care Evaluation</i>

IML.....	Interacciones Medicamentos-Pruebas de Laboratorio
INSALUD.....	Instituto Nacional de la Salud
JCAHO.....	<i>Joint Commission Accreditation of Hospitals Organization</i>
K.....	Potasio
LDH.....	Lactato Deshidrogenasa
MBE.....	Medicina Basada en la Evidencia
Na.....	Sodio
O.....	Orina
OMS.....	Organización Mundial de la Salud
OR.....	<i>Odds Ratio</i>
PFN.....	Posible Falso Negativo
PFNND.....	Posible Falso Negativo No Desarrollado
PFP.....	Posible Falso Positivo
PFPND.....	Posible Falso Positivo No Desarrollado
RAM.....	Reacciones Adversas a Medicamentos
UCI.....	Unidad de Cuidados Intensivos

TABLAS Y FIGURAS

Tabla I:	Desarrollo de los medicamentos.....	3
Tabla II:	Diferencias entre el ensayo clínico y la realidad.....	6
Tabla III:	Características de las reacciones adversas difícilmente detectables antes de la comercialización.....	7
Tabla IV:	Tipos de estudios para detectar efectos adversos tras la comercialización.....	10
Tabla V:	Tipos de estudios de evaluación económica de medicamentos.....	12
Tabla VI:	Tipos de estudios de utilización de medicamentos.....	18
Tabla VII:	Estudios sobre ingresos por reacciones adversas a medicamentos.....	25
Tabla VIII:	Estudios sobre reacciones adversas a medicamentos intrahospitalarias.....	30
Tabla IX:	Principales estudios sobre la prevalencia de las interacciones.....	35
Tabla X:	Distribución de pacientes por GRD.....	85
Tabla XI:	Potenciales IML más frecuentes.....	89
Tabla XII:	Potenciales IML consideradas una sola vez en cada paciente.....	91
Tabla XIII:	Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones.....	106
Tabla XIV:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones.....	107
Tabla XV:	Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones analíticas.....	109

Tabla XVI:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones analíticas.....	110
Tabla XVII:	Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones biológicas.....	112
Tabla XVIII:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones biológicas.....	113
Tabla XIX:	Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFP.....	115
Tabla XX:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFP.....	116
Tabla XXI:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFPND.....	117
Tabla XXII:	Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFN.....	119
Tabla XXIII:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFN.....	120
Tabla XXIV:	Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFNND.....	121
Figura 1:	Desarrollo de problemas clínicos relacionados con medicamentos.....	22
Figura 2:	Distribución de los pacientes según la edad.....	80
Figura 3:	Distribución de los pacientes según el sexo.....	81
Figura 4:	Distribución de los pacientes según el motivo de alta.....	82
Figura 5:	Distribución de la duración de la estancia.....	82

Figura 6:	Distribución de las pruebas realizadas	83
Figura 7:	Distribución del número de prescripciones.....	84
Figura 8:	Características de las potenciales interacciones.....	87
Figura 9:	Distribución del número de interacciones por paciente.....	95
Figura 10:	Distribución de las potenciales IML que originan aumentos analíticos por paciente.....	96
Figura 11:	Distribución de las potenciales IML que originan descensos analíticos por paciente.....	97
Figura 12:	Distribución de las potenciales IML que originan aumentos biológicos por paciente.....	98
Figura 13:	Distribución de las potenciales IML que originan descensos biológicos por paciente.....	99
Figura 14:	Distribución de las potenciales IML con efecto no clasificado por paciente.....	100
Figura 15:	Distribución de la frecuencia de potenciales falsos positivos por paciente.....	101
Figura 16:	Distribución de la frecuencia de potenciales falsos positivos no desarrollados por paciente.....	102
Figura 17:	Distribución de la frecuencia de potenciales falsos negativos por paciente.....	103
Figura 18:	Distribución de la frecuencia de potenciales falsos negativos no desarrollados por paciente.....	104

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son una de las principales herramientas terapéuticas y su empleo resulta esencial en la mayor parte de los actos médicos. De hecho, prácticamente toda la población los ha consumido, y en consecuencia la repercusión económica de su utilización es muy alta y se incrementa progresivamente. Así, en 1997 el coste de los medicamentos prescritos con recetas del Sistema Nacional de Salud alcanzó los 842.899 millones de pesetas. Por ello, el estudio y fomento de su utilización apropiada constituye una preocupación fundamental de todos los agentes que intervienen en el mercado de la salud. Sin embargo, el concepto de uso apropiado puede variar según las distintas perspectivas de los agentes implicados. Por ejemplo, en un sistema sanitario público de cobertura universal, en el que la aportación económica directa por la provisión de servicios es escasa, un paciente individual entenderá como uso apropiado, que se le prescriba aquel medicamento que mejore más su calidad de vida, independientemente de su coste. Por el contrario, un gerente deberá considerar el conjunto de los potenciales pacientes (actuales y futuros) de su área sanitaria, entendiendo como uso apropiado la prescripción de aquellas alternativas que maximicen el nivel de salud de su población.

En todo caso la utilización apropiada del medicamento requiere conocer la magnitud de su efecto clínico y su seguridad, así como la relación existente entre estos aspectos y el consumo de recursos que origina. En función de estos aspectos podrá determinarse la mejor estrategia terapéutica para la atención de un determinado tipo de enfermos, lo que en última instancia puede ser comparado con lo que ocurre en el mundo real. Al conjunto de actividades encaminadas a obtener esta información suele denominarse "evaluación de medicamentos".

1. EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1.1 LA EVALUACIÓN PRECOMERCIALIZACIÓN

La "carrera" que una nueva sustancia tiene que realizar para convertirse en medicamento, es decir para alcanzar la comercialización, es **larga**: una duración media entre 10 y 15 años; **costosa**: se calcula un gasto que oscila entre los 280 y 360 millones de dólares (Dal Ré, 1997); **selectiva**: ya que solamente 1 de cada 10.000 sustancias sintetizadas alcanzan la comercialización; y además presenta **obstáculos**, puesto que debe sufrir repetidas evaluaciones por parte de las administraciones sanitarias y de los laboratorios productores. En la tabla I pueden verse los periodos y fases en los que se divide este proceso.

Tabla I: Desarrollo de los medicamentos

1) PERIODO PRECLINICO
1.1) Etapa química
1.2) Etapa farmacológica
2) PERIODO CLINICO
2.1) Precomercialización
a. Fase I (seguridad)
b. Fase II (eficacia)
c. Fase III (eficacia comparativa)
2.2) Postcomercialización
a. Fase IV (farmacovigilancia y nuevas indicaciones)

1.1.1 EVALUACIÓN PRECLÍNICA

El período preclínico tiene una duración aproximada de 2 a 4 años, siendo su objetivo obtener la información necesaria para justificar su administración al ser humano. En su fase inicial o etapa química, se aísla la sustancia, ya sea ésta de origen natural o de síntesis. Con la sustancia optimizada se procederá a la realización de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos (incluidos carcinogénesis, teratogenia, mutagénesis etc.) en varias especies animales (Guerra, 1998). Clásicamente se ha considerado de gran interés en esta fase la determinación de los parámetros DE_{50} (dosis eficaz en el 50 % de los animales) y DL_{50} (dosis que ocasiona la muerte al 50 % de los animales), ya que permitirán elegir la dosis que inicialmente se administrará al hombre. En general se reconoce que la

evaluación en el animal es un método aceptable para determinar, en rasgos generales, el perfil de toxicidad de una nueva sustancia.

1.1.2 EVALUACIÓN CLÍNICA PRECOMERCIALIZACIÓN

Una vez realizadas las anteriores pruebas se procederá a la administración del fármaco al hombre. Este primer uso humano se conoce con el nombre de fase I. Sus objetivos son realizar una valoración de toxicidad aguda, así como obtener una aproximación farmacocinética y farmacodinámica inicial. Salvo en casos especiales como los citostáticos, se realizarán en voluntarios sanos, y se llevarán a cabo en unidades especiales.

Tras estos primeros estudios, una vez conseguidos los objetivos de la fase anterior, se continúa con la fase II o de eficacia. En ella el medicamento se usa por primera vez en enfermos, seleccionados con unos criterios diagnósticos muy precisos y sin otras enfermedades asociadas, obteniéndose una evaluación inicial de la eficacia del producto.

Posteriormente ha de definirse el papel del fármaco frente a otras alternativas terapéuticas. Este es el objetivo fundamental de lo que conocemos como fase III, o fase de ensayo clínico comparativo. En ella, se suelen incluir de 500 a 5000 enfermos, que reciben de forma aleatoria el nuevo

medicamento o el tratamiento “estándar” (o placebo en los casos en que no existe un tratamiento “estándar”).

Al concluir esta fase el laboratorio fabricante del producto presenta toda la información obtenida a las administraciones sanitarias, para decidir si la información sobre la eficacia y la seguridad del producto es suficiente para justificar su comercialización.

1.2 EVALUACIÓN CLÍNICA POSTCOMERCIALIZACIÓN

La información clínica existente en el momento de la comercialización no es completa. Por un lado, es posible que el medicamento sea eficaz en indicaciones distintas a las iniciales, para lo cual será necesario diseñar y realizar nuevos ensayos clínicos de características metodológicas similares a los de la fase III. Por otro lado, existen diferencias importantes entre **eficacia**, entendida como el efecto del medicamento en condiciones óptimas de uso (ensayo), y **efectividad**, entendida como el efecto en condiciones de uso habitual (práctica clínica). Estas diferencias dependen de las distintas condiciones de la asistencia prestada en el ensayo clínico y en la realidad (Revicki y Frank, 1999) (tabla II).

Tabla II: Diferencias entre el ensayo clínico y la realidad

	REALIDAD	ENSAYO
PACIENTES	HETEROGÉNEOS	HOMOGÉNEOS
OTRAS PATOLOGIAS	PRESENTES	AUSENTES
OTROS MEDICAMENTOS	FRECUENTES	RAROS
TRATAMIENTO	VARIABLE	DEFINIDO
	LARGA DURACIÓN	CORTA DURACIÓN
	CUMPLIMIENTO ????}	CUMPLIMIENTO ?

La evaluación de la efectividad requiere la realización de los llamados ensayos clínicos pragmáticos (ensayos que intentan reproducir las condiciones del mundo real), o la realización de estudios observacionales (cohortes), en los que el investigador no interviene en la asignación del tratamiento. No obstante, la dificultad metodológica para la realización de estos estudios es alta, por lo que con frecuencia resulta difícil obtener conclusiones sólidas. A pesar de estas dificultades, y ya que las diferencias entre eficacia y efectividad son importantes, estos estudios son claramente necesarios.

Debido a las características del proceso de desarrollo de los medicamentos existen muchas cuestiones sobre la **seguridad** que son desconocidas en el momento de la comercialización (tabla III).

Tabla III: Características de las reacciones adversas difícilmente detectables antes de la comercialización

1) Poco frecuentes
2) Surgidas con el uso crónico
3) Asociadas a otras medicaciones (interacciones)
4) Con intervalo de latencia largo
5) Según grupos especiales de pacientes: <ul style="list-style-type: none">- Neonatos- Ancianos- Embarazadas- Polipatologías
6) Según aspectos de los fármacos <ul style="list-style-type: none">- Formulaciones especiales.- Sobredosificación.

Es fácilmente comprensible que aquellas reacciones adversas poco frecuentes pueden no ser detectadas antes de la comercialización, debido al bajo número de individuos que han recibido el fármaco.

La duración de los ensayos clínicos es limitada, no superando en general el año; además, en los pocos casos en los que es más prolongada, la tasa de abandonos se incrementa. No es pues de extrañar que los **efectos adversos** que aparecen con el uso crónico y/o los que aparecen tras un largo periodo de latencia, raramente sean detectados antes de su comercialización. Igualmente es poco común que en los ensayos clínicos se incluya a pacientes que están tomando otras medicaciones, y por ello la información sobre **interacciones** es muy limitada en el momento de la comercialización.

Los ensayos clínicos anteriores a la comercialización están en general restringidos a un tipo de población muy bien definida. En general niños, ancianos, embarazadas, enfermos con otras patologías, etc. son excluidos por razones éticas. Sin embargo, cuando estos medicamentos son comercializados, se prescriben en estos grupos, pudiendo aparecer entonces efectos adversos cualitativa y cuantitativamente diferentes, como sucedió con el uso del Benoxaprofen en los ancianos (Goodwin y col., 1987).

Diferentes formulaciones galénicas de un mismo medicamento pueden, al presentar marcadas variaciones farmacocinéticas, dar lugar a efectos indeseables diferentes. Por otro lado, los efectos nocivos originados por sobredosificaciones, ya sean voluntarias o involuntarias, son difícilmente cuantificables en las fases previas a la comercialización, y sin embargo van a

condicionar en gran manera el perfil de seguridad del fármaco en su uso cotidiano.

Todos estos motivos hacen necesaria la realización de grandes esfuerzos que permitan delimitar y cuantificar claramente el cociente riesgo/eficacia-efectividad derivado del consumo de medicamentos. Este tipo de estudios es, actualmente, englobado bajo el término de FARMACOVIGILANCIA, entendida ésta como: "las actividades tendentes 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, 1983).

En la tabla IV pueden verse los distintos tipos de estudios que se pueden emplear para evaluar la seguridad de los medicamentos tras su comercialización. Los estudios descriptivos tienen como fin la generación de hipótesis sobre posibles efectos indeseables, mientras que los analíticos intentan confirmarlas. La utilización de ensayos clínicos para evaluar la seguridad tras la comercialización tiene problemas parecidos a los realizados en fases anteriores.

Tabla IV: Tipos de estudios para detectar efectos adversos tras la comercialización (FARMACOVIGILANCIA)

<p>1. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS</p> <p>1.1) Notificación espontánea</p> <p>A) Estructurada (Organizaciones sanitarias–tarjeta amarilla)</p> <p>B) No estructurada (Literatura médica en general)</p> <p>1.2) Cohortes sin grupo control</p> <p>1.3) Registros nacionales de mortalidad y morbilidad</p> <p>2. ESTUDIOS ANALITICOS</p> <p>2.1) Experimentales.</p> <p>A) Ensayo clínico controlado</p> <p>2.2) Observacionales.</p> <p>A) Caso-control.</p> <p>B) Cohortes con grupo control.</p>
--

En conjunto, la importancia de la evaluación clínica postcomercialización y de los estudios de farmacovigilancia se ha incrementado en los últimos años, siendo actualmente una pieza clave del sistema de regulación y prescripción de los medicamentos (Meyboom y col., 1999). El conocimiento generado por la investigación clínica es empleado por la administración reguladora de los medicamentos, tanto en la decisión de autorización inicial como en modificaciones posteriores de la situación de registro, y también es la base de la toma de decisiones terapéuticas en la

práctica clínica, especialmente cuando esta se adapta a lo que actualmente se denomina *medicina basada en la evidencia* (MBE) (Gol-Freixa y Llano, 1999).

1.3 EVALUACIÓN ECONÓMICA

En una época en la que existe una importante limitación de los recursos sanitarios, además de demostrar que los medicamentos son seguros, eficaces y efectivos, también debemos tener información sobre la relación que existe entre su coste y sus efectos clínicos. Este tipo de investigación se denomina **fármaco-economía**, y su importancia es cada vez mayor para todos los agentes implicados en el uso de medicamentos (médicos prescriptores, farmacéuticos, administración, industria farmacéutica, etc.).

En la tabla V podemos ver una clasificación de los estudios de evaluación económica. En ella puede observarse que existen varias formas de abordar un análisis económico. Todas ellas relacionan la inversión realizada (unidades monetarias) con los efectos clínicos obtenidos; sin embargo, la forma de incluirlos en el estudio puede variar.

Tabla V: Tipos de estudios de evaluación económica de medicamentos

COSTES (UNIDAD DE MEDIDA)	EFFECTOS (UNIDAD DE MEDIDA)	DENOMINACIÓN ESTUDIO
MONETARIA	MONETARIA	COSTE-BENEFICIO
MONETARIA	CLÍNICA (ENSAYO)	COSTE-EFICACIA
MONETARIA	CLÍNICA (REALIDAD)	COSTE-EFECTIVIDAD
MONETARIA	PREFERENCIA PACIENTE	COSTE-UTILIDAD
MONETARIA	IGUALES	MINIMIZACIÓN DE COSTES

Si los efectos de la intervención farmacológica se miden en unidades clínicas (mmHg de tensión, número de muertes evitadas, días de enfermedad), estaríamos hablando de estudios de **coste/eficacia** y de **coste/efectividad**. En los de coste eficacia la magnitud del efecto clínico del medicamento se obtiene a partir de los ensayos clínicos, mientras que en los de coste/efectividad el efecto es el que ocurre en la realidad. No obstante, y como ya hemos señalado, en la actualidad es infrecuente conocer la efectividad de los medicamentos.

En muchas situaciones clínicas las preferencias y la calidad de vida del paciente son de mucha importancia. En ellas los estudios de **coste/utilidad** son los más adecuados. Con frecuencia la determinación de los efectos del

medicamento se realiza mediante las unidades denominadas "AVAC" (año de vida ajustado a calidad), unidad que pondera la duración cuantitativa de la vida con el bienestar percibido por el paciente en la situación clínica en la que se encuentra.

En los estudios de **coste-beneficio** los efectos clínicos del medicamento deben transformarse en unidades económicas, es decir debe asignarse un valor monetario a consecuencias clínicas (muerte, discapacidad funcional, etc.), lo que es mal aceptado por los profesionales sanitarios y los pacientes. Por ello, este tipo de evaluaciones son infrecuentes.

Los estudios de **minimización de costes** se realizan cuando los efectos clínicos de los medicamentos son iguales. No obstante, esta equivalencia terapéutica con frecuencia se asume sin ser totalmente real.

En la realización y/o evaluación de los estudios de **fármaco-economía** conviene tener en cuenta una serie de aspectos importantes. La perspectiva desde la que se realiza la evaluación es de gran trascendencia. Así, la posición social global es claramente distinta a la de un hospital, o a la de asistencia primaria, o a la de una aseguradora o un paciente. Por ejemplo, un alta precoz hospitalaria disminuye los costes para el hospital, pero los aumenta en

asistencia primaria. Lógicamente una perspectiva social es, en general, la más adecuada.

En el análisis no debe incluirse únicamente el precio de adquisición del medicamento, ya que existen otros costes importantes: tiempo de personal, material para administración, pruebas de laboratorio, etc. También es importante recordar que gastos y efectos no se producen en el mismo momento, lo que debe ser tenido en cuenta al realizar el análisis.

En conjunto estos estudios deben permitir racionalizar el gasto en medicamentos, facilitando la elección de las alternativas farmacológicas de mayor eficiencia (Soto y Fernández, 1998; Soto, 1999).

1.4 EVALUACIÓN Y PRESCRIPCIÓN. EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

El objetivo del proceso de evaluación y desarrollo de los medicamentos no es la mera publicación de resultados y la consiguiente generación de conocimiento, sino que su intención última es mejorar el nivel de salud de la población. Sin embargo y por múltiples razones, la existencia y/o publicación de estudios no parece modificar por sí misma la actitud práctica de los médicos (Haines y Donald, 1998). Por un lado, un médico aislado no puede localizar,

revisar y evaluar todos los artículos que se publican sobre su área de trabajo. Por otro, ante un problema puntual es difícil que de forma aislada pueda establecer una conclusión única, ya que los resultados de muchos artículos originales son diferentes. Por último, el llegar a una conclusión no siempre se acompaña de cambios en la práctica asistencial. Es decir, existe una brecha entre conocimiento y asistencia que debe ser solucionada, y la solución depende de que el conocimiento esté sintetizado, sea accesible, tenga un formato comprensible para el clínico, y se establezcan mecanismos que incentiven a los prescriptores (Haines y Haynes, 1998; Bosch y col., 1996; Smallwood y Lapsley, 1997).

Clásicamente las revisiones narrativas han sintetizado la información, permitiendo una más fácil expansión del conocimiento entre los clínicos. Sin embargo, la subjetividad con la que este tipo de publicaciones se realizaban podía originar problemas, y de hecho son frecuentes los casos en los que distintos autores llegaban a conclusiones contrarias. Para disminuir esta subjetividad, en los últimos años han ganado una gran popularidad las técnicas de **revisión sistemática** (metanálisis) que, a pesar de no ser la solución ideal, resultan más objetivas y aumentan la concordancia entre los distintos autores (Lau y col., 1998).

Además de sintetizarse, el conocimiento debe integrarse en normas de actuación que resulten comprensibles (Deutsch y col., 1998, Ellrodt y col., 1997; Cook y col., 1997). Estas normas, reciben distintos nombres en función de su estructura (protocolos, vías clínicas, guías de práctica clínica, etc.) y para que sean bien aceptadas por los prescriptores deben reunir las siguientes condiciones: a) estar basadas en pruebas directas (“evidencia”); b) estar bien organizadas; c) haberse realizado con su participación o consulta; d) tener una perspectiva multidisciplinar; e) ser difundidas activamente.

En el campo del medicamento el conjunto de actividades que intentan mejorar su uso se suelen denominar **Programas de Uso Racional**, entendiéndose como tal “que los enfermos reciban los fármacos indicados para su situación clínica en dosis que satisfagan sus necesidades individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad” (García, 1990). La preocupación sobre el uso racional se fue incrementando durante los años setenta, y en 1985 la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebró en Nairobi (Kenia) una Conferencia de Expertos sobre este concepto, siendo en la actualidad uno de los ejes de las políticas sobre medicamentos de la mayor parte de los países.

1.5 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Una vez definida la forma "óptima" en que deben emplearse los medicamentos en función de los estudios clínicos (eficacia-efectividad/seguridad) y de la evaluación económica, debe comprobarse si la práctica real se adapta a este esquema. Este aspecto de la evaluación recibe el nombre de **Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)**, que son definidos por la OMS como "los métodos para obtener información sobre la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos, poniendo especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" (Sacristan y Soto, 1994). Su objetivo general es detectar problemas en su uso, pretendiendo de forma específica encontrar situaciones de uso excesivo o insuficiente, o el empleo de pautas incorrectas. También sirven para evaluar variaciones temporales y/o geográficas en el uso de los fármacos y para cuantificar el impacto de medidas correctoras de situaciones de mala utilización detectadas previamente.

En la tabla VI podemos ver los tipos de estudios de utilización que pueden realizarse en los distintos eslabones de la cadena del medicamento.

Tabla VI: Tipos de estudios de utilización de medicamentos

1) OFERTA
1.1) CUANTITATIVOS
1.2) CUALITATIVOS
2) DISTRIBUCIÓN
3) CONSUMO
3.1) CUANTITATIVOS
3.2) CUALITATIVOS
4) HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN
4.1) ORIENTADOS A MEDICAMENTO
4.2) ORIENTADOS A INDICACIÓN
5) CUMPLIMIENTO
6) AUTOMEDICACIÓN

Los estudios de **oferta** únicamente determinan los medicamentos disponibles (país, hospital, zona geográfica, etc.). Si únicamente se determina el número, se habla de estudios **cuantitativos**, mientras que si se evalúa la calidad o valor intrínseco del producto se denominan estudios **cualitativos**. Los estudios de **distribución** son poco útiles en los países desarrollados, pero pueden ser de gran utilidad aquellas zonas donde hay escasez de medicamentos. Los estudios de **consumo** evalúan las ventas de los distintos medicamentos, tanto desde un aspecto cuantitativo, midiendo las unidades de un principio activo que se prescriben, como cualitativo, midiendo el valor intrínseco de los medicamentos que se prescriben.

Los resultados de los estudios de consumo, con frecuencia se comparan con los obtenidos en otras áreas geográficas o en otros momentos. Esta comparación puede originar algunos problemas. Por ejemplo, si estamos comparando el uso de antihipertensivos, los resultados no serían comparables si en una zona los beta-bloqueantes se incluyen como antihipertensivos, y en otra se incluyen como fármacos para la cardiopatía isquémica. Para evitar este problema deben utilizarse clasificaciones de medicamentos reconocidas.

Otro aspecto a considerar cuando se comparan los resultados de estudios de consumo es la unidad medida. En este sentido, si utilizamos como unidad el comprimido, y comparamos el número de comprimidos por mil habitantes consumidos en una zona con el consumido en otra, podrían existir sesgos si existen comprimidos de 20 y 40 mg y la proporción de uso en cada zona fuese diferente. Para solucionar este problema se emplea la Dosis Diaria Definida (DDD), unidad arbitraria que intenta aproximarse a la dosis media diaria del medicamento cuando se utiliza en su indicación principal.

El saber qué medicamentos se utilizan es importante, pero más aún es saber si se están prescribiendo en las indicaciones correctas y con una pauta adecuada. Los estudios de **hábitos de prescripción** evalúan este aspecto. Pueden realizarse desde dos aproximaciones distintas: evaluando las patologías en que se está empleando un determinado medicamento (estudios

de hábitos orientados a medicamento), o viendo qué medicamentos se están utilizando en una determinada enfermedad (estudios de hábitos orientados a indicación).

Por último, también es importante saber si los pacientes realizan correctamente los tratamientos que se les prescriben (**estudios de cumplimiento**) y/o si emplean medicamentos que no han sido prescritos (**automedicación**).

Actualmente los EUM son una herramienta de gestión y mejora de la calidad frecuentemente empleados en nuestro sistema sanitario. Sin embargo, su utilidad es muy variable, por lo que se han propuesto sistemas de evaluación de su utilidad potencial (Bonal, 1992):

- *Utilidad potencial baja*: cuando el trabajo se limita a exponer resultados sin interpretarlos.

- *Utilidad potencial media*: cuando se exponen resultados y se interpretan, pero la interpretación no conduce a formular una posible intervención.

- *Utilidad potencial alta*: cuando se formulan hipótesis y se definen intervenciones basadas en los resultados y tendentes a mejorar la terapia.

A pesar del desarrollo en los últimos años de los EUM, todavía presentan una serie de problemas en su realización, como son falta de

metodología común, falta de bases de datos de utilización fiables y el aislamiento entre los profesionales que realizan este tipo de estudios (Haaijer-Ruskamp, 1991).

2. LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

La prescripción de un medicamento tiene como objetivo curar o aliviar al paciente sin producirle efectos indeseables. En este sentido, y desde una perspectiva individual, el problema que puede conllevar su uso es la falta de eficacia y, especialmente, el desarrollo de reacciones adversas. Ambos problemas pueden ocurrir tanto con prescripciones adecuadas como inadecuadas, pero la importancia y frecuencia con que se producen es evidentemente mayor con las inadecuadas. Por otro lado, los efectos indeseables y la ineficacia pueden producirse como consecuencia directa de la prescripción, pero no podemos olvidar que a veces pueden deberse a interacciones medicamentosas y/o a errores en el proceso de prescripción/ dispensación/ administración (figura 1).

Junto a estos problemas individuales, el empleo de medicamentos genera problemas socioeconómicos debidos a su alto coste y a la necesidad de los sistemas sanitarios de atender a poblaciones cada vez más

numerosas y con una mayor cantidad de problemas de salud. Ambos, aspectos hacen especialmente necesaria una correcta priorización en la asignación de los recursos disponibles, buscando obtener el mayor beneficio social de la inversión realizada.

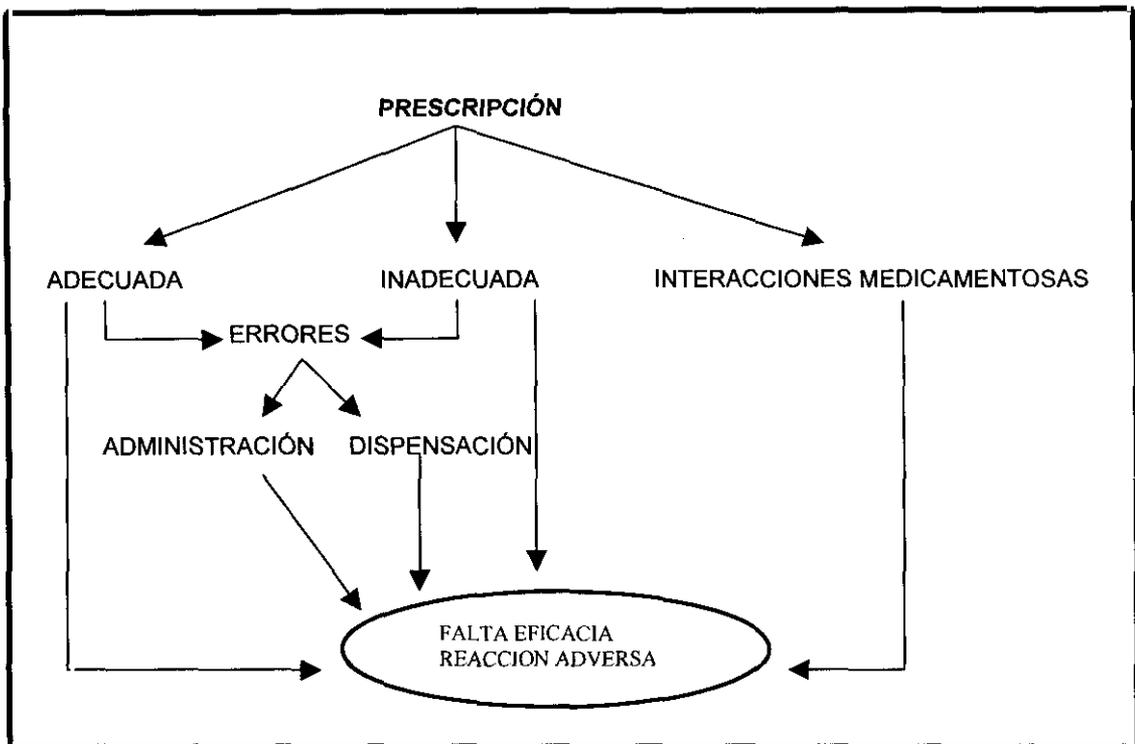


Figura 1: Desarrollo de problemas clínicos relacionados con medicamentos

2.1 LOS PROBLEMAS CLÍNICOS

2.1.1 REACCIONES ADVERSAS

Según manifiesta la OMS (1972) en su definición, posteriormente modificada por Karch y Lassagna en 1977, se considera reacción adversa de un fármaco cualquier respuesta nociva y no intencionada, que se produzca a dosis que normalmente son utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de las funciones fisiológicas.

2.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros estudios de monitorización hospitalaria de detección de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se iniciaron en los años 60 siendo Hurwitz uno de sus pioneros. Posteriormente, en los años 70 en USA, un informe de la FDA estimó que la séptima parte de las estancias hospitalarias se debían a efectos yatrogénicos de los fármacos, aunque en los resultados se exponía una consideración conjunta de todos los motivos de hospitalización, y no del diagnóstico final del efecto indeseable. Según se fueron desarrollando más estudios sobre las reacciones adversas se observó que éstas se habían convertido en una causa importante de ingresos, del orden del 3 al 5%, y que podían llegar a afectar de alguna

manera al 30% de los pacientes durante su hospitalización (Talley y Laventurier, 1972). Incluso se consideró a las RAM como la 4ª causa de muerte en USA, tras la cardiopatía, el cáncer, y el accidente cerebrovascular (Baliin, 1974).

Estudios exhaustivos respecto a la prevalencia de ingresos hospitalarios relacionados con fármacos son los publicados por Einarson en 1993 y Dartnell y col. en 1996. El primero publicó un meta-análisis que revisaba 36 artículos referentes a los ingresos hospitalarios relacionados con fármacos debidos a RAM o a un mal cumplimiento terapéutico. La prevalencia se situó en un 5.1% (IC al 95%: 4.4 a 5.8). El segundo realizó un estudio sobre 965 ingresos hospitalarios, observando que el 5.7% estaban relacionados con medicamentos, de los cuales el 47% se debían a reacciones adversas, el 27% por falta de cumplimiento y el 26% debido a una inadecuada prescripción.

Cuando los estudios se centran en lo que podríamos denominar poblaciones especiales, es decir, pacientes pediátricos o geriátricos obtenemos distintos resultados. En el caso de los primeros, es excepcional que problemas con los fármacos generen algún tipo de consulta hospitalaria (Muñoz y col., 1992), mientras que en los segundos se ha observado que hasta un 10.6% de las consultas a un centro hospitalario se pueden deber a reacciones adversas (Courtman y col., 1995).

Un estudio muy reciente (Raschetti y col., 1999) sobre el porcentaje de sucesos relacionados con fármacos que llevaron a acudir a un centro de urgencias, y el número de ingresos que generaron durante un año de estudio, concluyó que de un total de 5.497 pacientes, un 4.3% (235) experimentó un suceso relacionado con fármacos, y un 19.1% (45) de éstos tuvo que ser hospitalizado. La causa principal de ingreso fueron las alteraciones en los tratamientos que se habían prescrito (malcumplimiento terapéutico, dosis infraterapéuticas, cambios de dosis, etc.), mientras que las RAM supusieron el motivo principal por el que se acudió al servicio de urgencias.

En la tabla VII se recogen los principales estudios de RAM con relación a los ingresos hospitalarios.

Tabla VII Estudios sobre ingresos por reacciones adversas a medicamentos

AUTOR	DURACIÓN	PACIENTES	RAM ADMISIÓN(%)	SERVICIO
Seild y col., 1996	3 meses	714	5.0 (3.9)	Área médica
Smith y col., 1966	1 año	900	3.9 (1.7)	Área médica
Sidel y col., 1967	1 año	255	5.0	Área médica
Rosemberg 1968	6 meses	450	7.9	Medicina Interna
Hurwitz y Wade 1969	14 meses	1268	2.9 (2.0)	Medicina Interna Dermatología Cirugía Psiquiatría
Gardner y Watson 1970	3 meses	939	5.1	Medicina Interna Neurología

Miller 1973,1974a	6 años	11526	3.7	Área médica BCDSP
Gray y col., 1973	1 mes	86	18.6 (6.9)	Medicina Interna
	1 mes	84	9.4 (4.7)	
Miller 1974b	3 años	7.017	3.7	Área médica BCDSP
Caranasos y col., 1976	3 años	6.063	2.9	Área médica
Klein y col., 1976	1 año	914	18.7	Medicina Interna
Hutcheon y col., 1978	3 años	2.580	3.3	Área médica
				BCDSP
James y col., 1978	1 año	1.600	2.7	Área médica
Levy y col., 1979	7 años	2.499	4.1	Área médica
				BCDSP
Trunet y col.,1980	1 año	325	7.1	U.C.I.
Ghose 1980	3 meses	171	8.8	Área médica
Williamson y Chopin 1980	1 año	1998	10.5	Geriatría
Bergman y Wiholm 1981	3.5 meses	285	5.6	Área médica
Arnau y col., 1984	3 meses	100	6.0	Medicina Interna
				Cardiología
				Neumología
Cooke y col., 1985	3 meses	300	4.6	Área médica
Gouet y col., 1986	6 meses	849	5.0	Medicina Interna (endocrinología)
Laskshmanan y col., 1986	2 meses	739	4.1	General
Rustin y col., 1987	4 meses	2.017	1.1	Área médica (admisión)
Ives y col., 1987	1 año	293	5.8	Medicina Familiar
IGICE 1987	6 meses	4.537	0.5	U.C.I.
MacKay 1987	1 año	429	15.0	Área médica
Davidson y col., 1987	2 meses	426	11.5	Cardiología

De Abajo y col., 1989	14 meses	11.236	3.9	Admisión medicina
Hallas y col., 1990	2 meses	333	8.1	Urgencias
Larmour y col., 1991	6 meses	5.623	1.6	Admisión hospitalaria
Garijo y col., 1991	5 meses	1.847	3.9	Urgencias
Hallas y col., 1992	14 meses	1.999	8.4	Admisión Pediatría Endocrino Cardiología Digestivo Neumología Geriatría
Prince y col., 1992	4 meses	10.184	0.8	Urgencias
Courtman y col., 1995	5 meses	150	10.6	Pacientes geriátricos
Muñoz y col., 1998	25 meses	47.107pediátricos 68.431 adultos	0.96 1.03	Urgencias pediatría y adultos
Raschetti y col., 1999	1 año	5.497	2.7	Urgencias

En cuanto a la incidencia de las RAM intrahospitalarias, se han desarrollado diversos estudios que tienen en cuenta pacientes ingresados en distintos servicios, y que analizan distintas variables. Cullen y col. en 1997 realizaron uno en el cual se monitorizó a un amplio número de pacientes y que se desarrolló en las unidades de cuidados intensivos (U.C.I.) (médicas y quirúrgicas), y en servicios de cirugía y medicina interna. Se registraron un total de 4.031 pacientes, con objeto de comparar el número de potenciales efectos adversos entre las U.C.I. y el resto de unidades, así como la duración de la estancia, costes y la frecuencia de efectos adversos que se podían prevenir. Se definió como efecto adverso no solo la iatrogenia que

se pudiera causar con la administración de un fármaco, sino también los errores en su administración o en su prescripción. El número de potenciales efectos adversos en las U.C.I. fue de 77 (1.9%), mientras que en los otros servicios fue de 117 (4.3%), pero el número de los que se podían haber prevenido era el doble en las U.C.I. que en el resto de los servicios. Cuando se ajustaba por el número de fármacos administrados las diferencias desaparecían entre los distintos servicios.

La tesis doctoral realizada por la Dra. Fernández en 1996 evidenció en nuestro centro hospitalario que un 8.4% (IC al 95% de 5.1-12.1%) del total de las estancias registradas eran atribuibles a la aparición de RAM y a la presencia de interacciones farmacológicas. En este trabajo se monitorizaron 2.093 pacientes de los servicios de Medicina Interna y Cardiología. Un 2.4% ingresaron como consecuencia de una RAM, y un 11% de los pacientes monitorizados la experimentó durante su estancia hospitalaria.

Posteriormente, un estudio realizado también en nuestro centro por Vargas y col., 1998 sobre la frecuencia de los efectos adversos en la U.C.I., y el aumento de la duración de la estancia, observó que de los 420 pacientes monitorizados un 20.2% presentaba efectos adversos, y que por cada reacción adversa que se producía se incrementaba la estancia en 2.38 días,

reduciéndose a 1.76 cuando se ajustaba por otras variables que influían en la misma (GRD, tipo de paciente, etc.)

Lazarou y col. publicaron en 1998 un meta-análisis utilizando estudios prospectivos que iban desde el año 1966 hasta 1996 en hospitales de Estados Unidos. Ciñéndose exclusivamente a la definición de la Organización Mundial de la Salud, y excluyendo los errores de administración, no cumplimientos, posibles RAM, abusos de fármacos, etc., observaron que, en conjunto, la incidencia de RAM severas se situaba en un 6.7% de los pacientes hospitalizados. En un 0.32% se produjo la muerte como consecuencia de una RAM. También calcularon durante el año 1994 el número de pacientes hospitalizados con RAM graves, teniendo en cuenta los ingresos hospitalarios en los Estados Unidos; resultó un total de 2.216.000, con 106.000 muertes a consecuencia de las mismas. Uno de los inconvenientes del análisis era la gran heterogeneidad de los estudios, que podía dar lugar a errores en los resultados obtenidos; pero aunque la incidencia fuese algo menor, estos mostraban la gran importancia de las RAM.

Un estudio realizado muy recientemente sobre las reacciones adversas en Medicina Interna de un hospital terciario (Gholami y col., 1999) pone de manifiesto la gran importancia de la prevención. Sobre un total de 370 pacientes un 16.8% tenía como mínimo una reacción adversa. Un 7% de

del total ingresó por dicha causa, mientras que un 7.8% tuvo una reacción adversa durante su hospitalización. Se registraron un total de 102 RAM, de las que el 58.8 % eran potencialmente prevenibles, y un 96.1% previsibles.

Se han realizado numerosos estudios de las RAM hospitalarias, siendo algunos de los más representativos los que se recogen en la tabla VIII

Tabla VIII :Estudios sobre reacciones adversas a medicamentos

intrahospitalarias

AUTOR	DURACION	PACIENTES	RAM HOSP (%)	SERVICIO
Schimmel 1964	8 meses	1.014	10.0	Área médica
Mac Donald y MacKay 1964	1 año	9557	1.0	General
Seild y col., 1996	3 meses	714	13.6	Área médica
Smith y col., 1966	1 año	900	10.8	Área médica
Ogilvie y Ruedey 1967	1 año	731	18.0	Área médica
Hoddinott y col., 1967	59 días	104	15.0	Medicina Interna
Sidel y col., 1967	1 año	255	11.3	Área médica
Borda y col., 1968	11 meses	830	35.0	Área médica BCDSP
Reidemberg 1968	2 años	86.100	0.41 1º año 0.49 2º año	General
Rosemberg 1968	6 meses	450	26.2	Medicina Interna
Hurwitz y Wade 1969	14 meses	1268	9.3	Medicina Interna Dermatología Cirugía Psiquiatría
Gardner y Watson 1970	3 meses	939	10.5	Medicina Interna Neurología

Wang y Terry 1971	1 año	8291	1.51	Global
Smidt y Mc Queen 1972	6 meses	9104	3.0	Global
Miller 1973,1974a	6 años	11526	28.1	Área médica BCDSP
Gray y col., 1973	1 mes	86	24.4	Medicina Interna
	1 mes	84	22.6	
Jick 1974	8 años	19.000	30.0	Área médica
				BCDSP
Vakil y col., 1975	7 meses	338	19.8	Área médica
Caranasos y col., 1976	3.5 años	7423	12.5	Área médica
James y col., 1978	1 año	1.600	9.8	Área médica
Auzepy y col., 1979	10 años	63.717	1.8	U.C.I. solo RAM graves
Falk 1979	6 meses	89	20.0	U.C.I. coronaria
Steel y col., 1981	5 meses	815	18.7	Área médica
Danielson y col., 1982	4 años	5.232	2.2	Cirugía
Ostermann y col., 1983	50 meses	6.337	6.5	Cardiología
Arnau y col., 1984	3 meses	100	22.0	Medicina Interna
				Cardiología
				Neumología
Martínez y col., 1986	2 años	275	12.5	Medicina Interna
				Cirugía
Diez y col., 1986	1 año	651	13.9	Medicina Interna
IGICE 1987	6 meses	4.537	1.35	U.C.I.
Vifuelas y col., 1987	1 año	1.134	14.0	Hematología
				Oncología
				Cardiología
Zilleruelo y col., 1987	?	2.599	34.2	Área médica
			20.6	
Bowman y col., 1994	4 meses	1.024	23.1	Área médica e intensivos
Fernandez y col., 1996	98 meses	2.093	11	Área médica

Cullen y col., 1997	6 meses	4.031	1.9 UCI 4.3 no UCI	Cardiología UCI quirúrgica UCI no quirúrgica Medicina interna Cirugía
Vargas y col., 1998	9 meses	420	20.2	U.C.I
Gholami y col., 1999	9 meses	370	7.8	Área médica

Los estudios que se realizan a nivel ambulatorio no son tan frecuentes como en el ámbito hospitalario. Aun así, podemos encontrar algunos en los que se intenta determinar la frecuencia de acontecimientos adversos, severidad, tipo y factores asociados en relación a una intervención de tipo médico como es la supresión del tratamiento en pacientes ancianos (Graves y col., 1997). Se monitorizaron durante un año 1.024 pacientes, y durante ese periodo dejaron de administrarse 238 fármacos. Se produjeron 72 acontecimientos adversos entre 38 pacientes, siendo los más frecuentes los relacionados con el aparato cardiovascular y el sistema nervioso central. Un 36% de los pacientes tuvo que acudir a urgencias o ser hospitalizado. Dentro de los factores que podían influir (edad, comorbilidad, número de fármacos administrados y suprimidos) sólo este último presentó una asociación significativa con la posibilidad de aparición de acontecimientos adversos (OR=1.89).

Otro trabajo realizado para determinar las RAM en pacientes geriátricos bajo atención domiciliaria (Cooper y col., 1996) detectó 444 potenciales RAM en 217 pacientes, con una media de 1.9 ± 1.3 , siendo el

número de fármacos superior en este grupo (7.8 ± 2.6) frente a los que no presentaban RAM (3.3 ± 1.3).

Por regla general, la manera de identificar los efectos adversos se realiza mediante la notificación directa por parte del personal sanitario. Otras veces se intenta recogerlos mediante la revisión de las historias clínicas; en este caso, aunque se registra un número mayor, su complejidad lo hace casi impracticable. Otra manera de conseguir su detección es por medio de la utilización de sistemas computerizados, que a su vez pueden emplear distintos métodos, como por ejemplo utilizar las alteraciones en las pruebas de laboratorio que potencialmente se relacionan con RAM. De esta manera se generan alertas que posteriormente son confirmadas (Dormann y col., 2000). La utilización de este sistema supuso la recopilación del doble de reacciones adversas que con los métodos tradicionales.

2.1.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamento-medicamento, definidas como la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro (McInnes y Brodie 1988), pueden ser la causa de fracasos terapéuticos y/o posibles problemas yatrogénicos si se prescriben conjuntamente dos o más medicamentos con posibilidad de interacción (Deglin y Nandell. 1985; Beers y col., 1990). Se estima que el 1% de los

pacientes que ingresan en un hospital presentan alguna interacción con relevancia clínica (Kwan y col., 1979).

2.1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros estudios que se realizaron sobre las modificaciones que puede producir un determinado fármaco sobre otro son de los años 40, cuando se describió una disminución de la excreción renal de salicilatos debido al ácido para-aminobenzoico. Posteriormente, en 1960 se empiezan a describir en la literatura interacciones de fármacos como un problema relevante en la práctica clínica, siendo en este año cuando se incluye el término interacción entre los comprendidos en la reacción adversa a medicamentos. En 1970 se publican bases de datos sobre "incompatibilidades terapéuticas", recogiendo 7.000 fármaco-interferencias analíticas y 10.000 interacciones fármaco-fármaco. El primer intento por cuantificar el resultado de las interacciones aparece en un artículo de Smith y col. en 1966, donde se dice que a medida que se incrementa el número de fármacos administrados, la incidencia de reacciones adversas aumenta.

Los primeros estudios que se realizaron para medir el efecto de las interacciones sobre la producción de reacciones adversas, se llevaron a cabo por el Programa Cooperativo de Farmacovigilancia de Boston

(BCDSP) y fueron publicados por Borda y col. en 1968, llegándose a la conclusión de que el 22% de las RAM son debidas a interacciones. En 1972 el BCDSP realizó otro estudio con una metodología similar al anterior y cuantificó que el 6.9% de las RAM son debidas a interacciones.

En los últimos 30 años han proliferado los estudios referentes a las interacciones (tabla IX). Estos van a ser difícilmente comparables, ya que las fuentes de información utilizadas, la duración de los mismos, las características de los pacientes, etc., son muy diversas. Podemos encontrar estudios basados en la revisión de interacciones de relevancia clínica extraídas del "Drug Interactions" y "The Medical Letter Drug Interactions" (Martín y col., 1992). De esta manera, y tomando como referencia pacientes incluidos en un sistema de dispensación hospitalaria dosis/día, se detectaron 1.711 pacientes con interacciones, de los que un 3.9% presentaban interacción con manifestación clínica. En 1993 el trabajo realizado por Vargas y col. en los servicios de Cardiología y Medicina Interna de nuestro hospital tras el seguimiento de 2.093 pacientes, dio como resultado un total de 1.660 potenciales interacciones que afectaron a 531 pacientes (25.4%).

Tabla IX : Principales estudios sobre la prevalencia de las interacciones.

Autor	Duración	Tipo	Nº pacientes	% I-T	% I-T C	% Pacien	% Pac C
Puckett y Visconti 1971	2 meses	Hosp	2.422	-	-	4.7	-
Ford y col., 1977	43 días	Hosp	1.004	-	-	7.7	-
Greenlaw y Zellers	3 meses	Hosp	13.893	9	2.6	-	-

1978			prescripciones				
Kwan y col., 1979	13 meses	Hosp	5.200	-	-	11.1	-
Jinks y col., 1979	3 meses	Ambul	333.641	-	-	-	2.7
Mitchell y col., 1979	2 meses	Ambul	662	-	-	24.2-	1.2
Armstrong y col., 1980	-	Ambul	11.173	-	-	2.7	-
Paulet y col. 1982	-	Ambul	428	1.5	-	-	-
			prescripciones				
Shinn col., 1983	1 año	Ambul	23.577	-	-	70.3	23.2
Gosney y Tallis 1984	1mes	Hosp	573	2.1	1.4	23.7	-
Durrence y col., 1985	6 meses	Hosp	1.825	-	-	19	-
	6 meses			-	-	14	-
Haumschild y col.,	13 meses	Hosp	927	-	-	-	4.8
1987							
Davidson y col., 1987	30 días	Ambul	103	-	-	24.3	-
Dambro y Kallgren	4 semanas	Ambul	1.499	-	-	9.2	2.4
1988							
Triquell y col., 1991	1 mes	Hosp	852	-	-	33	2.2
			prescripciones				
Triquell y col., 1991	6 meses	Hosp	12.833	-	-	-	0.4
			prescripciones				
Schneider y col., 1992	1 año	Ambul	463	-	1.3	31	-
Crespo y col., 1992	-	Hosp	143	-	-	58.7	-
Martin y col., 1992	3 meses	Hosp	1.711	-	-	-	3.9
Vargas y col., 1997	8 años	Hosp	2.093	10.7	-	25.4	-

%I-T: porcentaje de interacciones

%I_T C: porcentaje de interacciones con relevancia clínica

% Pacien: porcentaje de pacientes afectados

% Pac C: porcentaje de pacientes afectados clínicamente

2.1.3 EL EMPLEO INAPROPIADO

El uso incorrecto del medicamento, entendido como la no dispensación al paciente del medicamento apropiado a su situación clínica

durante el tiempo adecuado y a las dosis necesarias, no es una situación anecdótica, y de hecho podría afirmarse lo contrario. Su origen puede localizarse a cualquier nivel de su proceso de utilización. Así, la selección de la especialidad farmacéutica puede no ser apropiada y la dispensación incorrecta; o bien el paciente comete errores, que a veces pueden ser conscientes y voluntarios (incumplimiento y/o automedicación).

La relevancia de estos factores es variable, pero en todo caso muy importante. Así, la prescripción de medicamentos innecesarios y/o la elección de principios activos inadecuados es extremadamente frecuente en algunas situaciones clínicas. Por ejemplo, en el caso de los antibióticos se estima que del 10 al 50% de las prescripciones que se realizan en atención primaria se hacen en situaciones en las que no son necesarios (Belongia y Schwartz, 1998), y que una alta proporción de los costipados e infecciones virales de vías respiratorias los reciben (Mainous y col., 1998; Saturno y col., 1995; Formento y col., 1995). Igualmente existen multitud de datos que indican una alta frecuencia de dosificaciones incorrectas y el empleo de periodos de tiempo inadecuados para numerosos productos (Vergeles-Blanca y col., 1998). En gran medida estos datos representan la propia intención del prescriptor, y posiblemente dependan de una inadecuada formación. No obstante, también es frecuente que la orden escrita no este óptimamente cumplimentada (Khoja y col., 1996; Rupp y col., 1992) y no

refleje la voluntad del prescriptor, produciéndose problemas en la administración final del producto.

Una prescripción correcta no garantiza que el paciente reciba el tratamiento adecuado, ya que pueden ocurrir errores en los eslabones de dispensación y/o administración. La frecuencia de estos problemas tampoco es desdeñable, y en el medio hospitalario puede ocurrir entre el 3 y el 10 % de las dispensaciones/administraciones (Dean y col., 1995; Barker y Allan, 1995). En medio ambulatorio su magnitud no está bien determinada, pero sin duda es importante (Fermer, 1995).

La falta de seguimiento del tratamiento prescrito por parte del paciente es también muy frecuente. Su magnitud es muy variable, pero en todo caso bastante alta, oscilando entre el 24 y el 82% (Duran y Figuerola, 1988; Gil y col., 1999). Depende de numerosos factores, como son el tipo enfermedad, las características del enfermo y la relación que establezca con el médico. Por otro lado, el consumo de medicamentos sin prescripción facultativa es habitual en multitud de situaciones clínicas. Así, el 42% de la población reconoce en entrevista telefónica automedicarse (Nebot y Llauger, 1992), y en concreto se estima que el 32% de los antibióticos se adquieren sin receta médica (González y col., 1998). Aunque en algunos casos el incumplimiento y la automedicación pueden ser razonables, ya que pueden evitar efectos adversos y facilitar el tratamiento de dolencias de poca gravedad, en

términos genéricos no suelen realizarse con criterios adecuados. Un estudio realizado sobre automedicaciones observó que únicamente el 16% de las mismas eran razonables (Sclafer y col., 1997); otro trabajo (Gil y col., 1999) reflejó que el incumplimiento de un tratamiento antibiótico alcanzaba al 61% de los pacientes, siendo solamente el 6.7% de los casos atribuible a efectos indeseables.

Independientemente de sus causas, del uso clínicamente inapropiado de los fármacos sólo cabe esperar problemas. La enfermedad que motivó la prescripción no mejorará como consecuencia del uso del medicamento, y por el contrario las reacciones adversas pueden desarrollarse. En este sentido, una gran proporción de las reacciones adversas que se consideran evitables en los estudios de farmacovigilancia, se deben fundamentalmente al uso inapropiado. Un estudio reciente realizado en nuestro país indica que el 37% de los ingresos hospitalarios por acontecimientos adversos relacionados con medicamentos podrían haber sido evitados (Otero y col., 1999), mientras que otros datos señalan que el 0.18 % de las órdenes de administración de medicamentos contiene errores potencialmente graves (Leape y col., 1990). Además, también existen estudios que relacionan la mejor calidad de la prescripción con una menor probabilidad de la necesidad de asistencia urgente y/o ingresos hospitalarios (Schmader y col., 1997).

2.1.4 EL USO INEFICIENTE

El medicamento es un bien de consumo y por lo tanto es susceptible de despilfarro. De hecho la propia dinámica del mercado le hace tender a la *ineficiencia*. En un mercado perfecto, la oferta y la demanda determinan el precio final y el consumo de un producto. La oferta depende principalmente de la capacidad de producción y distribución de la empresa que lo suministra, mientras que la demanda depende prioritariamente del valor que el consumidor le atribuya. El mercado sanitario es un mercado claramente imperfecto e intervenido, en el que la relación vendedor/comprador está fuertemente distorsionada.

El consumidor final (paciente) tiene poco interés en el precio, ya que éste es asumido en gran medida por el sistema sanitario, y no conoce el valor del medicamento que recibe, puesto que no suele tener la formación suficiente para evaluar el potencial efecto sobre su salud. Por ello, desplaza la decisión de la "compra" sobre su médico. El médico tiene un interés prioritario sobre el valor (efecto en términos de salud) del medicamento e intenta obtener el máximo beneficio para sus pacientes, sin importarle mucho su precio; de hecho suele desconocerlo (Gómez y col., 1996). Por otro lado, el objetivo de la Industria Farmacéutica, como el de cualquier otra empresa privada, es obtener beneficio, y lógicamente le resulta particularmente rentable promocionar los productos en los que obtiene

mayores ingresos. Así pues, ante dos productos similares desde una perspectiva terapéutica, el esfuerzo promocional se dirigirá al producto más caro. En este contexto, y si tenemos en cuenta que una de las principales fuentes de información sobre medicamentos que los médicos utilizan es la propia industria, es lógico pensar que las prescripciones se desplacen hacia los productos de mayor precio, aunque resulten terapéuticamente equivalentes. Esta situación se hace más evidente si tenemos en cuenta que por cada peseta que la administración destina a información sobre medicamentos la industria invierte 350 (Arnau y Laporte., 1993).

Existen muchos datos que indican claramente la dimensión de la prescripción ineficiente. En asistencia primaria, y por citar algunos ejemplos, un estudio realizado en nuestro país en 1997, en el que se evaluó el ahorro potencial que habría supuesto emplear las especialidades de menor precio pero con la misma composición en 3 subgrupos terapéuticos de un área sanitaria, dio como resultado un ahorro anual cercano a los 1.000 millones de pesetas (Siles y col., 1999), mientras que otro estudio, realizado específicamente con antibióticos, cuantificó el ahorro en cerca de 40 millones (Castan y col., 1998). Esta situación es similar en el ámbito hospitalario, existiendo también multitud de estudios que indican un empleo ineficiente de los medicamentos (Vargas y col., 1997; Sanchez y col., 1999), y no es privativa de nuestro país, ya que igualmente existen múltiples datos

que muestran un patrón similar en otros países (MacDonald, 1994; MacDonald y col., 1995; Fraser y col., 1997).

3. COSTE DE LOS PROBLEMAS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

3.1 COSTE DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Existen numerosos problemas que dificultan la evaluación de los costes originados por las reacciones adversas. En principio, hay que destacar que no se dispone de métodos de valoración de causalidad de reacciones adversas a medicamentos que tengan una fiabilidad máxima. Se han utilizado sistemas como el BARDI (Instrumento Diagnóstico de Reacciones Adversas Bayesiano de Naranjo y col.) que, aplicando el Teorema de Bayes a todos los datos disponibles sobre las RAM, discrimina matemáticamente si se trata de un efecto atribuible al fármaco o a causas alternativas. El problema es que resulta demasiado complejo para utilizarlo habitualmente y que, aunque consigamos demostrar la causalidad, es difícil analizar si los recursos consumidos a nivel sanitario por el paciente, incluyendo aumento de la estancia hospitalaria, se deben a dicha reacción de manera específica o a otras causas alternativas.

Las primeras estimaciones sobre los costes de los efectos adversos comenzaron en Estados Unidos en los años 70, donde un informe de la FDA estimó que la séptima parte de las estancias hospitalarias se debían a efectos yatrogénicos de los fármacos, con un coste de 3 millones de dólares en el año 1969. Los informes realizados en esta época que intentaban evaluar la repercusión de las RAM sobre la estancia hospitalaria no explicaban el método seguido, pero aun así, dos informes sobre el BCDS (Miller 1973 y 1974) señalaban que el 1.5 % de los pacientes de los servicios médicos había visto prolongada su estancia a causa de una RAM, y otro trabajo (Gardner y Watson 1970) obtuvo como resultado un aumento de la estancia en el 11% de los pacientes, aunque ninguno de los estudios dice cuanto se había prolongado la hospitalización.

Mach y Venulet (1975) realizan la primera aproximación rigurosa al análisis de los costes que originan las RAM. Según ellos los apartados que se deben contemplar en un análisis económico son:

- *Costes directos* de las RAM, que incluyen el coste del tratamiento, la hospitalización, la prevención, y su detección; dentro de los costes de prevención deberían considerarse los gastos de difusión de información acerca de las RAM.

- *Costes indirectos* sufridos por la sociedad a causa de la pérdida del trabajo activo, que son los menos explorados en todos los estudios sanitarios.

En un estudio realizado por Spino y col., en 1978, se halló que la estancia media de los pacientes que tenían RAM se incrementaba en 13.7 días. También observaron que en la mayoría de los pacientes que presentaban RAM, ésta se producía en las dos primeras semanas después del ingreso, en cuyo caso no se prolongaba la estancia, pero sí cuando ocurría a partir de la tercera semana. Aún así señalan que la correlación es pobre, ya que aunque la RAM puede prolongar la estancia, existen otros muchos factores que pueden condicionarla, como la naturaleza y severidad de la enfermedad primaria, la presencia de enfermedades concomitantes, la edad, el número de fármacos, etc.

Un trabajo muy importante que recoge datos médicos y económicos sobre la yatrogenia medica, incluyendo las lesiones relacionadas con el uso de fármacos, es el "estudio sobre la practica médica" realizado por la Universidad de Harvard en 1990. Basándose en los precios de los servicios sanitarios y la renta per capita, se estimaron los costes tanto directos como indirectos de la yatrogenia médica utilizando dos métodos. El primero era una valoración por parte de dos médicos de los episodios de incapacidad y de cuidados sanitarios asociados, que juzgaba si los episodios podían ser yatrogénicos; y el segundo era el método de Oaxaca, el cual descompone ecuaciones multivariantes que relacionan las características de una muestra muy amplia de pacientes con los desenlaces que interesa estudiar. Con las

dos aproximaciones se produjeron resultados similares, obteniéndose unas pérdidas salariales de alrededor de los 400 millones de dólares.

Otra manera de intentar obtener los costes relacionados con las RAM es por medio de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), y con los informes de los aseguradores sobre las reclamaciones por lesiones relacionadas con el nacimiento (Sloan y Van Wert 1991). En este caso los costes se obtuvieron comparando las visitas médicas o las estancias hospitalarias de cada paciente.

En 1993, el estudio realizado sobre los efectos adversos que se podían prevenir en los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y en los de medicina general, realizado por Cullen y col., observó que la duración de la estancia en los primeros era más del doble que la de los segundos. Hay que decir que no se describe el método utilizado, ni si se realizaron ajustes teniendo en cuenta los distintos factores que podían influir. Ese mismo año, un estudio realizado para valorar la utilización de recursos asociados a reacciones adversas en un hospital terciario (Bates y col., 1997), dio como resultado un aumento de la duración de la estancia en los pacientes con RAM de 2.2 días. Esto suponía un incremento de los costes, después de ajustar por el número de efectos adversos por servicio estudiado y año, de 2.595 dólares. En el caso de RAM que potencialmente se podían prevenir, el aumento de la estancia fue de 4.6 días, con un aumento de los

costes de 4.685 dólares. Basandose en estas cifras se estimó que los costes anuales en un hospital de 700 camas para las RAM sobrevenidas, así como de las que potencialmente se podían evitar, suponía 5.6 millones de dólares y 2.8 millones de dólares respectivamente.

Al año siguiente, otro trabajo realizado para valorar a nivel hospitalario las reacciones adversas y el consiguiente aumento de la estancia en los servicios de medicina interna y en tres servicios de cuidados intensivos (Bowman y col., 1994), dio como resultado que de los 1.024 pacientes estudiados un 23.1% presentó alguna reacción adversa y que la media de duración de la estancia para los pacientes afectados fue de 13.3 días frente a los 6.7 días de los que no la tuvieron.

Estudios en los que se intenta dar una visión mas amplia de los costes que generan los fármacos a nivel de morbilidad y mortalidad (Johnson y col., 1995), nos llevan a cifras de 76.600 millones de dólares por año en Estados Unidos. Al considerar la estancia en hospitales públicos australianos (Roughead y col., 1998) se alcanzan cifras de 350 millones de dólares anuales, sin tener en cuenta los costes indirectos.

Como se ha comentado previamente, los medicamentos se asocian a un 5% de los ingresos hospitalarios, lo que supone un coste de 3.5 millones

de dólares al año (Dartnell y col., 1996, Johnson y col., 1995), siendo posiblemente evitables casi 2 millones de dólares.

En el reciente estudio de Dormann y col mencionado más arriba se evaluaron los costes que generaban las reacciones adversas. Se obtuvo una media de excesos de costes de hospitalización en torno a los 1.300 euros. Teniendo en cuenta un incremento medio de la estancia de 3.5 días, el coste anual de las reacciones adversas podría llegar a los 120.000 euros

3.2 COSTE DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Se han realizado muy pocos estudios que evalúen el aumento de la estancia y los costes que generan las interacciones. Uno de los primeros que podemos encontrar es el desarrollado por Ford y col. en 1977, en el cual el 0.7% de los pacientes (7 sobre 1004 pacientes), muestran síntomas atribuibles a interacciones, pero no se valora el grado de significación de las mismas. La estancia media de los pacientes con interacciones de repercusión clínica fue de 20.5 días, mientras que la estancia media global era de 6.9 días. No obstante, no se consideró el número de fármacos que recibía cada grupo ni otros índices de severidad, por lo que las conclusiones obtenidas son de escasa solidez.

También se ha tratado de averiguar el coste que suponen las interacciones farmacológicas para los pacientes, el Estado o terceros pagadores (Morrell y col., 1977). Se estimó un coste anual entre 70 y 315 millones de dólares, asumiéndose que el 7% de las RAM eran debidas a "interacciones adversas" según el BCDSP (1972). Otro trabajo en el que se revisaban las historias de los pacientes ingresados en un centro hospitalario (Kwan y col., 1979) mediante un programa informático que detectaba potenciales interacciones, dio como resultado un coste directo para el centro de 29.250 dólares al año para las interacciones con significación clínica. El método empleado se basaba en una estimación subjetiva de que cada paciente con una interacción clínica incrementaba su estancia en tres días, aunque esta afirmación no tenía como base ningún dato objetivo de su estudio ni de la literatura.

Algunos estudios referidos a centros hospitalarios concretos y a interacciones farmacológicas de elevada trascendencia (Haumschild y col., 1987), presentan una extrapolación altamente cuestionable debido al método utilizado para obtener los costes. Otros no tuvieron en cuenta otras causas alternativas, como podían ser una mayor edad o un proceso más grave (Durrence y col., 1985)

3.3 EL COSTE DEL USO CLÍNICAMENTE INAPROPIADO

Los costes derivados del empleo inadecuado de medicamentos no han sido evaluados con tanta profundidad como el de las reacciones adversas. No obstante, algunos autores cifran en 100.000 millones de dólares por año el gasto originado por el mal uso de los medicamentos en Estados Unidos (JCAHO, 1999) . Esta cantidad es de gran importancia en términos absolutos, pero lo es todavía más si tenemos en cuenta otros aspectos. Así, en general, los costes derivados de la adquisición y administración de los medicamentos no producen mejoras en la salud de los enfermos que los reciben. Además, en algunos casos pueden ocasionar efectos indeseables, que empeoran la salud de los enfermos y generan gastos suplementarios en su tratamiento.

Independientemente de su magnitud estos costes son particularmente relevantes, ya que si se dispusiera de sistemas que permitiesen su control sin una gran inversión de recursos, seríamos capaces de alcanzar el *sueño* de cualquier gestor sanitario: mejorar la salud de la población reduciendo simultáneamente el gasto en medicamentos.

3.4 DIFICULTAD EN LA EVALUACIÓN DE LOS COSTES DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

La evaluación de los costes inducidos por los problemas clínicos relacionados con medicamentos es difícil de realizar. Puede hacerse desde una perspectiva individual, pero la atribución puntual de determinados costes al problema, y no a la propia evolución del enfermo es compleja y con frecuencia subjetiva. También puede realizarse desde una perspectiva global o epidemiológica, pero esta aproximación está potencialmente sujeta al fenómeno de la causalidad inversa, ya que no podemos determinar claramente si en los pacientes que más recursos consumen (o tienen mayor vigilancia médica) se detectan mas problemas o si los problemas son responsables de un mayor consumo de recursos. En este sentido y en el ámbito hospitalario, los sistemas de clasificación de pacientes en general y los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) en particular pueden resultar una herramienta útil, ya que permitirán comparar el consumo de recursos en pacientes inicialmente homogéneos, en función del desarrollo de problemas durante el periodo de hospitalización.

3.4.1 GRUPOS RELACIONADOS CON EL DIAGNOSTICO

Los GRD constituyen un sistema de clasificación de pacientes que relaciona la casuística atendida con el coste que representa su asistencia. Los grupos de enfermos incluidos en un mismo GRD comparten diagnósticos y tratamientos comunes, así como determinadas características demográficas que hacen que los recursos consumidos sean similares. En España, el INSALUD y otros Servicios de Salud de numerosas Comunidades Autónomas han escogido este sistema para agrupar a los pacientes que ingresan en sus hospitales y generar indicadores sobre los servicios prestados.

Como se ha señalado, mientras que el paciente es único, los grupos de pacientes comparten atributos demográficos, diagnósticos y terapéuticos comunes, que determinan un consumo de recursos similar. Por ello permiten comparar la asistencia sanitaria entre diversos centros, teniendo en cuenta que el tipo de pacientes que atienden o su "complejidad casuística" puede ser diferente. En términos generales los GRD homogenizan los atributos que determinan esta complejidad, es decir, aunque no de forma óptima, captan información sobre:

La gravedad de la enfermedad: nivel relativo de pérdida de función y/o índice de mortalidad de los pacientes con una enfermedad determinada

El pronóstico: evolución probable de una enfermedad, posible mejoría o deterioro, recaídas y estimación del tiempo de supervivencia.

Dificultad de tratamiento o problemas de atención médica de los pacientes que presentan una enfermedad en particular sin síntomas claros, con supervisión continuada y procedimientos sofisticados y técnicamente difíciles.

Necesidad de actuación médica: agravamiento de una enfermedad por falta de atención inmediata o continuada.

Necesidad de recursos: servicios diagnósticos, terapéuticos y de enfermería utilizados en el tratamiento de una enfermedad determinada

Es claro que el sentido del término “complejidad casuística” varía en función de quien lo utilice. Cuando lo utiliza un clínico lo hace para referirse a la mayor o menor gravedad de una enfermedad o a la mayor o menor dificultad de tratamiento, o pronóstico, o atención médica. Sin embargo, cuando lo utiliza un gestor sanitario lo hace para referirse al consumo de recursos, y por tanto enfermos más complejos tendrán un coste más alto en su asistencia. En términos generales ambos aspectos están fuertemente relacionados, pero pueden existir discrepancias en algunas situaciones puntuales. El enfoque de los GRD se orienta prioritariamente hacia el consumo de recursos por lo que puede resultar particularmente útil en la evaluación comparativa de costes (Bisbe, 1991).

3.4.2 CARACTERISTICAS BASICAS DE LOS GRD

El desarrollo de los GRD se realizó a partir de criterios de paneles de médicos y mediante el análisis estadístico de miles de registros de altas hospitalarias intentando conseguir:

Coherencia clínica: las características de los pacientes incluidos en cada GRD se encuentran relacionadas con un sistema orgánico o una etiología común, siendo una determinada especialidad médica la encargada de atender a esos pacientes.

Consumo de recursos homogéneo: dentro de cada GRD los pacientes consumen unos recursos similares, ya que incluyen las características que definen al paciente, como la edad, comorbilidad o complicaciones, siempre que estas variables supongan un aumento de la estancia en al menos un día en el 75% de los casos.

Numero limitado de categorías: dado que los GRD presentan un número no muy elevado de códigos, esto posibilita que hospitales de nivel medio tengan una distribución comparable a otros de mayor nivel.

Información accesible: la información necesaria para poder agrupar a los pacientes es la que se encuentra recogida de manera habitual en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD): edad, sexo, diagnóstico principal y secundario, así como los procedimientos quirúrgicos aplicados y circunstancias del alta (traslado, defunción, alta voluntaria o al domicilio).

3.4.3 INFORMACIÓN NECESARIA Y ALGORITMO PARA LA CLASIFICACIÓN DE PACIENTES EN GRD

Como hemos mencionado anteriormente la información se recoge del CMBD, y conviene definir lo que se considera como:

- Diagnostico principal: debe aparecer en primer lugar y es aquella condición que al finalizar el proceso de hospitalización, se considera la causa responsable del ingreso del enfermo en el hospital.
- Diagnostico secundario: son todos aquellos diagnósticos presentes en el paciente en el ingreso o en el proceso de hospitalización, incluyendo comorbilidades ya diagnosticadas; o durante el ingreso, como complicaciones generadas durante la hospitalización actual.

Dentro del Algoritmo de Clasificación de pacientes por GRD se incluyen los siguientes pasos:

1. Clasificación en Categorías Diagnósticas Mayores según el diagnostico principal.
2. Clasificación en subgrupos médicos o quirúrgicos para cada Categoría Diagnóstica Mayor según la presencia o ausencia de procedimientos quirúrgicos.
3. Clasificación en cada subclase de los subgrupos médicos o quirúrgicos:

3.a El subgrupo médico se reclasifica según el diagnóstico principal, habiendo en general una subclase de neoplasias, y otras de diferentes diagnósticos y síntomas específicos.

3.b El subgrupo quirúrgico sigue una jerarquía preestablecida en cada Categoría Diagnóstica Mayor (CDM), que obedece a la intensidad del consumo de recursos de cada intervención

4. Cada grupo de los formados puede subclasificarse de nuevo según la edad y la presencia de complicaciones o comorbilidad, cuando estas variables resultan influyentes.

Desde la primera edición los GRD se revisan anualmente y se han desarrollado algunas versiones que tratan con más exhaustividad algunas patologías poco estudiadas anteriormente (trasplantes, HIV, etc.).

Actualmente existen tres versiones principales de GRD

- GRD básicos, utilizados por la administración sanitaria de los Estados Unidos.

- "All Patients" GRDs (APGRD), ampliación de los GRD básicos que permite describir a un grupo de pacientes más amplio que los incluidos en Medicare, como por ejemplo los pediátricos.

- GRD Refinados (GRDR) que incorporan al apartado anterior distintos grados de severidad, basándose en las complicaciones y comorbilidades.

Por el momento el GRD constituye el método más extendido y validado para medir el producto hospitalario, estando además sometido a continuas revisiones.

4. LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El proceso de razonamiento médico se fundamenta en la historia clínica y la exploración, que originan una sospecha diagnóstica. Posteriormente, esta sospecha se confirma o refuta utilizando distintas pruebas complementarias, entre las que destacan las técnicas de laboratorio. Por otro lado, estas pruebas no solamente nos permiten afirmar diagnósticos, sino que también permiten precisar el pronóstico sobre una determinada enfermedad o el riesgo de padecerla, como ocurre en el caso de valores elevados de colesterol y su asociación con patología cardiovascular. Igualmente posibilitan la evaluación de la situación clínica de los pacientes, permitiendo determinar la gravedad actual de enfermedades previamente diagnosticadas.

En el proceso de realización de las pruebas de laboratorio pueden diferenciarse tres fases claramente separadas en el tiempo (Dale, 1998), pero totalmente relacionadas entre si, y que siempre deben ser considerarlas en la interpretación de cualquier resultado. Estas fases son:

- 1).Preanalítica
- 2).Analítica
- 3).Postanalítica.

La exactitud y precisión del resultado y, en consecuencia, su utilidad clínica, depende de que todas estas fases se desarrollen de una forma adecuada (Marshall, 1988).

4.1 FASE PREANALITICA

La correcta obtención y manejo de las muestras es imprescindible para que el resultado de la determinación sea correcto y bien interpretado. Sin embargo, este manejo no siempre es óptimo y se ha señalado que entre el 46 al 50 % de los errores detectados en el laboratorio ocurrían por problemas en esta fase (Dale, 1998). Existen muchos factores que influyen en esta fase y que pueden modificar de manera significativa los resultados, siendo los siguientes los más importantes:

1. Dieta: la relación que posee con las pruebas de laboratorio es compleja y no tan simple como la mera diferencia entre ayuno e ingesta. Las características de la dieta, el tiempo desde la última comida, y otros muchos factores, influyen de manera importante en los resultados. Por ejemplo, se sabe que tanto un periodo

prolongado de ayuno como uno corto afectan de forma variable a las determinaciones séricas.

2. Ejercicio: dependiendo de su intensidad, de la masa muscular y el tiempo que pasa entre el ejercicio y la toma de la muestra, se producen cambios llamativos en distintos parámetros analíticos (GOT, bilirrubina, HDL-colesterol, etc.).
3. Posición: según la posición, los valores de numerosas determinaciones pueden modificarse. Por ejemplo, cuando un paciente pasa a bipedestación, se ponen en marcha mecanismos neuro-hormonales que intentan garantizar la perfusión del cerebro, produciéndose un aumento de la tensión arterial que origina el paso de agua del espacio intravascular al intersticio, por lo que se incrementa la concentración de numerosas sustancias habitualmente medidas (colesterol, calcio, bilirrubina, etc.).
4. Compresión: la colocación del compresor incrementa la presión distal, lo que también favorece el paso de agua al espacio intersticial, ocurriendo algo parecido a lo señalado en el apartado anterior. Se sabe que las alteraciones son máximas justo cuando el compresor se retira, por lo que se recomienda que la toma de las muestras se produzca mientras el compresor esta en su lugar o bien 1 minuto después de ser retirado.
5. Momento de extracción: un numero importante de parámetros bioquímicos sufren alteraciones a lo largo de día, debido a una serie

de factores como pueden ser la luz, el periodo de sueño, la posición, etc. Por ello, la hora en la que se han obtenido es particularmente relevante para una correcta interpretación de su resultado.

6. Temperatura: en función de la temperatura algunas sustancias pueden sufrir procesos de desnaturalización, que modifican sus concentraciones.
7. Procesamiento: la permanencia del contacto entre las células y el plasma o suero modifica la concentración de numerosos analitos. Por ejemplo, se sabe que el lactato, el fósforo y la CPK incrementan su concentración cuando el tiempo de contacto se alarga, mientras que el bicarbonato y la glucosa disminuyen.

La prevención de los errores a nivel preanalítico es fundamental y requiere el conocimiento de todos los factores que pueden facilitarlos. Su minimización hace necesaria la inclusión de sistemas de chequeo y control de todos los pasos de esta fase.

4.2 FASE ANALÍTICA

El método analítico ideal es aquel que es exacto, preciso, sensible y específico. En este sentido, es importante recordar que los resultados obtenidos usando distintos métodos pueden no ser estrictamente

comparables, ya que pueden tener precisiones, sensibilidades y especificidades diferentes. Por otro lado, resulta evidente que la correcta selección, en términos generales, de la técnica a utilizar es de gran importancia, y que su mantenimiento, así como la realización de controles de calidad rutinarios, es imprescindible para que los resultados sean clínicamente útiles.

4.3 FASE POSTANALÍTICA

Una vez obtenido el resultado debe determinarse si puede ser considerado *normal*. El término "valor normal" ha sido frecuentemente utilizado, siendo considerado equivalente a valores de referencia obtenidos de individuos sanos. Sin embargo, en la actualidad el término puede considerarse obsoleto, resultando preferible denominar este rango como valor de referencia (Solberg, 1986).

El término normal está sujeto a distintas interpretaciones. Así, desde un punto de vista estadístico-epidemiológico, se considera el intervalo de valores que incluyen el 95% de las mediciones realizadas sobre un parámetro en una población, considerando al 5% restante como "anormal". Desde un punto de vista clínico, normal se refiere a la ausencia de enfermedad o al bajo riesgo de desarrollarla.

El concepto "valor de referencia" es el resultado de cierto tipo de cuantificación obtenida de un individuo o de un grupo de individuos con unas determinadas características, las cuales deben estar bien definidas si se quiere que esos valores puedan ser utilizados por otras personas. Dentro del mismo podemos diferenciar dos tipos: los basados en el sujeto y los basados en la población. El primero se refiere a un valor previo obtenido del mismo sujeto cuando se encontraba sano, y el segundo son los valores obtenidos de un grupo de individuos bien definido; éstos son a los que habitualmente denominamos "valor de referencia".

Una vez que se obtiene un resultado, el clínico debe compararlo con uno anterior, si eso es posible, decidiendo si las diferencias entre ellos son o no significativas. Esto dependerá sobre todo de la precisión de la técnica, y de las variaciones que se producen a nivel biológico. Por último, si el resultado es concordante con los hallazgos clínicos, reforzará la presunción diagnóstica, por el contrario si existe discordancia deberá buscarse otra explicación (errores en la toma de la muestra, análisis, etc.), llegando incluso a la repetición del análisis para confirmar el resultado.

5. INTERACCIONES MEDICAMENTO PRUEBAS DE LABORATORIO

La posibilidad de que la concentración de distintos analitos fuese modificada por administración simultánea de medicamentos fue señalada por Caraway en 1962, siendo pocos años mas tarde dicha posibilidad ampliamente aceptada (Young, 1997). En la década de los 70 se comenzó a recoger de forma sistemática la dispersa información existente sobre este tipo de interferencias y empiezan a publicarse artículos y textos al respecto. En la actualidad existen dos publicaciones clásicas que hacen referencia a este problema, en las que se sintetiza una gran cantidad de información obtenida de miles de artículos. Estas publicaciones son:

- Young DS (Ed). Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test (Third Edition). AACCPRES, Washington 1990.
- Salway JG (Ed). Drug-Test Interactions Handbook. Chapman and Hall, Cambridge 1990.

El texto del Dr Young se divide en 5 secciones. La primera es un listado de las pruebas de laboratorio; la segunda incluye una lista de fármacos mencionados tanto por principios activos como por nombres comerciales; la tercera y la cuarta desarrollan con más profundidad las interacciones de las pruebas de laboratorio con distintos fármacos, y los medicamentos con esas

pruebas respectivamente. La interacción queda descrita con el nombre del fármaco, la muestra a la que se refiere, y el analito medido con el efecto que se produce a nivel fisiológico (in vivo), o analítico (in vitro). A continuación se hace una breve descripción del mecanismo por el cual se produce la interacción, terminando con la referencia bibliográfica, recogida en la última y quinta parte del libro. Conviene recordar que las publicaciones que existen al respecto presentan una gran variabilidad, ya que en algunas de ellas se hace referencia a pacientes y en otros casos son voluntarios sanos, con lo cual la interpretación de los cambios originados por la interacción puede ser limitados.

El Dr Salway divide su libro en tres partes, dependiendo de la muestra en la que se realiza la prueba; sangre, orina, y otros tipos de muestra (líquido amniótico, saliva, heces, etc.). La primera parte, referente a la sangre, registra los siguientes puntos:

- Enfermedades de los huesos y articulaciones
- Enfermedades cardiovasculares
- Glucosa y diabetes
- Hormonas
- Pruebas de función renal
- Pruebas de función hepática
- Monitorización de fármacos
- Pruebas de función tiroidea

En el caso de la orina:

- Enfermedades de huesos y articulaciones
- Glucosa y diabetes
- Hormonas
- Pruebas de función renal

En otros fluidos corporales:

- Enfermedades de los huesos y articulaciones
- Enfermedades cardiovasculares
- Glucosa y diabetes
- Hormonas
- Pruebas de función renal
- Pruebas de función hepática

Cada resultado se clasifica en :

- Incremento debido a aumento biológico
- Disminución debida a efecto biológico
- No efecto biológico
- Incremento debido a interferencia analítica
- Disminución debida a interferencia analítica
- No interferencia analítica
- No clasificado.

La descripción más detallada de los resultados obtenidos incluye el método de análisis, la dosis, la duración, el numero de sujetos, y sus

características, así como un comentario acerca de la interacción. Finaliza con el número de la referencia bibliográfica.

En el año 1995 Grönroos y col., diseñaron un sistema informático para su hospital que recogía información sobre la medicación que se administraba a cada paciente, y que incluía datos sobre efectos no terapéuticos, uno de los cuales eran las interferencias que producen los fármacos en las pruebas de laboratorio. Para realizar la base de datos que contenía la información de las interacciones de los medicamentos con las pruebas de laboratorio, uno de los libros utilizados fue el del Dr Young. Este sistema incluía las interacciones de distintos fármacos y sus efectos adversos. De esta manera, mediante un sistema automático de alarmas, se alertaba de sus efectos, previa revisión por parte de un médico de laboratorio el cual solamente registraba las que tuvieran significación clínica que eran comunicadas al médico responsable, siendo este el encargado de evaluar tanto las interacciones como los efectos adversos. Este sistema, tras un año de funcionamiento, alcanzó un alto grado de utilización por parte de los médicos, puesto que con una revisión de la base de datos de cada paciente se puede conocer en un corto espacio de tiempo las interferencias de los fármacos administrados.

6. JUSTIFICACIÓN

Como ya se ha señalado los medicamentos son una de las principales herramientas terapéuticas, siendo su utilización extremadamente frecuente en todos los niveles asistenciales. Igualmente, las pruebas de laboratorio son habitualmente utilizadas para el diagnóstico y control de la práctica totalidad de las situaciones clínicas, realizándose en la mayoría de los pacientes atendidos en nuestro sistema de salud. Por ello, a la mayor parte nuestros pacientes se les realizan determinaciones analíticas a la vez que están recibiendo medicamentos. Por regla general los pacientes ingresados en los centros hospitalarios, debido a su situación más precaria, están sometidos a controles más rigurosos, que incluyen un numero mayor de pruebas de laboratorio, así como a un tratamiento más intensivo con un gran número de fármacos.

En la actualidad disponemos de un importante volumen de información que relaciona específicamente la toma de ciertos medicamentos con la alteración en los resultados de determinadas pruebas analíticas. Sin embargo, no tenemos datos que indiquen cual es la frecuencia con la que potencialmente estos problemas podrían existir, ni tampoco conocemos los posibles efectos asistenciales de estas interferencias. No obstante, dado lo extenso y rutinario de la utilización de ambos procedimientos es de esperar que las potenciales interferencias ocurran con una alta incidencia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.OBJETIVOS GENERALES

1.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la frecuencia con que ocurren interacciones potenciales entre los medicamentos y las pruebas de laboratorio (IML), en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna, determinando sus características.

1.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar la potencial repercusión clínica y el efecto sobre la duración de la estancia de las IML potenciales detectadas.

2. OBJETIVOS OPERATIVOS

2.1 RELACIONADOS CON EL OBJETIVO PRINCIPAL

- Cuantificar la proporción de pacientes en quienes se realizan determinaciones analíticas mientras están recibiendo

- medicamentos sobre los que existe información acerca de su capacidad para interferirla.
- Determinar el número de pruebas analíticas realizadas a cada paciente mientras están recibiendo medicamentos, sobre los que existe información de su capacidad para interferirla.
 - Describir los tipos de interferencias entre medicamentos y pruebas de laboratorio que potencialmente pueden ocurrir con mayor frecuencia.

2.2 RELACIONADOS CON EL OBJETIVO SECUNDARIO

- Cuantificar la proporción de pacientes a los que se realizan pruebas de laboratorio, con resultados potencialmente alterados por la administración de medicamentos (posibles falsos positivos).
- Cuantificar la proporción de pacientes a los que se realizan pruebas de laboratorio, con resultados potencialmente normalizados por la administración de medicamentos (posibles falsos negativos).
- Evaluar el efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria de las potenciales interacciones entre medicamentos y pruebas analíticas.
- Evaluar el efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria de las pruebas de laboratorio con resultados potencialmente alterados por la administración de medicamentos.

- Evaluar el efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria de las pruebas de laboratorio con resultado potencialmente normalizado por la administración de medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1 ASPECTOS GENERALES

Se ha realizado un estudio prospectivo sobre altas producidas en los servicios de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos entre Noviembre de 1996 y Agosto de 1997. Durante ese periodo se revisaron 404 altas, obteniendo información sobre datos generales de los pacientes, la medicación administrada y las pruebas de laboratorio realizadas. El número de historias que se escogieron de cada servicio se relacionaba proporcionalmente con el número de altas dadas por el mismo el año previo (1995). Teniendo en cuenta que en nuestro hospital existían 4 servicios distintos de Medicina Interna, para facilitar la obtención de información se realizaron 4 fases de recogida de datos, una para cada servicio. De esta manera se consiguió el número necesario para completar el tamaño previsto para cada servicio. Posteriormente se determinó la existencia de potenciales interacciones.

1.1 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de la información fue realizada por el personal de Farmacología Clínica, empleando impresos estructurados especialmente diseñados al respecto. Al revisar las historias se obtenía información sobre:

- Datos generales y de identificación del paciente (nombre, edad, sexo, número de historia).
- Fecha de ingreso.
- Fecha de alta.
- Tipo de alta (traslado a otro centro, mejoría, y fallecimiento).
- Diagnósticos al alta (codificados según el CIE-9).
- Medicamentos consumidos durante la estancia hospitalaria, junto con la fecha de inicio del tratamiento y de su finalización, así como de la vía de administración.
- Pruebas de laboratorio realizadas durante el ingreso (tipo de prueba y fecha de obtención de la muestra).

1.2 PROCESAMIENTO INICIAL DE LA INFORMACIÓN

La información recogida se almacenó en un sistema gestor de bases de datos (Dbase IV 1.1, versión UNIX). Se crearon tres bases de datos distintas, una para los datos generales de los pacientes, incluyendo el GRD, otra para la medicación y otra para las pruebas de laboratorio realizadas durante la estancia hospitalaria. Dentro de la base de datos de las pruebas de laboratorio se recogió el código de identificación del paciente, el tipo de prueba (codificada), y la fecha de obtención de la muestra para su realización. En la base de datos de los medicamentos, aparte del código de

identificación del paciente se introdujo el medicamento utilizado (codificado), así como la fecha de inicio y de finalización de su administración.

1.3 PROCESAMIENTO SECUNDARIO DE LA INFORMACION SOBRE LAS IML

1.3.1 CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS DE POTENCIALES INTERACCIONES DESCRITAS EN LA LITERATURA

Las fuentes utilizadas fueron los libros de consulta que existen al respecto. En concreto se utilizaron:

- Young DS (Ed). Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test (Third Edition). AACC PRES, Washington 1990.
- Salway JG (Ed). Drug-Test Interactions Handbook. Chapman and Hall, Cambridge 1990.

En esta base de datos se introdujo el código del medicamento y de la prueba analítica, así como el tipo de interferencia que se producía, considerándose las siguientes posibilidades:

- *Aumento biológico*: el medicamento es capaz de producir una elevación en los resultados de uno o más parámetros bioquímicos independientemente del método analítico utilizado.

- *Disminución biológica*: el medicamento es capaz de producir una disminución en los resultados de uno o más parámetros bioquímicos independientemente del método analítico utilizado.
- *Aumento analítico*: el medicamento interfiere con el método analítico utilizado para determinar los parámetros bioquímicos, aumentándolos.
- *Disminución analítica*: el medicamento interfiere con el método analítico utilizado para determinar los parámetros bioquímicos, disminuyéndolo.
- *No clasificable*: el medicamento no produce un efecto claramente determinado, o bien se producen fluctuaciones en los parámetros bioquímicos analizados con el uso crónico del mismo.

En ocasiones existe información que indica que una misma prueba puede modificarse en sentido distinto, y por mecanismos diferentes cuando se administra un medicamento. Por ello, una misma pareja medicamento/técnica analítica puede ser clasificada simultáneamente en varias de las categorías anteriores.

1.3.2 GENERACIÓN DE LA BASE DE DATOS DE POTENCIALES INTERACCIONES PRODUCIDAS EN NUESTRO HOSPITAL

La base de datos sobre potenciales interacciones entre medicamentos y pruebas analíticas descritas en la literatura se cruzó, mediante programas especialmente diseñados, con la que contenía información sobre los medicamentos utilizados durante la estancia en el hospital y las determinaciones analíticas realizadas a cada paciente. Se consideró que existía una potencial interacción si se había realizado una prueba analítica en una fecha determinada en la que el paciente estaba recibiendo algún medicamento que, según las fuentes de información antes reseñadas, fuera capaz de inducir cambios en la determinación. Con este último paso se creó una nueva base de datos, en la que se registraban los medicamentos y pruebas de laboratorio (con su código) que se habían utilizado simultáneamente, y que potencialmente podrían ocasionar alteración en la determinación de parámetros bioquímicos.

1.3.3 ASIGNACIÓN DEL GRD

Mediante el programa MEDIGES de la compañía 3M, y a partir de la codificación de diagnósticos realizados (clasificación CIE-9 MC), se clasificó a los pacientes en su GRD correspondiente. Posteriormente se creó un nuevo campo, en el que se incluyó la estancia media correspondiente al

GRD. Esta herramienta de gestión de pacientes toma en consideración tanto la entidad clínica que ha motivado el ingreso como los recursos medios consumidos por cada tipo de pacientes. Los datos necesarios para realizar la misma son la edad, sexo, duración de la estancia, diagnóstico principal, diagnósticos secundarios, procedimiento quirúrgico/obstétrico principal y secundarios si los hubiere, y procedimientos especiales.

1.4 REVALUACIÓN DE LA BASE DE DATOS CON INTERFERENCIAS POTENCIALES.

A partir de la descripción de la potencial interacción y del "valor real" observado en la prueba se consideraron las siguientes posibilidades:

- *Posible falso positivo (PFP)*: potenciales interacciones que pueden alterar los parámetros bioquímicos considerados, con resultado de la prueba alterado en el sentido previsto.
- *Potencial falso positivo no desarrollado (PFPND)*: potenciales interacciones que pueden alterar los parámetros bioquímicos considerados, con resultado de la prueba no alterado en el sentido previsto.
- *Posible falso negativo (PFN)*: potenciales interacciones que pueden normalizar el resultado de la prueba, siendo normal el resultado.

- *Potencial falso negativo no desarrollado (PFNND)*: potenciales interacciones que pueden normalizar el resultado de la prueba, estando éste alterado.

1.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS-PC versión 7.5 empleándose técnicas estadísticas descriptivas e inferenciales.

1.5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para describir las distribuciones de las variables cualitativas se emplearon medidas de frecuencia relativa y absoluta. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica).

1.5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se han realizado varios modelos de regresión múltiple de carácter estimativo en los que la variable dependiente era la duración de la estancia. En todos ellos se han incluido inicialmente las siguientes covariables y términos de interacción:

- Edad, categorizada como:

- 60 a 69 años-
- 70 a 79 años
- 80 a 89 años
- más de 90 años

siendo el valor de referencia la edad inferior a 60 años

- Alta por mejoría

- Sexo, considerando 1= Varones; 0=Mujeres

- Número medio de medicamentos consumidos/día

- Número de pruebas realizadas

- Número de potenciales interacciones

- Estancia media del GRD del paciente

- Términos de interacción (en sentido epidemiológico)

- Estancia media del GRD del paciente, por el número de potenciales interacciones.

- Estancia media del GRD del paciente, por el número de medicamentos.

- Estancia media del GRD del paciente, por el número de pruebas.

En cada uno de los modelos se ha incluido una de las siguientes variables a estimar:

- número de potenciales IML
- número de IML que potencialmente originan alteraciones analíticas
- número de IML que potencialmente originan alteraciones biológicas
- número de potenciales falsos positivos
- número de potenciales falsos negativos
- número de potenciales falsos positivos no desarrollados
- número de potenciales falsos negativos no desarrollados

En cada modelo se fueron eliminando los términos de interacción no significativos. Posteriormente se retiraron aquellas variables que tenían menor nivel de significación, y se evaluó el cambio que sufría el coeficiente de la variable cuyo efecto sobre la duración de la estancia se intentaba determinar. En el caso de que la retirada originase una modificación de ese coeficiente superior al 10%, la variable no era retirada. Finalmente se presentan los distintos modelos iniciales y finales obtenidos, suministrando sus estadísticos globales (coeficiente de regresión, coeficiente de determinación, coeficiente de regresión ajustado y análisis de la varianza), y los estadísticos más relevantes de cada variable (coeficiente, error estándar del coeficiente y significación).

1.6 REVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON INTERFERENCIAS POTENCIALES

Una vez detectada la presencia de potenciales interacciones, se revisarán los informes de altas de dichos pacientes, con el objetivo de identificar:

- Potenciales diagnosticos erroneos
- Potenciales diagnosticos no realizados con confirmación posterior
- Nuevas pruebas de laboratorio supuestamente solicitadas por la potencial interacción.
- Modificaciones terapéuticas supuestamente debidas a las potenciales interacciones

RESULTADOS

RESULTADOS

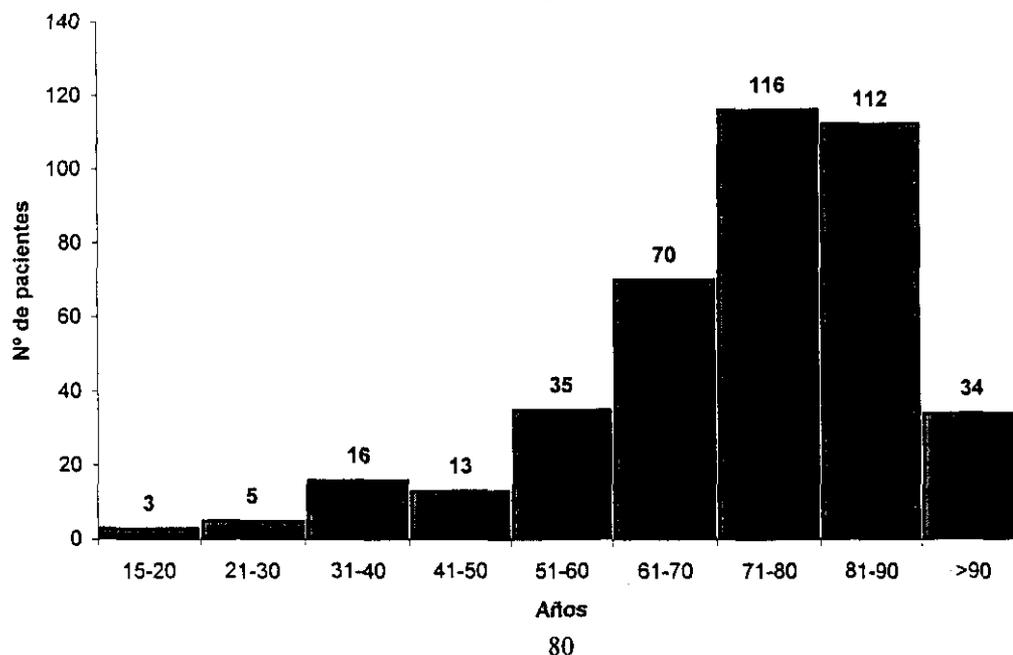
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

De Noviembre de 1996 hasta Agosto de 1997 se revisaron las historias clínicas de 404 pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos.

1.1 EDAD

Las edades de los pacientes oscilaron de los 18 años hasta los 101, con una media de edad de 72.8 (DE=15.6). El grupo más numeroso de pacientes lo encontramos en el intervalo de 71 a 80 años, siendo el 82% de la muestra mayor de 60 años. La distribución por edades queda reflejada en la figura 2.

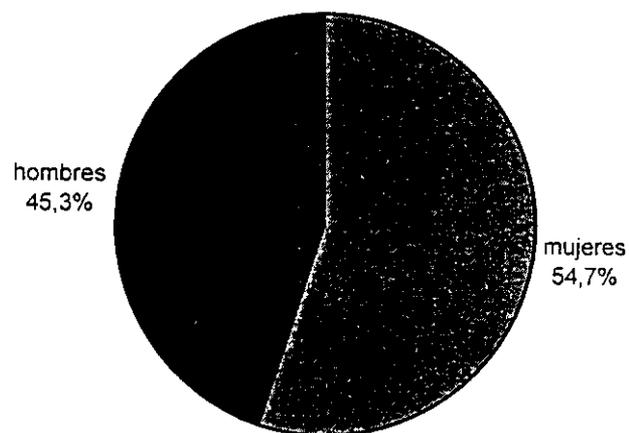
Figura 2: Distribución de los pacientes según la edad.



1.2 SEXO

El 54.7% de los pacientes fueron mujeres y el 45.3% hombres (figura 3)

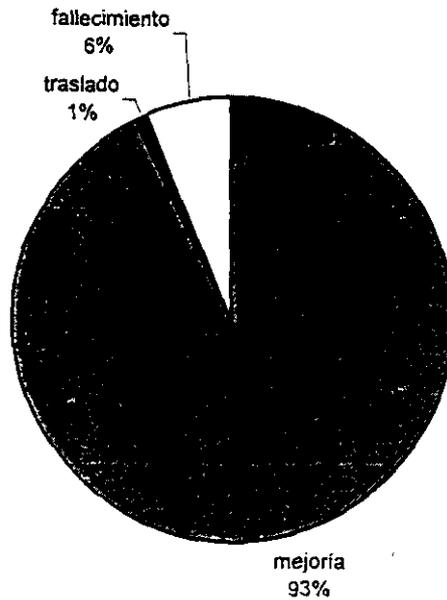
Figura 3: Distribución de los pacientes según el sexo



1.3 MOTIVOS DEL ALTA

El 92.8% de los pacientes fueron dados de alta por mejoría clínica, el 1% por traslado fuera del hospital, y el 6.2% fallecieron (figura 4).

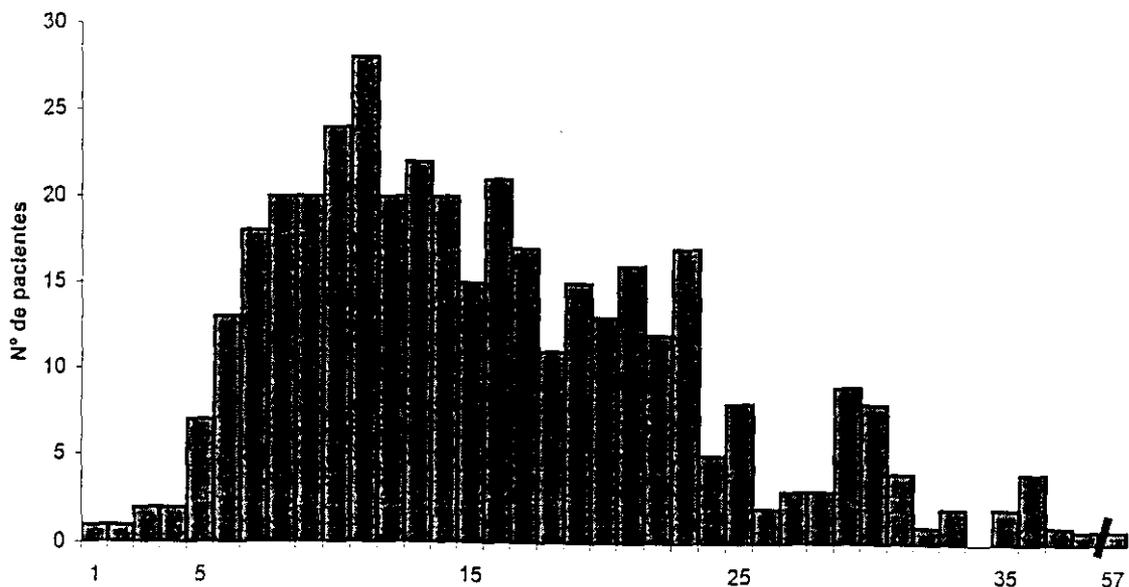
Figura 4: Distribución de los pacientes según el motivo de alta



1.4 ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia media hospitalaria fue de 16.9 días (DE= 9.8), con una mediana de 15 días. La distribución global de la duración de la estancia de los pacientes puede observarse en la figura 5.

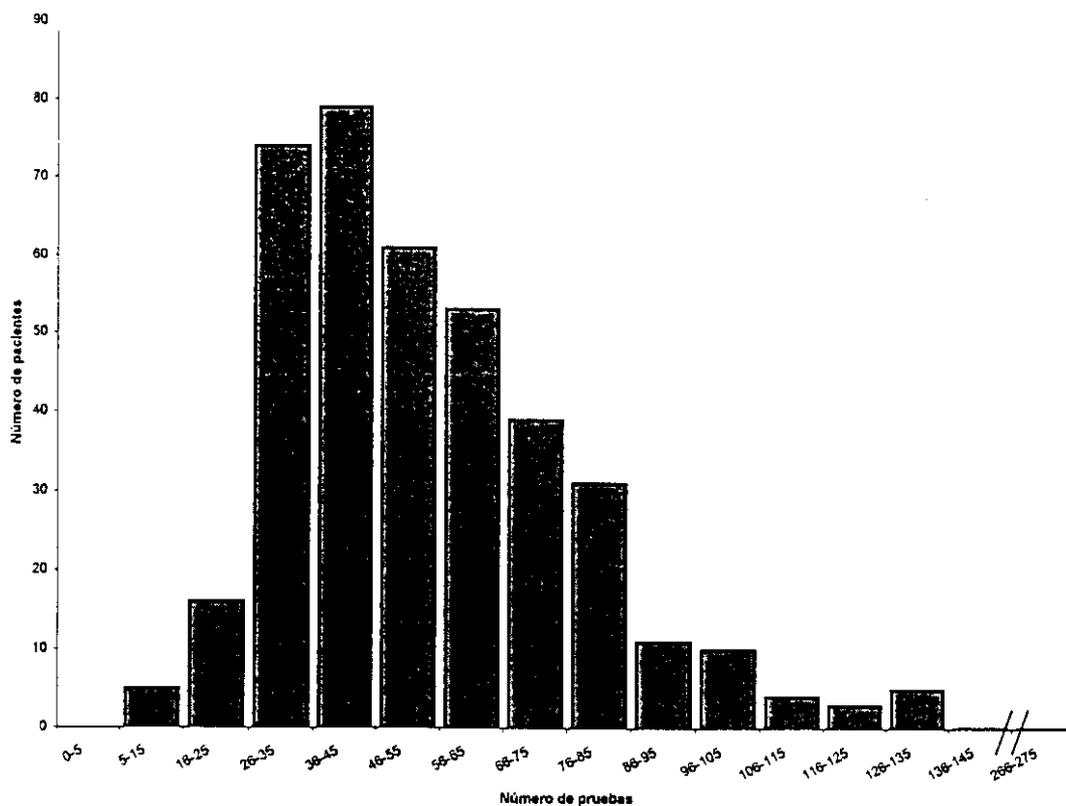
Figura 5: Distribución de la duración de la estancia



1.5 PRUEBAS ANALÍTICAS REALIZADAS

Durante el ingreso a los pacientes se les realizaron un total de 23.190 pruebas, lo que supone una media de 57.4 pruebas por paciente (DE=32.9). Con respecto a los resultados de las mismas, 4.891 presentaron valores aumentados y 3.330 disminuidos. El mínimo número de pruebas realizadas a un paciente fue de 5 y el máximo de 274. La distribución del número global de pruebas realizadas puede observarse en la figura 6.

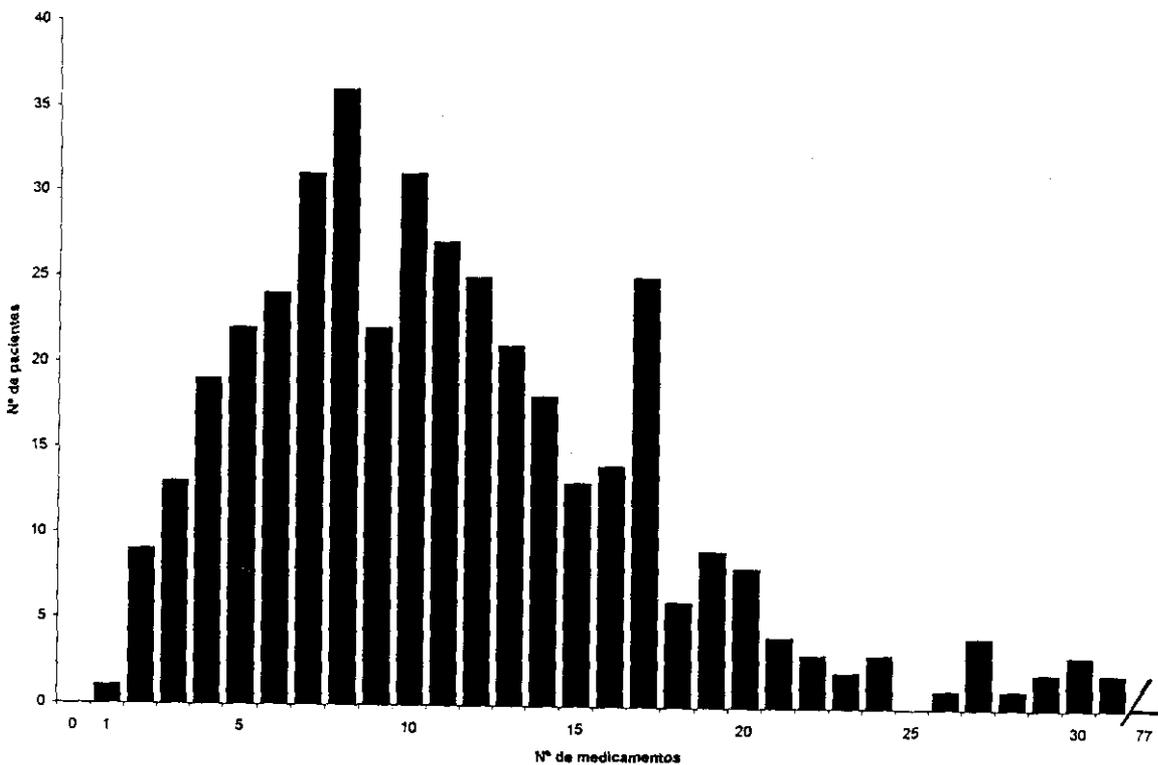
Figura 6: Distribución de las pruebas realizadas.



1.6 MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS

Durante su estancia hospitalaria se administraron fármacos a todos los pacientes, suponiendo un total de 4.683 medicamentos con una prescripción media de 11.6 (DE=7.30) por paciente. El número de fármacos osciló entre uno y 77. Dentro de estas prescripciones se consideraron como nuevo aquellos fármacos que fueron administrados durante un tiempo, y fueron suspendidos, volviéndose posteriormente a pautar. La distribución global del número de prescripciones puede verse en la figura 7.

Figura 7: Distribución del número de prescripciones



1.7 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL GRD

En la tabla X se recoge la distribución de la muestra de pacientes según el Grupo Relacionado con el Diagnóstico en el que fueron agrupados.

Tabla X : Distribución de pacientes por GRD

GRD	Total	Descripción del GRD
15	7	ACCIDENTE CEREBRAL ISQUÉMICO TRANSITORIO Y OCLUSIONES PRECEREBRALES
78	9	EMBOLISMO PULMONAR
88	44	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA
89	22	NEUMONÍA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 CON COMPLICACIONES
90	22	NEUMONÍA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 SIN COMPLICACIONES
97	6	BRONQUITIS Y ASMA EDAD >17 SIN COMPLICACIONES
101	10	OTROS DIAGNÓSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON COMPLICACIONES
102	10	OTROS DIAGNÓSTICOS DEL APARATO RESPIRATORIO SIN COMPLICACIONES
127	51	INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK
128	5	TROMBOFLEBITIS DE VENAS PROFUNDAS
140	7	ANGINA DE PECHO
174	19	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL CON COMPLICACIONES
175	11	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SIN COMPLICACIONES
183	6	ESOFAGITIS,GASTROENTERITIS, Y TRASTORNOS DIGESTIVOS MISCELANEA. EDAD>17 SIN COMPLICACIONES
203	6	NEOPLASIA MALIGNA SISTEMA HEPATOBILIAR O PÁNCREAS
204	5	TRASTORNOS DE PÁNCREAS EXCEPTO NEOPLASIA MALIGNA
205	6	TRASTORNOS HIGADO EXCEPTO NEOPLASIA MALIGNA, CIRROSIS HEPATICA ALCOHOLICA CON COMPLICACIONES
207	6	TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR CON COMPLICACIONES
320	6	INFECCIÓN DE RIÑÓN Y TRACTO URINARIO EDAD>17 CON COMPLICACIONES
533	5	OTROS SISTEMAS NERVIOSOS EXCEPTO ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO, CONVULSIONES Y CEFALEA CON COMPLICACIONES MAYORES
541	13	TRASTORNO RESPIRATORIO EXCEPTO INFECCIONES, BRONQUITIS, ASMA CON COMPLICACIONES MAYORES
544	7	INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y ARRITMIA CARDIACA CON COMPLICACIONES MAYORES

Los GRD expuestos suponen un 70% de los diagnósticos de los pacientes estudiados, siendo los trastornos relacionados con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia cardiaca y shock los dos más frecuentes HASTA SUPONER un 33.5% de los reseñados.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS POTENCIALES INTERACCIONES

2.1 POTENCIALES INTERACCIONES

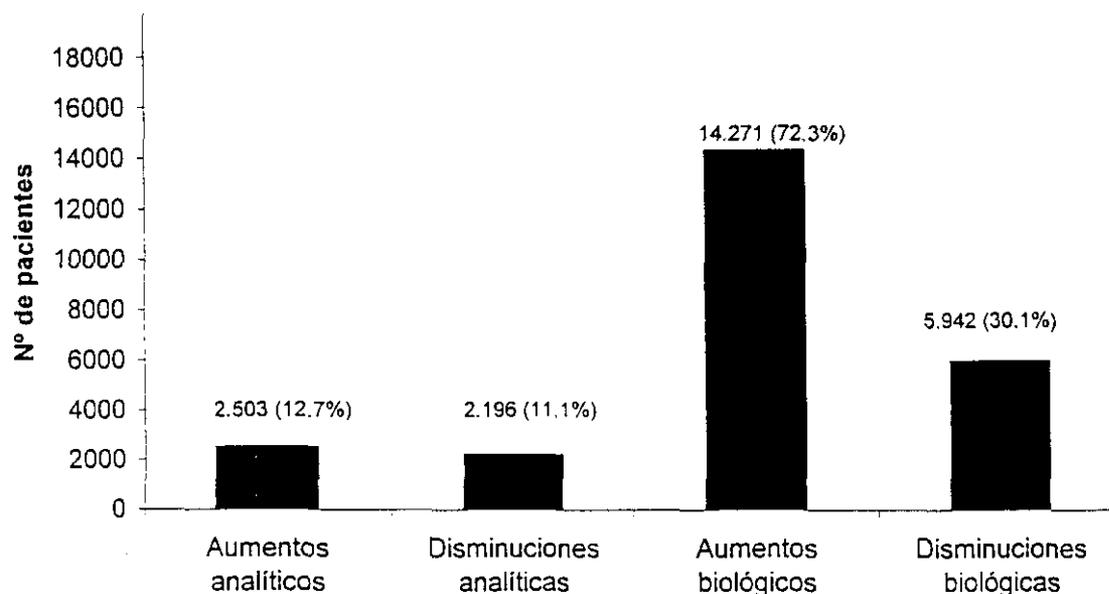
2.1.1 DESCRIPCIÓN CUANTITATIVA

En total se detectaron un total de 19.741 potenciales interacciones. En un 63.6% (12.561) no se encontró una alteración en los valores detectados en el laboratorio, mientras que en un 25% (4.930) se hallaron valores aumentados y en un 11.4% (2.250) disminuidos.

Desde el punto de vista del tipo de interacción el 12.7% (2.503) eran potenciales aumentos analíticos, el 11.1% (2.196) descensos analíticos, mientras que el 72.3% (14.271) eran aumentos biológicos, y el 30.1% (5.950) descensos biológicos (figura 8). Es destacable que algunas

interferencias podían pertenecer simultáneamente a más de una de las anteriores categorías.

Figura 8: Características de las potenciales interacciones



A un mismo paciente se le puede haber realizado la misma prueba varias veces mientras tomaba la misma medicación. En este sentido, las 19.741 interferencias totales correspondían a 10.163 (51.5%) diferentes técnicas analíticas realizadas a los pacientes. Es decir 9.578 (48.5%) interferencias fueron repeticiones de la misma técnica mientras el paciente tomaba el mismo medicamento.

Una misma prueba podía estar sometida simultáneamente a la potencial interferencia de varios medicamentos. En este sentido, fueron

5.090 determinaciones las que generaron las 19.741 potenciales interacciones, lo que supone que en el 21.9% de las 23.190 pruebas realizadas, es decir, el 21.9% de las pruebas, existía al menos una interacción. Igualmente, un mismo medicamento puede afectar durante el periodo de administración a varias determinaciones. De este modo, 1.964 prescripciones fueron las responsables del desarrollo de las 19.741 interacciones, lo que supone el 41.9% de las 4683 prescripciones totales realizadas o lo que es lo mismo, que el 41.9% de los medicamentos prescritos originaron al menos una interacción.

2.1.2 DESCRIPCIÓN CUALITATIVA

En la tabla XI podemos ver las parejas medicamento-prueba de laboratorio que más frecuentemente originaron potenciales interacciones. La reducción de las cifras de potasio y sodio secundaria a la utilización de furosemida son las interferencias que potencialmente ocurren más veces. Esto es claramente lógico si tenemos en cuenta la amplia utilización de furosemida y la frecuente realización de determinaciones de estos iones. El mismo razonamiento podemos aplicar a las interferencias originadas por ranitidina sobre LDH fosfatasa alcalina, etc., que como podemos observar son extremadamente frecuentes.

Tabla XI: Potenciales IML más frecuentes

PRINCIPIO ACTIVO/ PRUEBA DE LABORATORIO	Nº
FUROSEMIDA+Na	566
FUROSEMIDA+K	559
FUROSEMIDA+GLUCOSA	497
FUROSEMIDA+UREA	453
RANITIDINA+LDH	359
RANITIDINA+FOSFATASA ALCALINA	336
RANITIDINA+BILIRRUBINA TOTAL	331
RANITIDINA+GPT	331
RANITIDINA+GOT	323
HEPARINA SODICA+Na	322
SALBUTAMOL+K	286
CAPTOPRIL+Na	265
CAPTOPRIL+K	260
SALBUTAMOL+GLUCOSA	251
CAPTOPRIL+CREATININA	244
FUROSEMIDA+FOSFATASA ALCALINA	221
CAPTOPRIL+UREA	213
RANITIDINA+GGT	205
CEFTRIAXONA+CREATININA	202
PARACETAMOL+GLUCOSA	188
FUROSEMIDA+COLESTEROL	187
FUROSEMIDA+ACIDO ÚRICO	184
FUROSEMIDA+CALCIO	181
FUROSEMIDA+FÓSFORO	173
METILPREDNISOLONA+K	162
HEPARINA SODICA+K	160
LACTULOSA+Na	154
FUROSEMIDA+GLUCOSA (O)	139
HEPARINA SODICA+GLUCOSA	139
CAPTOPRIL+LDH	135
FUROSEMIDA+PROTEÍNAS (O)	133
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+K	107
ESPIRONOLACTONA+Na	106
SALBUTAMOL+CALCIO	106
PARACETAMOL+CREATININA	105
SALBUTAMOL+FÓSFORO	105
ESPIRONOLACTONA+K	104
MONONITRATO DE ISOSORBIDA+Na	104
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+CREATININA	102
PARACETAMOL+GOT	102
SALBUTAMOL+CUERPOS CETÓNICOS (O)	100
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+GLUCOSA	99
HEPARINA SÓDICA+LDH	97
CAPTOPRIL+FOSFATASA ALCALINA	96
CAPTOPRIL+BILIRRUBINA TOTAL	93
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+LDH	92
CAPTOPRIL+GPT	91
CAPTOPRIL+GOT	90
CIPROFLOXACINO+CREATININA	89

METOCLOPRAMIDA+K	87
MONONITRATO DE ISOSORBIDA+UREA	84
CEFTRIAXONA+TIEMPO DE PROTROMBINA	83
ACIDO ACETIL SALÍCILICO+UREA	82
HEPARINA SÓDICA+GGT	82
HEPARINA SÓDICA+ALBÚMINA	80
DIGOXINA+GLUCOSA (O)	79
TEOFILINA+GLUCOSA	78
ESPIRONOLACTONA+UREA	77
PARACETAMOL+UREA	77
TEOFILINA+Na	77

Como hemos comentado anteriormente a un mismo paciente se le puede haber realizado la misma prueba varias veces mientras está recibiendo el mismo medicamento, y por ello los datos de la tabla XI magnifican la importancia de aquellas pruebas que se realizan de forma seriada. Al considerar como una sola interferencia aquellas que ocurren repetitivamente en el mismo paciente durante una misma prescripción la situación cambia ligeramente. La interferencia más frecuente es la que ocurre entre ranitidina y bilirrubina total (tabla XII). La que ocurre entre furosemida y los electrolitos Na y K sigue apareciendo con gran frecuencia, pero queda relegada, mientras que algunos de los principios activos que aparecen al final de la tabla XI como más frecuentes desaparecen en la nueva, como es el caso del salbutamol/calcio, espironolactona/Na, paracetamol/GOT, etc. Por otro lado, en la tabla XII aparecen IML muy frecuentes y que no aparecían en la primera, como es el caso del grupo captoprilo y las alteraciones que produce a nivel de las pruebas realizadas en orina para los cuerpos cetónicos, glucosa y proteínas.

Tabla XII: Potenciales IML consideradas una sola vez en cada paciente

PRINCIPIO ACTIVO/PRUEBA DE LABORATORIO	Nº
RANITIDINA+BILIRRUBINA TOTAL	193
RANITIDINA+GPT	192
RANITIDINA+FOSFATASA ALCALINA	191
RANITIDINA+GOT	188
RANITIDINA+LDH	175
FUROSEMIDA+K	161
FUROSEMIDA+NA	159
FUROSEMIDA+GLUCOSA	151
FUROSEMIDA+UREA	137
FUROSEMIDA+FOSFATASA ALCALINA	136
RANITIDINA+GGT	125
FUROSEMIDA+GLUCOSA (O)	120
FUROSEMIDA+COLESTEROL	117
FUROSEMIDA+ACIDO ÚRICO	115
FUROSEMIDA+PROTEINAS (O)	115
FUROSEMIDA+CALCIO	108
FUROSEMIDA+FÓSFORO	108
SALBUTAMOL+GLUCOSA	104
SALBUTAMOL+K	104
CAPTOPRIL+K	85
CAPTOPRIL+Na	83
SALBUTAMOL+CUERPOS CETÓNICOS (O)	82
CEFTRIAXONA+CREATININA	81
CAPTOPRIL+CREATININA	77
SALBUTAMOL+FÓSFORO	75
CAPTOPRIL+UREA	75
SALBUTAMOL+CALCIO	74
CAPTOPRIL+FOSFATASA ALCALINA	72
CAPTOPRIL+BILIRRUBINA TOTAL	70
DIGOXINA+GLUCOSA (O)	69
CAPTOPRIL+CUERPOS CETÓNICOS (O)	67
CAPTOPRIL+GPT	67
CAPTOPRIL+GLUCOSA (O)	66
CAPTOPRIL+GOT	66
CAPTOPRIL+PROTEÍNAS (O)	66
METILPREDNISOLONA+K	65
CEFTRIAXONA+TIEMPO DE PROTROMBINA	64
CAPTOPRIL+LDH	62
HEPARINA SÓDICA+K	57
HEPARINA SÓDICA+Na	57
LACTULOSA+Na	53
HEPARINA SÓDICA+GLUCOSA	51
HEPARINA SÓDICA+GPT	50
HEPARINA SÓDICA+BILIRRUBINA TOTAL	49
HEPARINA SÓDICA+GOT	48
PARACETAMOL+CREATININA	47
PARACETAMOL+GLUCOSA	46

ACIDO ACETIL SALICÍLICO+K	46
HEPARINA SÓDICA+LDH	44
IPRATROPIO+GPT	42
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+CREATININA	40
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+FOSFATASA ALCALINA	40
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+GLUCOSA	40
CIPROFLOXACINO+CREATININA	39
ACIDO CLAVULANICO+FOSFATASA ALCALINA	39
HEPARINA SÓDICA+ACIDO ÚRICO	38
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+BILIRRUBINA TOTAL	38
ACIDO CLAVULANICO+BILIRRUBINA TOTAL	38
HEPARINA SÓDICA+COLESTEROL	38
PARACETAMOL+FOSFATASA ALCALINA	38
ACIDO CLAVULANICO+GPT	38
PARACETAMOL+GPT	38
ACIDO ACETIL SALICÍLICO+LDH	38
MONONITRATO DE ISOSORBIDA+NA	38
HEPARINA SÓDICA+TIEMPO DE PROTROMBINA	38

2.1.3 CARACTERÍSTICAS DEL EFECTO POTENCIAL DE LAS IML SOBRE LAS PRUEBAS REALIZADAS

2.1.3.1 MODIFICACIÓN DE RESULTADOS NORMALES HACIA VALORES ANORMALES

En 18.683 de las 19.741 potenciales interacciones detectadas (94.6%) el cambio en el valor del analito podría haber producido un resultado con posible significación clínica patológica, mientras que en 1.058 (5.4%) la potencial alteración habría originado un cambio en el resultado que carecería de significado clínico, siendo por ello difícilmente interpretable. En 5.954 (30.2%) el resultado real de la prueba estaba alterado en el sentido indicado por la potencial interacción, y por ello el resultado podría ser un posible falso positivo (PFP), mientras que en 12.729 (64.5%) el resultado observado no estaba alterado en el sentido previsto. Se trataba de interacciones

potenciales que sin duda no habían ocurrido, es decir potenciales falsos positivos no desarrollados (PFPND).

El número de potenciales interacciones en las que el resultado real de la prueba estaba alterado era de 7.180, de las que el 82.9% lo estaban en el sentido previsto de la potencial interacción, y constituyen los 5.954 casos de PFP antes descritos.

Como ya hemos señalado anteriormente, una misma prueba puede estar sometida a la interferencia de varios medicamentos. Así, los 5.954 potenciales falsos positivos corresponden a 2.828 determinaciones diferentes, lo que supone el 12.2% de las 23.190 pruebas realizadas, y el 34.4% de las 8.221 pruebas con resultados alterados, es decir el 34.4% de los resultados anormales, podrían serlo a consecuencia de interacciones.

2.1.3.2 MODIFICACIÓN DE VALORES ANORMALES HACIA VALORES NORMALES

En 9.795 (49.6%) de las 19.741 potenciales interacciones, el resultado de la prueba, en caso de ser anormal, podría haberse modificado hacia resultados considerados normales como consecuencia de ellas, mientras que en 9.946 (50.4%) el cambio en el valor del resultado que podría originar la interacción, no podía transformar un valor realmente anormal en un resultado normal.

En 8.442 (86.2%) de las 9.795 interacciones potencialmente normalizadoras, el resultado observado de la prueba se encontraba dentro de los márgenes considerados normales para el analito, y por lo tanto se trataba de posibles falsos negativos (PFN), mientras que en 1.356 (13.8%) el resultado analítico estaba alterado, por lo que la potencial normalización del resultado, claramente no había ocurrido, por lo que se trataba de potenciales falsos negativos no desarrollados (PFNND).

Los 8.442 PFN suponían el 67.2% de las 12.561 potenciales interacciones en las que el resultado analítico era normal. Estos 8.442 PFN ocurrieron en 3.978 determinaciones analíticas distintas, lo que supone el 17.1 % de las 23.190 pruebas totales realizadas, y el 26.6% de las 14.969 pruebas en las que el resultado reportado se encontraba en el margen de valores considerados normales.

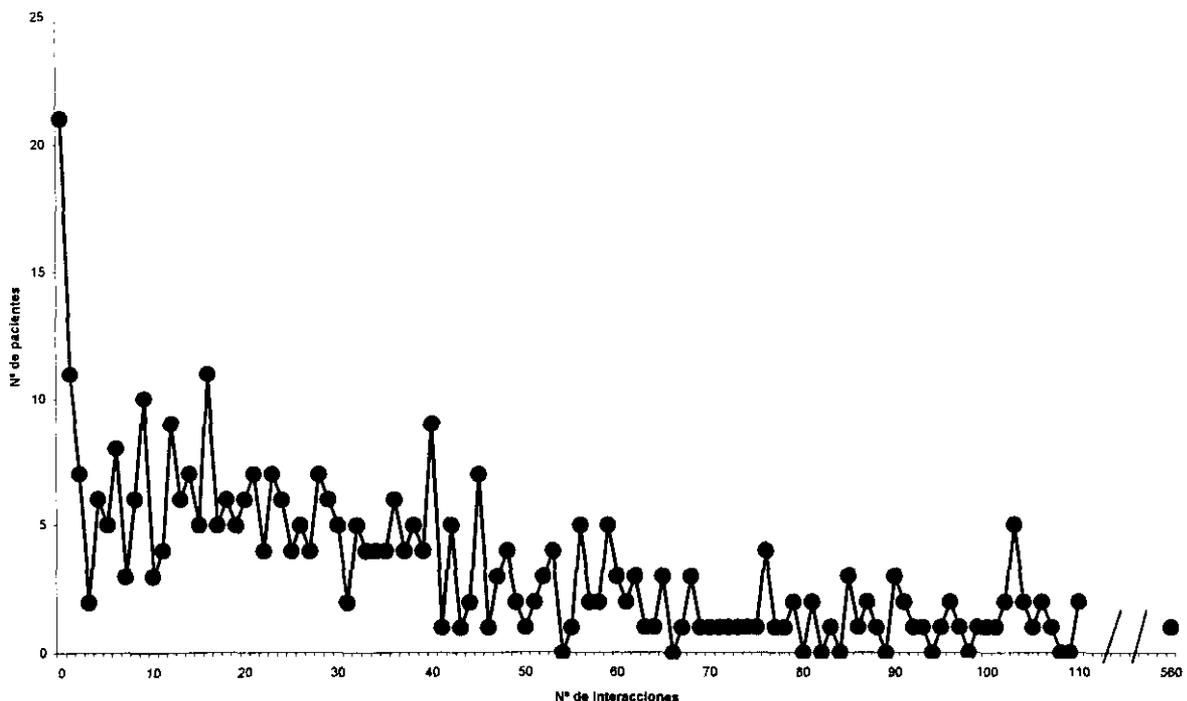
3. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS POTENCIALES INTERACCIONES POR PACIENTE

3.1 EFECTO POTENCIAL DE LA INTERACCIÓN

3.1.1 INTERACCIONES TOTALES POR PACIENTE

En la figura 9. podemos observar la distribución del número de interacciones potenciales por paciente. Como es lógico, el mayor número de enfermos se agrupa en las cifras bajas de interacciones, mientras que en cifras altas el número de pacientes decrece progresivamente. El número medio de interacciones fue de 48.8 y su mediana de 31. Es llamativo que en un mismo paciente llegaron a detectarse 560 potenciales interacciones .

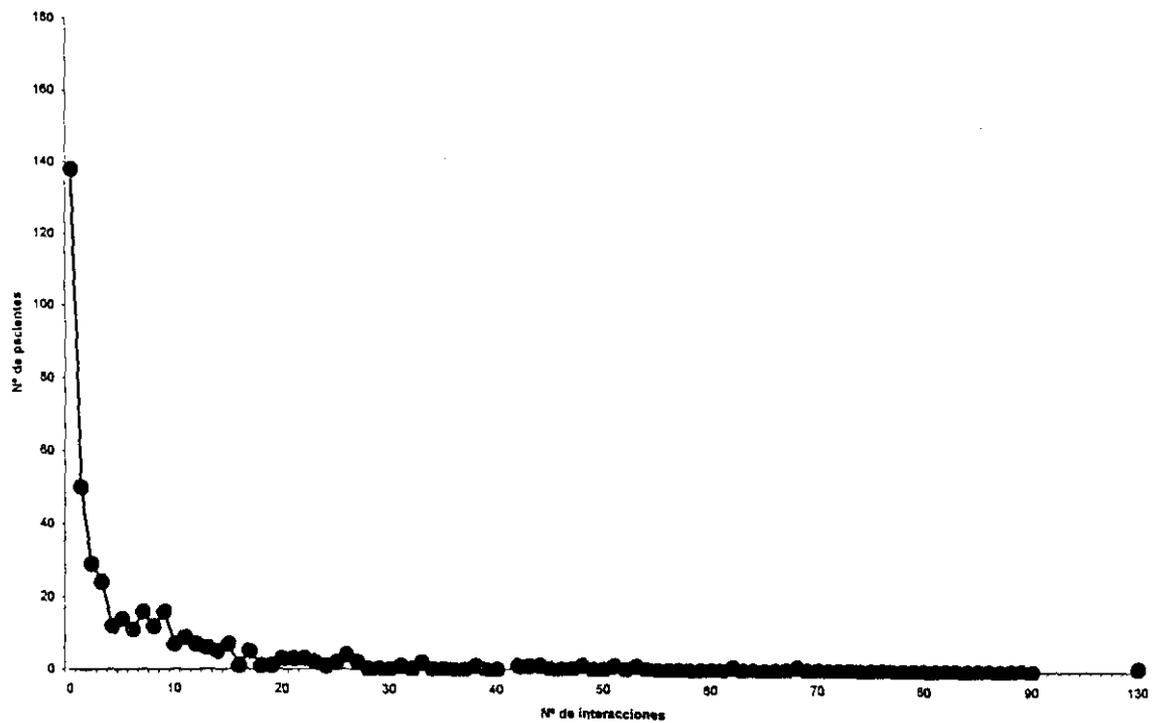
Figura 9: Distribución del número de interacciones por paciente



3.1.2 INTERACCIONES CON AUMENTO ANALÍTICO

La distribución de frecuencias de las interacciones que originan aumento analítico puede observarse en la figura 10. Su media fue de 6.2 interacciones por paciente y su mediana de 2. Como podemos ver, en 138 pacientes no se detectó ninguna, mientras que en un paciente se llegaron a detectar 130 potenciales aumentos de tipo analítico.

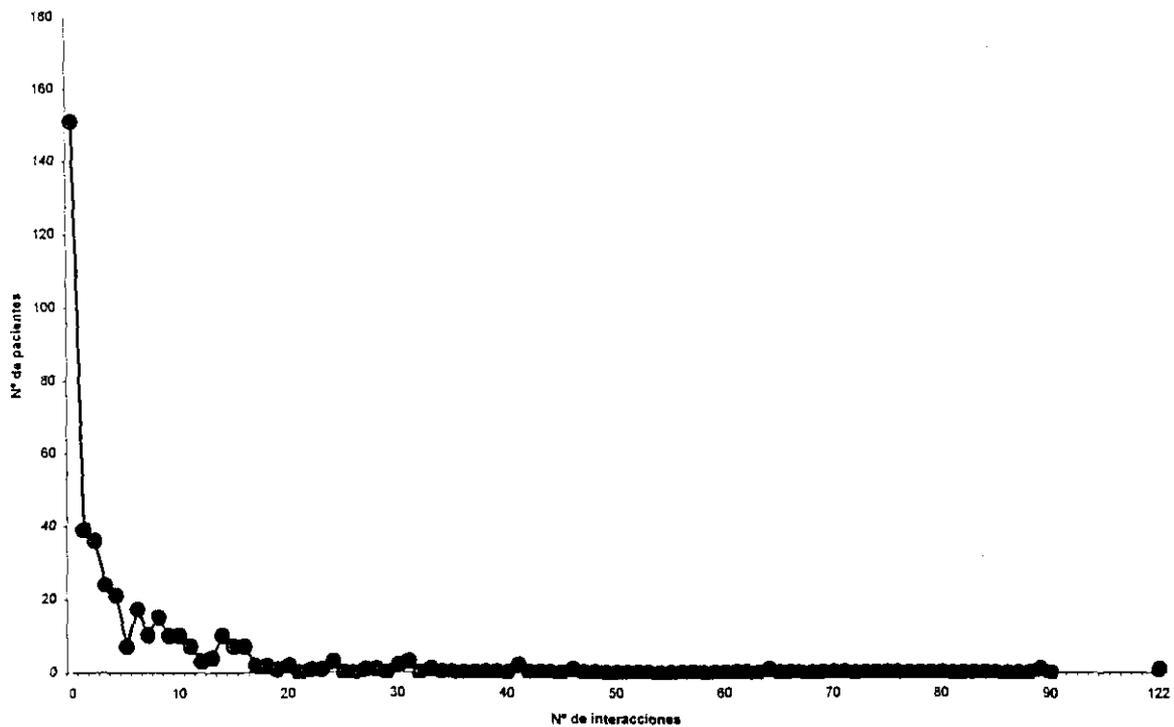
Figura 10: Distribución de las potenciales IML que originan aumentos analíticos por paciente



3.1.3 INTERACCIONES CON DESCENSO ANALÍTICO

La distribución de las interacciones que originan descensos analíticos puede verse en la figura 11. Lo más frecuente fue que no se produjese ninguna potencial interacción, mientras que en el extremo opuesto se encontraba un paciente en quien se detectaron 122 potenciales interacciones de este tipo. En conjunto la media fue 5.4 y la mediana de 2.

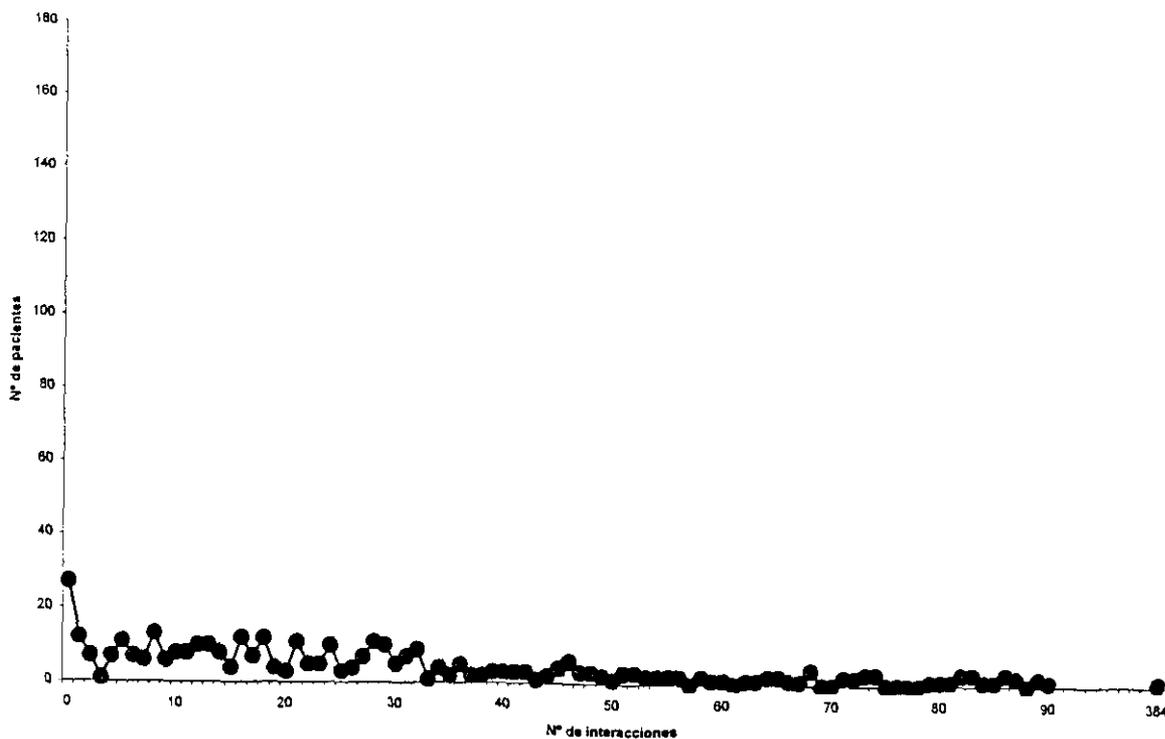
Figura 11: Distribución de las potenciales IML que originan descensos analíticos por paciente



3.1.4 INTERACCIONES CON AUMENTO BIOLÓGICO

Las interacciones con potenciales aumentos biológicos son las más frecuentemente detectadas. Como media cada paciente desarrolló 35.3, siendo su mediana de 23. En conjunto, la distribución de frecuencias según el número de pacientes al que afectan puede verse en la figura 12. El aspecto general es similar al de los anteriores, pero los números absolutos son, lógicamente, mayores. En 27 pacientes no se detectó ninguna interacción, mientras que en un paciente llegaron a detectarse 384 potenciales interacciones de este tipo.

Figura 12: Distribución de las potenciales IML que originan aumentos biológicos por paciente



3.1.5 INTERACCIONES CON DESCENSO BIOLÓGICO

La distribución de frecuencias del número de interacciones que pueden originar descensos de tipo biológico puede verse en la figura 13. En 72 pacientes no se detectó ninguna, mientras que en un paciente llegaron a detectarse 165. En conjunto la media de la distribución fue de 14.7 y su mediana 8.

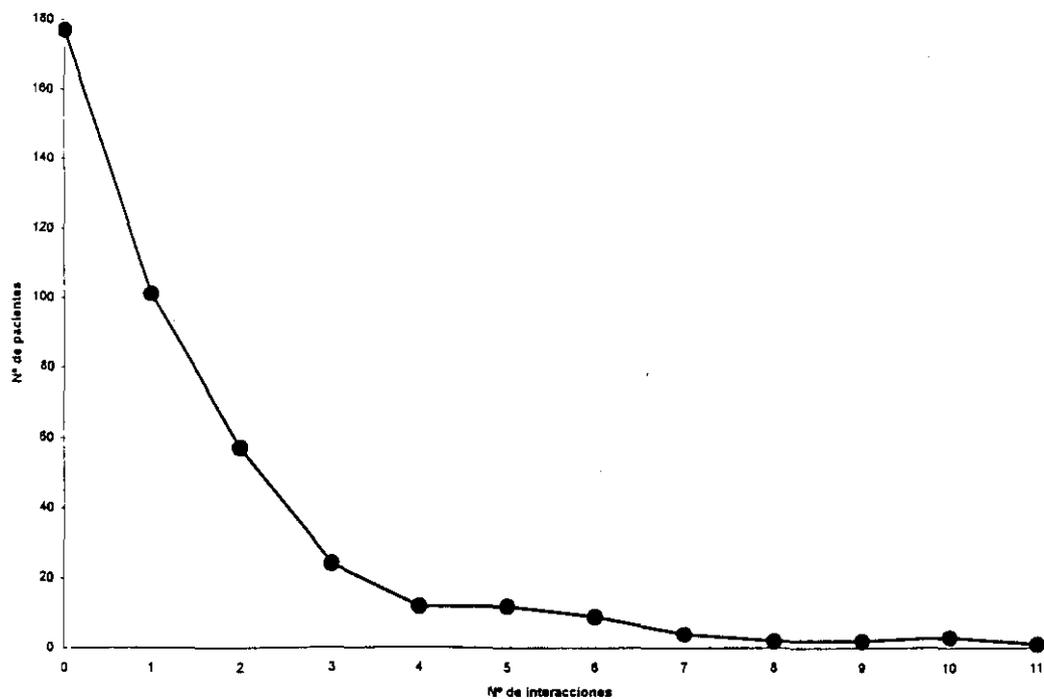
Figura 13: Distribución de las potenciales IML que originan descensos biológicos por paciente



3.1.6 INTERACCIONES CON EFECTO NO CLASIFICADO

En algunos casos el efecto del fármaco sobre las pruebas analíticas no está bien definido, ya que, por ejemplo, puede cambiar según la administración sea aguda o crónica. Este tipo de potenciales interferencias ocurrió con menor frecuencia, y su distribución por número de pacientes puede verse en la figura 14. En 177 pacientes no se detectó ninguna, mientras que en el extremo contrario un paciente presentó 11. En términos generales su media fue de 1.4 y su mediana 1.

Figura 14: Distribución de las potenciales IML con efecto no clasificado por paciente

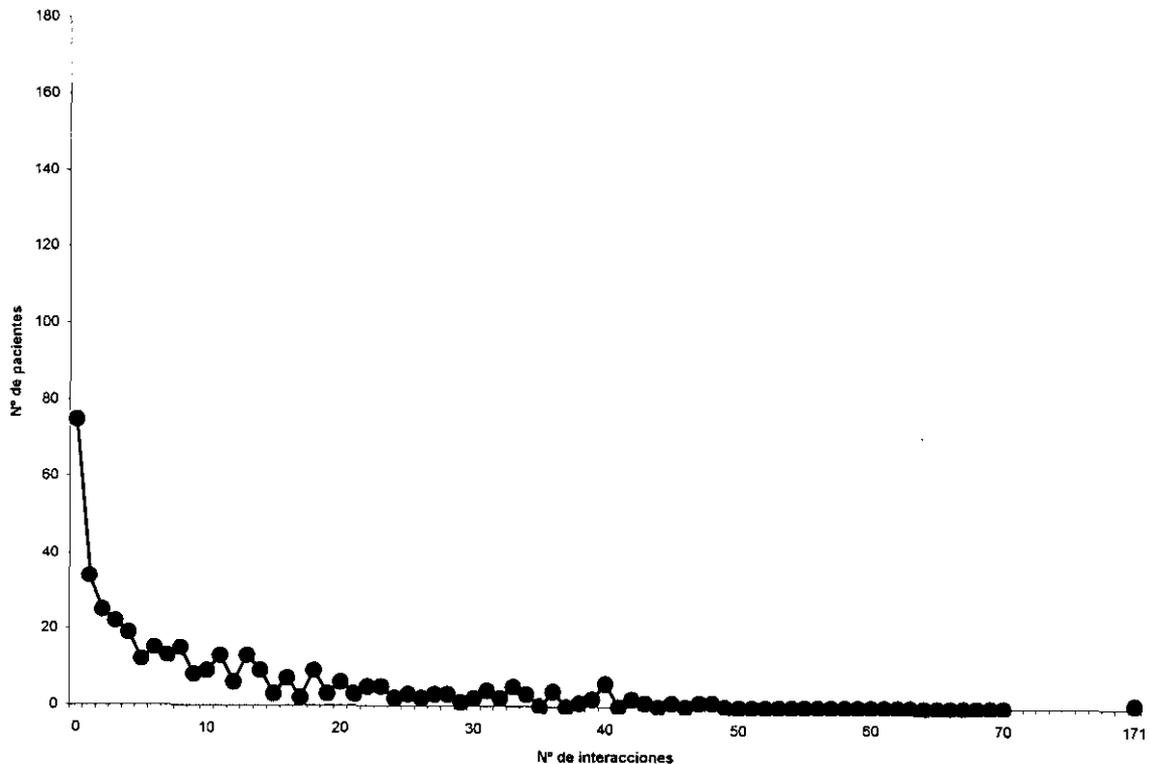


3.2 EFECTO POTENCIAL SOBRE EL RESULTADO REAL DE LA PRUEBA

3.2.1 POSIBLES FALSOS POSITIVOS

La distribución de frecuencias de los PFP puede verse en la figura 15. La media por paciente fue de 14.7, siendo la mediana de la distribución 6.5. En 76 pacientes no se detectó ninguno, y en un enfermo llegaron a detectarse 171.

Figura 15: Distribución de la frecuencia de potenciales falsos positivos por paciente



3.2.2 POTENCIALES FALSOS POSITIVOS NO DESARROLLADOS

La distribución de los PFPND puede verse en la figura 16. En 376 se detectó al menos uno, ocurriendo un promedio de 31.3 por paciente (mediana 21).

Figura 16: Distribución de la frecuencia de potenciales falsos positivos no desarrollados por paciente

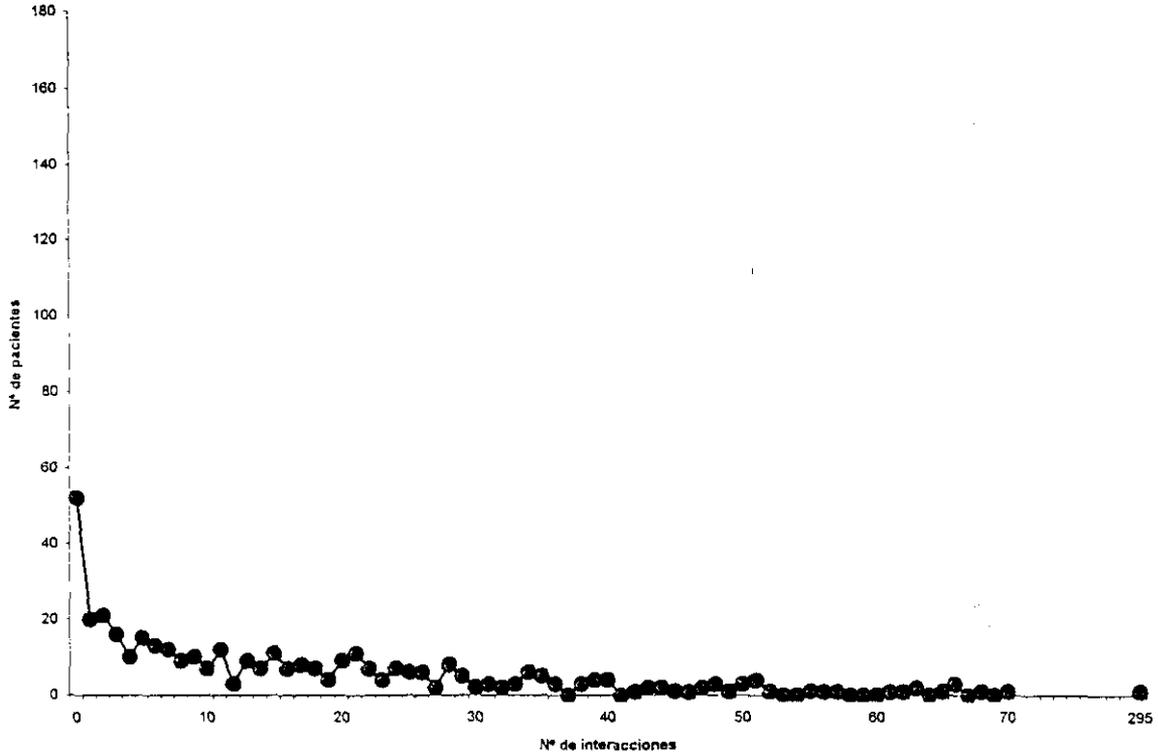


3.2.3 POSIBLES FALSOS NEGATIVOS

La distribución de los PFN puede verse en la figura 17. En 52 pacientes no se detectó ninguno, mientras que en uno llegaron a detectarse

295. En conjunto, y como promedio, se detectaron 20.9 PFN por paciente, estando la mediana de la distribución localizada en 13.

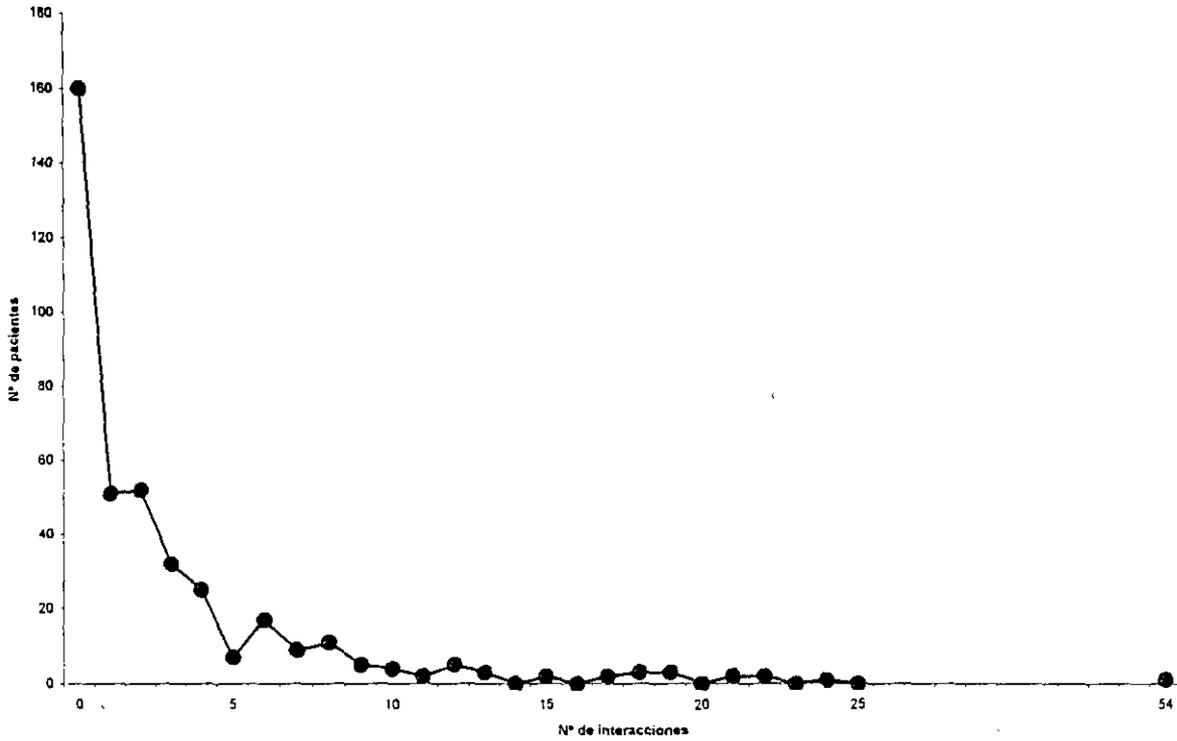
Figura 17: Distribución de la frecuencia de potenciales falsos negativos por paciente



3.2.4 POTENCIALES FALSOS NEGATIVOS NO DESARROLLADOS

En la figura 18 podemos observar la distribución de los PFNND. En 244 pacientes se encontró alguno, y como promedio se detectaron 3.4 por paciente (mediana 1).

Figura 18: Distribución de la frecuencia de potenciales falsos negativos no desarrollados por paciente.



4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

4.1 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ESTANCIA RESPECTO A LA PRESENCIA DE POTENCIALES IML

Para estimar el efecto de las potenciales interacciones entre los medicamentos y las pruebas de laboratorio sobre la duración de la estancia (variable dependiente), se utilizó un modelo de Regresión Lineal Múltiple, el

cual se ajusta por otra serie de variables que pueden tener influencia sobre la estancia

El modelo inicial se construyó con las siguientes variables consideradas de relevancia para nuestro propósito:

1. Variables originales:

1.1 Edad, categorizada como:

60 a 69 años; 70 a 79 años; 80 a 89 años; más de 90 años

siendo el valor de referencia la edad inferior a 60 años

1.2 Alta por mejoría

1.3 Sexo: considerando 1= varón;0= mujer

1.4 Número medio de medicamentos/día

1.5 Número de pruebas realizadas

1.6 Número de potenciales interacciones

1.7 Estancia media de los paciente según el GRD

2 Términos de interacción (en sentido epidemiológico):

2.1 Estancia media del GRD por paciente, por el numero de potenciales interacciones.

2.2 Estancia media del GRD por paciente, por el numero medio de medicamentos/día.

2.3. Estancia media del GRD por paciente, por el numero de pruebas.

Los estadísticos del modelo inicial, así como la significación y el efecto de cada variable quedan reflejados en la tabla XIII.

Tabla XIII: Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones

Variable	B	EE B	Significación de P
60 a 69 años	-2.113	1.399	0.131
70 a 79 años	-0.002	1.249	0.998
80 a 89 años	-0.776	1.279	0.544
Más de 90 años	-0.935	1.574	0.552
Sexo	-1.944	0.835	0.020
Alta por mejoría	-4.016	1.617	0.013
Estancia media según GRD	0.772	0.300	0.010
Número de potenciales interacciones	-0.014	0.036	0.694
Número de pruebas	0.212	0.060	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.678	0.570	0.003
Estancia media GRD x nº medio medicamentos/día	-0.103	0.037	0.005
Estancia media GRD x nº de pruebas	-0.005	0.003	0.135
Estancia media de GRD x nº potenciales interacciones	0.002	0.002	0.350
Constante	2.300	4.868	0.636
Coeficiente de regresión 0.592			
Coeficiente de determinación 0.351			
Coeficiente de regresión ajustado 0.329			
Análisis de la varianza F=16.266			
Significación de la F=0.000			

A partir de este modelo inicial se fueron retirando variables, valorando la modificación del coeficiente de la variable independiente, en este caso el número de potenciales interacciones. Si el coeficiente a estimar no se modificaba en más de un 10%, la variable se retiraba finalmente. La aplicación del modelo final queda recogida en la tabla XIV.

Tabla XIV: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones

Variable	B	EE B	Significación de P
Sexo	-2.140	0.805	0.008
Alta por mejoría	-3.996	1.591	0.012
Estancia media según GRD	0.380	0.180	0.035
Número de interacciones	0.018	0.010	0.078
Número de pruebas	0.126	0.019	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.210	0.441	0.006
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.072	0.028	0.012
Constante	7.389	3.240	0.023
Coeficiente de regresión 0.584			
Coeficiente de determinación 0.342			
Coeficiente de regresión ajustado 0.330			
Análisis de la varianza F=29.421			
Significación de la F 0.000			

La variable de interés se resalta en negrita. Su coeficiente es de 0.018 y su nivel de significación es de 0.078, es decir superior a 0.05, y por tanto no significativo en los términos habituales. Sin embargo, conviene recordar que el error alfa generado por el modelo de regresión es bilateral, y que la hipótesis de que el número de interacciones se asocie a una reducción de la duración de la estancia es biológicamente poco plausible. Por ello, en este contexto, el error alfa obtenido indica que es improbable que la relación existente entre el número de interacciones y la duración de la estancia pueda ser explicada por la casualidad.

4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ESTANCIA RESPECTO A LA PRESENCIA DE POTENCIALES INTERACCIONES QUE PRODUCEN ALTERACIONES ANALÍTICAS.

En este caso el modelo inicial recoge las variables del anterior análisis, pero se sustituyen las variables en las que se consideraban las potenciales interacciones en general, por las potenciales interacciones que producen alteraciones a nivel analítico (tabla XV).

Tabla XV: Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones analíticas

Variable	B	EE B	Significación de P
60 a 69 años	-2.043	1.406	0.147
70 a 79 años	0.111	1.250	0.929
80 a 89 años	-0.579	1.282	0.651
Más de 90 años	-0.946	1.578	0.549
Sexo	-1.846	0.835	0.027
Alta por mejoría	-3.663	1.622	0.024
Estancia media según GRD	0.652	0.240	0.006
Número de potenciales interacciones con alteraciones analíticas	-0.084	0.068	0.218
Número de pruebas	0.206	0.036	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.536	0.581	0.000
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.091	-0.604	0.002
Estancia media GRD x nº de pruebas	-0.003	-0.257	0.073
Estancia media de GRD x nº potenciales interacciones con alteraciones analíticas	0.007	0.220	0.136
Constante	2.799	4.868	0.490
Coeficiente de regresión 0.591			
Coeficiente de determinación 0.349			
Coeficiente de regresión ajustado 0.327			
Análisis de la varianza F=16.116			
Significación de la F=0.000			

Al retirar escalonadamente las variables de manera que el coeficiente no se modificara más allá de un 10%, obtuvimos el siguiente modelo teórico (tabla XVI)

Tabla XVI: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones analíticas

Variable	B	EE B	Significación de P
Sexo	-2.066	0.807	0.010
Alta por mejoría	-3.886	1.597	0.015
Estancia media según GRD	0.388	0.180	0.032
Número de interacciones a nivel analítico	0.014	0.022	0.531
Número de pruebas	0.148	0.015	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.276	0.441	0.004
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.073	0.028	0.011
Constante	6.376	3.193	0.046
Coeficiente de regresión	0.581		
Coeficiente de determinación	0.337		
Coeficiente de regresión ajustado	0.325		
Análisis de la varianza	F=28.833		
Significación de la F	0.000		

La variable de interés resaltada en negrita no resulta significativa, lo cual nos indica la no existencia de relación entre las potenciales interacciones con alteraciones analíticas y la duración de la estancia.

4.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ESTANCIA RESPECTO A POTENCIALES INTERACCIONES QUE PRODUCEN ALTERACIONES BIOLÓGICAS

En este caso las variables de interés son las potenciales interacciones que producen alteraciones biológicas y, por tanto, en el modelo inicial al igual que en el anterior, se recogen variables comunes a todos ellos y sólo se sustituyen las variables que vamos a considerar principales en este análisis, es decir, la estancia media por paciente según el GRD multiplicado por el número de potenciales interacciones con alteraciones biológicas, y el número de potenciales interacciones con alteraciones biológicas. De esta manera obtuvimos el siguiente modelo teórico reflejado en la tabla XVII.



Tabla XVII: Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones biológicas.

Variable	B	EE B	Significación de P
60 a 69 años	-2.098	1.406	0.147
70 a 79 años	0.000	1.250	0.929
80 a 89 años	-0.762	1.282	0.651
Más de 90 años	-0.930	1.578	0.549
Sexo	-1.942	0.835	0.027
Alta por mejoría	-4.007	1.622	0.024
Estancia media según GRD	0.759	0.240	0.006
Número de potenciales interacciones con alteraciones biológicas	-0.012	0.068	0.218
Número de pruebas	0.208	0.036	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.659	0.581	0.000
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.102	-0.604	0.002
Estancia media GRD x nº de pruebas	-0.005	-0.257	0.073
Estancia media de GRD x nº potenciales interacciones con alteraciones biológicas	0.002	0.220	0.136
Constante	2.519	4.868	0.490
Coeficiente de regresión 0.592			
Coeficiente de determinación 0.351			
Coeficiente de regresión ajustado 0.329			
Análisis de varianza F=16.267			
Significación de la F=0.000			

Al retirar del modelo inicial variables sin repercusión en la variable dependiente, se obtuvo un modelo teórico con los siguientes parámetros (tabla XVIII).

Tabla XVIII: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen alteraciones biológicas

Variable	B	EE B	Significación de P
Sexo	-2.142	0.805	0.008
Alta por mejoría	-4.010	1.592	0.012
Estancia media según GRD	0.382	0.180	0.034
Número de interacciones con alteraciones biológicas	0.016	0.009	0.094
Número de pruebas	0.129	0.018	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.224	0.441	0.005
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.072	0.028	0.011
Constante	7.253	3.232	0.025
Coeficiente de regresión 0.584			
Coeficiente de determinación 0.341			
Coeficiente de regresión ajustado 0.329			
Análisis de la varianza F=29.353			
Significación de la F=0.000			

Al igual que ocurre con las potenciales interacciones en general, el nivel de significación no es inferior a 0.05, pero el argumento indicado al hablar del total de las interacciones puede también ser aplicado aquí, y por

ello la relación existente entre el número de potenciales interacciones biológicas y la duración de la estancia difícilmente puede ser atribuido a la casualidad.

4.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ESTANCIA RESPECTO A POTENCIALES INTERACCIONES QUE PRODUCEN FALSOS POSITIVOS

En este caso las variables de interés son el número de PFP, y la duración media según el GRD de cada paciente multiplicado por los falsos positivos, el resto de las variables se siguen manteniendo. De esta manera el modelo teórico resultante aparece reflejado en la tabla XIX.

Tabla XIX: Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFP.

Variable	B	EE B	Significación de P
60 a 69 años	-1.982	1.399	0.157
70 a 79 años	0.004	1.251	0.996
80 a 89 años	-0.757	1.278	0.553
Más de 90 años	-0.870	1.574	0.580
Sexo	-1.972	0.836	0.018
Alta por mejoría	-3.680	1.634	0.024
Estancia media según GRD	0.746	0.285	0.009
Número de potenciales falsos positivos	-0.025	0.081	0.752
Número de pruebas	0.204	0.052	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.657	0.532	0.002
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.101	0.034	0.004
Estancia media GRD x nº de pruebas	-0.005	0.003	0.120
Estancia media de GRD x nº posibles falsos positivos	0.004	0.005	0.348
Constante	2.348	4.573	0.607
Coeficiente de regresión 0.591			
Coeficiente de determinación 0.350			
Coeficiente de regresión ajustado 0.328			
Análisis de la varianza F=16.179			
Significación de la F=0.000			

Retirando del modelo las variables que no modificaban el coeficiente en más de un 10%, se obtuvo un nuevo modelo teórico (tabla XX).

Tabla XX: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFP

Variable	B	EE B	Significación de T
Sexo	-2.078	0.810	0.010
Alta por mejoría	-3.732	1.613	0.021
Estancia media según GRD	-0.030	0.083	0.713
Número de posibles falsos positivos	0.051	0.025	0.045
Número de pruebas	0.129	0.018	0.000
Número medio de medicamentos/día	0.154	0.111	0.164
Constante	12.979	2.252	0.000
Coeficiente de regresión 0.575			
Coeficiente de determinación 0.330			
Coeficiente de regresión ajustado 0.320			
Análisis de la varianza F=32.698			
Significación de la F=0.000			

En este caso vemos que la variable número de PFP presenta un valor estadísticamente significativo, lo cual nos relaciona de manera no casual el incremento de la duración de la estancia con dicha variable. Por otro lado se realizó un análisis multivariante en el que la variable principal del estudio eran los PFPND. El modelo teórico final se recoge en la tabla XXI.

Tabla XXI: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFPND.

Variable	B	E B	Significación de P
Sexo	-2.021	0.812	0.013
Alta por mejoría	-4.339	1.615	0.007
Estancia media según GRD	-0.022	0.083	0.784
Número de potenciales falsos positivos no desarrollados	0.019	0.016	0.237
Número de pruebas	0.140	0.018	0.000
Número medio de medicamentos/día	0.159	0.114	0.164
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	12.921	2.303	0.000
Constante	7.253	3.232	0.025
Coeficiente de regresión 0.571			
Coeficiente de determinación 0.326			
Coeficiente de regresión ajustado 0.316			
Análisis de la varianza F=32.054			
Significación de la F=0.000			

Como podemos observar se encontró que los PFPND presentaban una constante de regresión menor y eran estadísticamente no significativos.

4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ESTANCIA RESPECTO A POTENCIALES INTERACCIONES QUE PRODUCEN FALSOS NEGATIVOS.

Las variables principales de este modelo son el número de PFN, y la duración de la estancia según el GRD de cada paciente multiplicado por el número de falsos negativos. El modelo teórico inicial queda representado en la tabla XXII.

Tabla XXII: Modelo inicial multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFN.

Variable	B	EE B	Significación de P
60 a 69 años	-2.249	1.403	0.109
70 a 79 años	-0.134	1.254	0.914
80 a 89 años	-0.943	1.287	0.463
Más de 90 años	-0.997	1.573	0.526
Sexo	-2.008	0.833	0.016
Alta por mejoría	-3.952	1.614	0.014
Estancia media según GRD	0.601	0.260	0.021
Número de potenciales falsos negativos	0.006	0.059	0.916
Número de pruebas	0.172	0.047	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.412	0.500	0.005
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.086	0.032	0.008
Estancia media GRD x nº de pruebas	-0.003	0.002	0.276
Estancia media de GRD x nº posibles falsos negativos	0.002	0.004	0.515
Constante	2.348	4.381	0.259
Coeficiente de regresión 0.593			
Coeficiente de determinación 0.352			
Coeficiente de regresión ajustado 0.330			
Análisis de la varianza F=16.309			
Significación de la F=0.000			

Al retirar variables con las mismas premisas que en los anteriores modelos, se llega al modelo teórico final ilustrado en la tabla XIII.

Tabla XXIII: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFN.

Variable	B	EE B	Significación de P
Sexo	-2.138	0.802	0.008
Alta por mejoría	-3.842	1.588	0.016
Estancia media según GRD	0.379	0.179	0.035
Número de posibles falsos negativos	0.044	0.018	0.017
Número de pruebas	0.125	0.017	0.000
Número medio de medicamentos/día	0.151	0.443	0.009
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.069	0.028	0.016
Constante	7.441	3.213	0.021
Coeficiente de regresión 0.587			
Coeficiente de determinación 0.344			
Coeficiente de regresión ajustado 0.333			
Análisis de la varianza F=29.759			
Significación de la F=0.000			

Como podemos observar el número de posibles falsos negativos presenta un valor estadísticamente significativo, por lo que su relación con la duración de la estancia no puede atribuirse a la casualidad. Además tampoco parece deberse a confusión originada por las otras variables

incluidas en el modelo. Por otro lado también se realizó un análisis multivariante con las variables PFNND, y estancia media según GRD multiplicado por el número de no posibles falsos negativos. En la tabla XXIV se recoge el modelo final teórico de dichas variables.

Tabla XXIV: Modelo final multivariante de la estancia (variable dependiente) respecto a las potenciales interacciones que producen PFNND.

Variable	B	EE B	Significación de T
Sexo	-2.068	0.807	0.010
Alta por mejoría	-3.825	1.608	0.017
Estancia media según GRD	0.395	0.181	0.029
Número de potenciales falsos negativos no desarrollados	0.049	0.086	0.567
Número de pruebas	0.147	0.016	0.000
Número medio de medicamentos/día	1.313	0.440	0.003
Estancia media GRD x nº medio de medicamentos/día	-0.075	0.028	0.009
Constante	6.285	3.195	0.049
Coeficiente de regresión 0.579			
Coeficiente de determinación 0.345			
Coeficiente de regresión ajustado 0.324			
Análisis de la varianza F=28.614			
Significación de la F=0.000			

El número de PFNND tiene un valor que no es significativo, por lo que no parece existir relación entre esta variable y la duración de la estancia.

4.6 REVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON INTERFERENCIAS POTENCIALES.

Tras obtener un listado de los pacientes con potenciales interacciones, se revisó su informe de alta con el objetivo de obtener datos acerca de si algún diagnóstico que se hubiera realizado se podía considerar erróneo debido a una confusión en la interpretación de las pruebas de laboratorio. Así mismo fueron recogidos aquellos diagnósticos que se confirmaron de forma diferida, y que se correlacionan en principio con pruebas de laboratorio normales. Por otro lado, se recopilaron aquellas nuevas pruebas de laboratorio y modificaciones en la actitud terapéutica supuestamente debidas a las potenciales interacciones.

De los 383 pacientes que tuvieron alguna interacción, 33 (11.6%) no se pudieron valorar y en otros 36 (12.7%) se produjo alguna de las alteraciones que se pretendían analizar. Así, se realizaron 8 diagnósticos potencialmente erróneos, 7 con confirmación diferida; se modificó supuestamente la actitud terapéutica en 7 ocasiones, con 24 nuevas pruebas solicitadas.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los resultados presentados señalan que a los pacientes incluidos se les realizaron un gran número de pruebas analíticas (media: 57.4), y recibieron un alto número de medicamentos (media: 11.6), siendo muy frecuente la potencial alteración de los resultados de estas pruebas por interferencia con los medicamentos. Así, en términos globales, entre las 4.683 prescripciones realizadas y las 23.190 pruebas realizadas se produjeron un total de 19.741 potenciales IML. Este alto número de interferencias supuso que durante el periodo de administración del 41.9% de los medicamentos se realizase al menos una prueba analítica potencialmente interferida por ellos; que el 21.9% de las pruebas se realizasen mientras el paciente estaba recibiendo medicamentos que potencialmente podrían alterarlas, y que en el 94.8% de los pacientes se detectara al menos una interacción potencial.

Desde un punto de vista operativo hemos considerado IML potenciales aquellas que aparecen en dos textos clásicos sobre este problema (Young, 1990 y Salway, 1990). Estas fuentes son muy extensas, e incluyen un importante número de IML. Sin embargo, resulta obvio que pueden estar descritas otras interferencias que no hemos tenido en cuenta, e incluso pueden existir interferencias que no han sido descritas, y que por lo tanto no podríamos de ninguna manera considerar. En este sentido,

nuestros resultados descriptivos podrían infravalorar la incidencia de estos problemas. No obstante, dado el alto número de interferencias descritas en los textos que hemos empleado, la infraestimación no sería de gran magnitud. Por otro lado, hemos considerado potenciales IML aquellas que se producían durante el periodo de administración del medicamento. Sin embargo, algunos medicamentos, especialmente aquellos con una semivida prolongada, podrían también producir interferencias los días siguientes a su retirada, ya que el principio activo permanecería en el organismo.

En otro sentido, es conveniente recordar que una misma prueba puede estar afectada por varios medicamentos y que un mismo medicamento puede afectar a varias pruebas. En nuestro estudio, todas estas interacciones han sido consideradas y cuantificadas de forma individual. Estos sistemas de contabilizar pueden magnificar la frecuencia de las IML potenciales, y de hecho cuando estas interferencias duplicadas se cuentan de forma individual, su número se reduce de forma drástica disminuyendo hasta 10.163, cifra que, no obstante, continúa siendo muy llamativa.

La mayor parte de los estudios publicados sobre IML solamente tratan de algún tipo específico de interferencia, y no realizan una estimación global de sus características y prevalencia que permita contrastar nuestros resultados (Spino y col., 1978). El único trabajo similar del que disponemos

fue realizado en los años setenta (Friedman y col., 1978). No obstante, este estudio no se desarrolló en servicios de medicina interna y no realizó un seguimiento longitudinal de pacientes, sino que empleó un diseño transversal revisando lo que ocurre en un día determinado con los pacientes ingresados en distintas áreas hospitalarias. Por ello, su unidad de análisis no es el paciente sino el paciente/día. Por otro lado, estos autores utilizan el término *interacción potencial* para referirse a lo que nosotros hemos denominado *posible falso positivo*.

En conjunto analizan 13.233 pacientes/día, y aunque la presentación de los resultados es algo confusa, en total parecen encontrar 24.014 potenciales interferencias (posibles falsos positivos). Estas interferencias fueron especialmente frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (5.4 interferencias por paciente/día), siendo mas baja su incidencia en otras unidades de hospitalización (0.5-0.6 paciente/día). En nuestro estudio hemos detectado 5.954 posibles falsos positivos y en total hemos seguido 6.827 pacientes/día, lo que indica que hemos encontrado 0.87 posibles falsos positivos por paciente/día. Cifras llamativamente inferiores a las que presentan los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos en el estudio de Friedman y ligeramente superiores a las que se indican en los pacientes hospitalizados en salas generales, que serían más similares a los incluidos en nuestro estudio. No obstante, las pequeñas diferencias existentes con estos últimos pueden ser fácilmente explicables. Por un lado,

las interacciones descritas en 1978 eran menos numerosas que en la actualidad, por lo que nuestra definición operativa de interferencia habría sido mas amplia. Además, una proporción alta de los pacientes incluidos en su estudio provenían de áreas quirúrgicas (47.5%) y de cuidados mínimos (21.1%), a los que se les hacen menos pruebas y reciben menos medicamentos, siendo por ello menos frecuente la aparición de interferencias

Desde un punto de vista cualitativo, la pareja medicamento-prueba de laboratorio que más potenciales interacciones produjo fue la de la furosemida con los iones Na y K. Al considerar la asociación de manera individualizada, la interferencia más frecuente es la de la ranitidina y la bilirrubina total. Estos hallazgos corroboran lo obtenido en el estudio de Friedman comentado previamente, en el cual se observó la furosemida como el fármaco más habitualmente implicado en las interacciones.

En nuestro estudio hemos considerado dos tipos claramente distintos de interferencias: las analíticas y las biológicas. Muchas de las interferencias biológicas son, en cierta medida, reacciones adversas que pueden o no producir repercusiones clínicas. Con frecuencia las pruebas que presentan este tipo de interferencias se realizan repetidamente para detectar la reacción adversa en sus fases iniciales, cuando todavía no ha originado síntomas clínicos, con el fin de evitar su desarrollo. Un ejemplo de este tipo

de interferencia sería la existente entre la furosemida y los niveles séricos de potasio. Es evidente que con mucha frecuencia la determinación de potasio sérico se solicita para evitar hipokaliemias clínicas, y que esta práctica hace que se sobredimensionen unas interferencias que son “buscadas” y conocidas por el médico encargado del paciente. De hecho, como se ha comentado previamente, las dos IML que más frecuentemente encontramos corresponden a esta situación (furosemida/sodio, furosemida/potasio). No obstante, en algunos estudios se indica que esos cambios subclínicos pueden también resultar contraproducentes. Así, Spino y col. (1978) realizaron un estudio sobre las reacciones adversas de la furosemida, encontrando que el 57.4% de los que la recibían presentaban alteraciones analíticas, mientras que sólo originó efectos indeseables clínicamente manifiestos en el 6.4%. Sin embargo, tanto los enfermos con reacciones adversas clínicas como aquellos que únicamente sufrieron alteraciones analíticas, tuvieron una estancia mas prolongada.

Las interferencias analíticas son sustancialmente diferentes de las biológicas, ya que en ninguna medida representan la situación patológica del enfermo. En este sentido, únicamente cabe esperar errores de su existencia, ya que su desconocimiento puede originar una falsa interpretación sobre el estado del paciente, pudiendo llevar a decisiones diagnósticas y terapéuticas incorrectas.

Además de ser muy frecuentes, el efecto clínico y económico de las IML no parece desdeñable. Como ya hemos visto, en términos globales, sobre las 19.741 IML potenciales detectadas, el 30.2% podrían haber originado falsos positivos y el 49.6% falsos negativos. Esto supone que el 82.9% de las IML en que el resultado estaba alterado, la alteración podría ser debida a la interferencia y que el 67.2% de las IML potenciales en las que el resultado de la prueba era normal, la no alteración podría deberse a la IML. En términos de pruebas analíticas, este alto número de posibles falsos positivos y negativos hace que el 34.4% de las pruebas con resultado alterado pueda deberse a interferencias y que el 26.2% de las pruebas con resultado normal pudiera deberse a la interferencia. En términos de pacientes, los posibles falsos positivos y negativos detectados hacen que en el 81.2% de los enfermos se encontrase al menos un posible falso positivo, mientras que en el 87.1% se encontrase al menos un posible falso negativo. Es evidente que este alto número de potenciales errores pueden originar consecuencias negativas para el paciente.

La cuantificación de los efectos clínicos y económicos de las IML puede contemplarse desde perspectivas diferentes. Por un lado, mediante una revisión exhaustiva de las historias clínicas podemos intentar determinar de forma individualizada los diagnósticos y tratamientos erróneos originados por una mala evaluación de la situación clínica del enfermo. Por otro, podemos intentar determinar de forma global y en un sentido

epidemiológico/estadístico la relación entre las IML y la duración de la estancia de los enfermos, entendiendo que esta variable es una medida indirecta del consumo de recursos y de la evolución clínica del enfermo.

El primer método es subjetivo y está sujeto a grandes problemas de interpretación, y aunque podría resultar muy útil no lo hemos desarrollado en su totalidad. No obstante, en una aproximación inicial a través de los informes de alta de los pacientes, se observó que en 8 casos se podría haber realizado un diagnóstico incorrecto y en 7 no se realizaron, en un principio, diagnósticos que posteriormente se confirmaron. Hubo cambios terapéuticos relacionados con esas potenciales interacciones en 7 casos, y se solicitaron 24 pruebas diagnósticas nuevas. Todas estas cifras no reflejan mínimamente la magnitud del problema, ya que sólo se tuvo en cuenta el informe de alta, el cual refleja de manera resumida la historia del paciente.

Otra manera de intentar evaluar la repercusión clínica y económica del problema es realizar modelos de regresión, en los cuales se puede ver el efecto que tienen las potenciales IML en la duración de la estancia, ajustando por otras variables que tienen una clara y evidente relación con ella. En nuestros modelos, junto con las variables que indicaban los distintos tipos de IML, hemos incluido numerosas variables elementales que se relacionan y/o tienen capacidad predictiva sobre la duración de la estancia, como edad, sexo, motivo de alta, número medio de medicamentos, número

de pruebas realizadas, estancia media de los pacientes según el GRD en el que fueron agrupados. Junto a estas variables elementales hemos incluido otros términos de interacción (en sentido epidemiológico), como la estancia media del GRD del paciente por el número de medicamentos y estancia media del GRD del paciente por el número de pruebas.

En conjunto los modelos desarrollados parecen coherentes desde una perspectiva biológica, ya que tanto el sexo, como ser dado de alta por mejoría, el número medio de medicamentos, el número de pruebas realizadas y la estancia media del GRD en que se agrupa el paciente se relacionan de forma estadísticamente significativa con la duración de la estancia. Además, el error alfa de los modelos es muy bajo y su coeficiente de determinación razonablemente alto (0.3-0.4), lo que indica que las estimaciones obtenidas sobre el efecto de las distintas maneras de medir las IML en la duración de la estancia son apropiadas.

De forma global el número IML parece relacionarse con la duración de la estancia. Así, el número total presenta un coeficiente de 0.018 ($p=0.078$), el número de IML analíticas tiene un coeficiente de 0.014 ($p=0.531$), mientras que el del número de IML biológicas es de 0.016 ($p=0.094$). Como ya hemos señalado, el nivel de significación de dos de estos coeficientes no es inferior a 0.05, pero sí son inferiores a 0.10, y teniendo en cuenta que la hipótesis planteada era claramente unilateral (un mayor número de

interacciones alarga la duración de la estancia), ya que la hipótesis contraria no es plausible biológicamente (un mayor número de interacciones acorta la duración de la estancia), parece razonable considerar que tanto el número de IML biológicas como el número total de IML se relacionan de manera significativa con la duración de la estancia. Dado que el modelo se ajustó por aquellas otras variables que podrían originar confusión, pensamos que es altamente plausible que esta relación sea causal.

En los modelos que evalúan el impacto de los posibles falsos positivos y negativos sobre la duración de la estancia, hemos encontrado que tanto el primero (coeficiente=0.051, $p=0.045$), como el segundo (coeficiente=0.044, $p=0.017$) se relacionan de manera significativa con la duración de la estancia. En este modelo también se incluyeron aquellas variables que pueden originar confusión, por lo que esta relación con mucha probabilidad tendrá también un carácter causal.

Es importante señalar que los coeficientes de los posibles falsos positivos y negativos son más altos que los asociados a las IML en general, así como que su error alfa es llamativamente menor. Estos hechos son bastante coherentes, y en cierta medida refuerzan la existencia de un mecanismo causal, ya que indicaría que dentro de las IML hay muchas que no tienen ningún tipo de repercusión clínica, lo que disminuiría la magnitud y la significación del coeficiente al “diluir” el efecto de aquellas IML que

originan repercusión. Esta situación de “dilucción” sería menos importante en los posibles falsos negativos y positivos, ya que un gran número de IML sin repercusión clínica habrían sido eliminadas.

Podría argumentarse que los pacientes con posibles falsos positivos tienen pruebas de laboratorio alteradas, y por ello podrían estar en peor situación clínica que otros, sufriendo unas estancias más prolongadas. Sin embargo, un razonamiento similar no puede ser aplicado a los posibles falsos negativos, que también se relacionan con una mayor duración de la estancia hospitalaria. Por otro lado, parece improbable que esta relación se deba a que las variables de ajuste (sexo, tipo de alta, GRD, etc) no sean capaces de aislar en su totalidad el efecto de posibles falsos positivos y negativos, es decir, que permanezca un cierto grado de confusión residual. Si esto fuese así, debería existir una relación similar con los posibles falsos positivos no desarrollados y con los posibles falsos negativos no desarrollados. Sin embargo esta relación no existe, ya que las variables número de posibles falsos positivos no desarrollados y de posibles falsos negativos no desarrollados no son significativas en sus respectivos modelos.

En resumen, a partir de nuestros resultados podemos pensar que las interferencias entre medicamentos y pruebas de laboratorio prolongaron la duración de la estancia en los pacientes incluidos en nuestro estudio, lo que posiblemente esté mediado por errores diagnósticos y/o terapéuticos de

mayor o menor trascendencia. La muestra seleccionada para nuestro estudio estaba constituida por pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, que presentaban edades comprendidas entre los 18-101 años, con una edad media de 72.8 (DE=15.6) y un predominio de mujeres frente a hombres. Estas características son representativas de la población que normalmente es atendida en estos servicios en nuestro centro, lo que indica que el proceso de selección funcionó correctamente y que nuestros resultados, en conjunto, son razonablemente extrapolables a la población de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna de nuestro centro y posiblemente en otros similares.

Sí asumimos el papel causal en el alargamiento de la estancia de los posibles falsos negativos y positivos, teniendo en cuenta sus coeficientes 0.044 y 0.051, así como su número total (8.442 posibles falsos negativos y 5.954 posibles falsos positivos), esto significaría que 371 y 303 días de estancia son atribuibles respectivamente a los posibles falsos negativos y positivos. En total los enfermos incluidos en nuestro estudio han originado 6.827 días de estancia, lo que indicaría que el 9.8% de los días serían atribuibles a estos problemas. De este modo el control y/o reducción del número de interferencias podría, posiblemente, mejorar el cuidado clínico de los enfermos y reducir el gasto. En este sentido, la elaboración de estrategias tendentes a su reducción podría presentar una relación coste/beneficio favorable.

Una de las tácticas empleadas, en ocasiones, es la creación de bases de datos que contienen el efecto de los fármacos sobre las pruebas de laboratorio y su integración dentro de los sistemas computerizados de información clínica, los cuales emiten alertas cuando un paciente está recibiendo medicamentos que afectan a las pruebas analíticas que se le realizan, siendo finalmente comunicadas a los médicos encargados del enfermo. Son varios los autores que han planificado una serie de sistemas con este objetivo (Forsström y col., 1996, Grönroos y col. 1995), y en general, señalan que supone una mejora en la atención de los pacientes. Incluso en el estudio de Friedman y col., que anteriormente hemos comentado, la percepción de este tipo de estrategias por los médicos asistenciales era buena, ya que a su juicio el 30% de las alertas que se enviaban eran consideradas útiles y en el 4% originaban cambios en el manejo clínico del enfermo. De hecho el 80% de los entrevistados pensaban que el sistema debería de extenderse.

Nuestros resultados resaltan la importancia de las interacciones entre los medicamentos y las pruebas de laboratorio, pero también subrayan la dificultad para su control y/o evitación, y posiblemente impidan mantener el optimismo al respecto que muestran algunos autores (Friedman y col., 1978, Grönroos y col., 1995, Forsstrom y col., 1996). Así, si recordamos que el número medio de interacciones por paciente fue de 48.8, lo que supone más

de 3 al día, y que centrándonos en los posibles falsos positivos y negativos generáramos más de 2 alarmas por paciente/día, entenderemos que utilizados de forma no selectiva este tipo de sistemas difícilmente serán de utilidad para los médicos encargados de los enfermos, ya que podrían sufrir una saturación de información. En este sentido, antes de evaluar de forma global el potencial efecto de este tipo de intervenciones sería necesario elaborar y realizar estudios que permitieran precisar el tipo de IML que mayor repercusión tienen sobre la evolución de los enfermos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las potenciales interacciones medicamentos-pruebas de laboratorio son extremadamente frecuentes.
2. Las interacciones cuyo mecanismo de producción tiene una base biológica, y específicamente los que producen aumento del analito, son las más habituales.
3. Las potenciales interacciones originan un alto número de errores potenciales en los resultados de las pruebas analíticas.
4. El número de interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio se relaciona, probablemente por un mecanismo causal, con la duración de la estancia.
5. El número de falsos positivos y negativos, probablemente por un mecanismo causal, se relaciona con la duración de la estancia.
6. El control y/o reducción del número de interferencias podría reducir la duración de la estancia.

7. El desarrollo de un sistema para el control y reducción de las interferencias debe incluir únicamente las de mayor importancia, para evitar saturar de información al médico responsable del paciente.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Armstrong W.A., Driever C.W., Hays R.L. Analysis of drug-drug interactions in a geriatric population. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 385-387.

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: 433-437.

Arnau J.M., Laporte J.R. Promoción de uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. Arnau J.M, Laporte J.R. En *Principios de epidemiología del medicamento* (2ª ed). Laporte J.R, Tognoni (ed). Masson-Salvat, 1993 (pg 49-63).

Auzepy P.H., Durocher A., Gay R., Durocher A., Gay R., Haegy J.M., y cols. Accidents recrutement des unités de réanimation. *Nov Press Med* 1979; 8: 1315-1318.

Ballin J.C. The ADR numbers game. *JAMA* 1974; 229 (8): 1097-1098.

Barker K.N., Allan E., Research on drug-use-system errors. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 400-403.

Bates D.W., Spell N., Cullen D.J., Burdick E., Laird N., Petersen L. The costs of adverse drug events in hospitalized patients JAMA 1997; 277: 307-311.

BCDSP (Boston Collaborative Drug Surveillance Program). Adverse drug interactions. J Amer Med Assoc 1972; 220: 1238-1239.

Beers M., Storrie M., Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. Ann intern Med 1990; 112: 61-64.

Belongia E.A., Schwartz B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. Br Med J 1998; 17: 668-671.

Bergman U., Wiholm B.E. Drug-related problems causing admissions to a medical clinic. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 193-200.

Bisbe J. Modelos de costes y bases de datos: Opciones para el cálculo del consumo de recursos por GRD. En Los Grupos Relacionados con el diagnóstico, Casa M, Masson, Barcelona 1991.

Bonal J. Estudios de utilización de medicamentos en España en los últimos años. En: Font M. Y Costa J., editores. I reunión DURG España. Barcelona: Glosa S:A.; 1992: 17-18.

Borda I.T., Sloane D., Jick H. Assesement of adverse reactions with a drug surveillance program. JAMA 1968; 205: 645-647.

Bosch M., Arnau J.M., Laporte J.R. Utilidad de protocolos, formularios y guías terapéuticas para promover la prescripción racional de medicamentos. Inf Ter Sist Nac Salud 1996;.20:.41-47.

Bowman L., Carlstedt B.C., Black C.D. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients Can J Hosp Pharm 1994; 47: 209-216.

Caranasos G.J., May F.E., Stewart R.B., Cluff L.E. Drug-associated deaths of medical inpatients. Arch Intern Med 1976; 136: 872-875.

Caraway W.T. Chemical and diagnostic specificity of laboratory tests. Am J Clin Phatol 1962; 37:.445-464.

Castán S., García F.J., Martínez J., Sierra M.J., Solano V.M., Peral A. Un estudio de minimización de costes en la prescripción de antiinfecciosos en dos áreas de atención primaria. Rev Esp Salud Publica 1998; 72: 33-42.

Cook D.J., Greenglod N.L., Ellrodt A.G., Weingarten S.R. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Inter Med* 1997; 127: 210-216.

Cooke D.I., Van der Merwe W., Pudufin D.J. Hospital admissions for adverse drug reactions to drug and deliberate self-poisoning. *S Afr Med J* 1985; 67: 770-772.

Cooper J.W. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 194-197.

Courtman B.J., Stallings S.B. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48: 161-166.

Crespo C.A., Guerrero E., Sanmartín P., Castro B., Vila J.L. Interacciones entre medicamentos: detección precoz mediante un sistema computerizado. *Farm Hosp* 1992; 16 (S1): 38-44.

Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W., Burdick E., Edmondson A., Leape L.L. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25: 1289-1297.

Dale J.C.. Preatalytic variables in laboratory testing. *Laboratory Medicine* 1998; 29 (9): 540-545.

Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin* 1997; 108: 621-628.

Dambro M.R., Kallgren M.A. Drug interactions in a clinic using COSTAR. *Comput Biol Med* 1988; 18: 31-38.

Danielson D.A., Porter J.B., Dinan B.J., O'Connor P.C., Lawson D.H., Kellaway G.S.M., y cols. Drug monitoring of surgical patients. *JAMA* 1982; 248: 1482-1485.

Dartnell J.G.A., Anderson R.P., Chohan V., Galbraith K.J., Lyon M.E.H., Nestor P.J., y cols. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *MJA* 1996; 164: 659-662.

Davidson K.W., Arlo K., Price R. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening . *J Fam Prac* 1987; 25: 371-375.

De Abajo F.J., Frías J., Lopo C.R., Garijo B., Castro M.A.S. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin* 1989; 92: 530-535.

Dean B.S., Allan E.L., Barber N.D., Barker K.N., *Comparison of medication errors in an American and British Hospital.* *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2543-2549.

Deglin J.M., Nandell H.N. Interacciones farmacológicas: un hecho problemático, pero no angustioso. *Farmacoterapia* 1985; 2: 197-201.

Deutsch S.C., Denton M., Borenstein J. Clinical practice guidelines: A tool to help provide quality care. *Geriatrics* 1998; 53: 57-74.

Diez J.L., Muñoz J.L., Castro S. Patología iatrogénica en un servicio de medicina clínica II. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin* 1986; 87: 131-134.

Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider H.T., Hahn E.G., y col. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation. *Drug Safety* 2000; 22 (2): 161-168.

Duran J.A., Figuerola J. Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo. *Med Clin* 1988; 90: 338-343.

Durrence C.W., DiPiro J.P., May J.R., Nesbit R.R., Sisley J.F., Cooper J.W. Potential drug interactions in surgical patients. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 1553-1556.

Einarson T.R. Drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-840.

Ellrodt G., Cook D.J., Lee J., Cho M., Hunt D., Weingarten S. Evidence-Based Disease Management. *JAMA* 1997; 278: 1687-1682.

Falk R. Adverse reactions to medication on a coronary care unit. *Postgrad Med J* 1979; 59: 870-873.

Ferner R.E. Is there a cure for drug errors? *Br Med J* 1995; 311: 463-464.

Fernández J.T. Efecto de las interacciones farmacológicas y las reacciones adversas a medicamentos sobre la estancia hospitalaria. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Madrid, 1996.

Ford D.R., Rivers N.P., Wood G.C. A computerized detection system for potentially significant. *J Am Pharm Assoc* 1977; 17 (6): 354-357.

Formento J.A., Prieto I., Celemin I., Álvarez F., Crespo A., Arenas A. Atención Primaria 1995; 16: 281-284.

Fraser G.L., Stogsdill P., Dickens J.D., Wennberg D.E., Smith R.P., Prato B.S. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch. Intern Med* 1997; 157: 1689-1694.

García F. Uso racional de los medicamentos. *Med Clin* 1990; 94 (16): 628-632.

Gardner P., Watson L.J. Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 802-807.

Garijo B., De Abajo F.J., Castro M.A.S., Lopo C.R., Carcas A., Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 7-12.

Gholami K., Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 236-240.

Ghose K. Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J Roy Soc Med* 1980; 73: 853-856.

Gil V.F., Payá M.A., Asensio M.A., Torres M.T., Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin* 1999; 112: 731-733.

Gol-Freixa J.M., Llano J.E. El fenómeno de la <<medicina basada en la evidencia>>. *Med Clin* 1999; 112 (Supl 1): 3-8.

Gómez B., Trilla A., Vernet E., Corominas N., Codina C., Ribas J., y cols. ¿Conocen los médicos el coste de los tratamientos y pruebas que solicitan?. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 523-528.

González J., Ripoll M.A., Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin* 1998; 111: 182-186.

Goodwin S. Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arch Int Med* 1987; 147: 35-5.

Gosney M., Tallis R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. *Lancet* 1984; 1: 564-567.

Gouet D., Gonon N., Roblot P., Marechud I., Sudre Y. Pathologie iatrogène médicamenteuse á l'admission dans un service de médecine interne. Résultats d'une étude prospective sur six mois. *Ann Med Interne* 1986; 137: 149-150.

Graves T., Hanlon J.T., Schmader K.E., Landsman P.B., Samsa G.P., Pieper C.F., y cols. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2205-2210.

Gray T.K., Adams L.L., Fallon H.J. Short-term surveillance of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1973; 13: 61-67.

Greenlaw C.W., Zellers D.D. Computerized drug-drug interaction screening system. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 567-570.

Grönroos P., Irijala K., Heiskanen J., Tornainen K., Forsström J.J. Using computerized individual data to detect drug effects on clinical laboratory tests. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55 Suppl. 222: 31-36.

Guerra P. Desarrollo preclínico de los nuevos medicamentos (I) Estudios de seguridad preclínica. *Farmacoterapia* 1988; XV: 146-156.

Haaijer-Ruskamp F.M. Drug utilization studies in the Netherlands. En: Bakker A., Hekster Y.A., Leufkens H.G., editores. Drug consumption in the Netherlands. Amsterdam: Amsterdam Medical press, 1991: 14-23.

Haines A., Donald A. Making better use of research finding. Br Med J 1998; 317: 72-75.

Haines A., Haynes A. Barriers and bridges to evidence bases clinical practice. Br Med J 1998; 317: 273-276.

Hallas J., Gram L.F., Grodum E., Brosen K., Haghfelt T., Damsbo N. Drug-related admissions to medical wards: a population based survey. Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 61-68.

Hallas J., Harvald B., Gram L.F., Grodum E., Brosen K., y cols. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med 1990a; 228: 83-90.

Haumschild M.J., Ward E.S., Bishop J.M., Haumschild M.S. Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions. Am J Hosp Pharm 1987; 44: 345-348.

Hoddinott B.C., Gowdey C.W., Coulter W.K., Parker J.M. Drug reactions and errors in administration on a medical ward. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1001-1006.

Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drug. *Brit Med J* 1969; 1: 536-539.

Hurwitz N., Wade O.L. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Brit Med J* 1969; 1: 531-536.

Hutcheon A.W., Lawson D.H., Jick H. Hospital admission due to adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1978; 3: 219-224.

IGICE (Italian Group on Intensive Care Evaluation). Epidemiology of adverse drug reactions in intensive care units. A multicentre prospective survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 507-512.

Ives T.J., Bentz E.J., Gwyther R.E. Drug-related admissions to a family medicine inpatient service. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1117-1120.

James D., Haller E., Rosselet G., Brooke E.M., Schelling J.L. Fréquence des prescriptions de médicaments et de leurs effets indésirables dans un département de médecine. *Schweiz Med WschHr* 1978; 108: 1270-1277.

JCAHO. First Do No Harm. A Practical Guide to Medication Safety and JCHO Compliance. Opus Communications, Massachusetts, 1999.

Jick H. Drug remarkably nontoxic. *N Engl J Med* 1974; 291: 824-828.

Jinks M.J., Hansten P.D., Hirsman J.L. Drug interaction exposures in an ambulatory medicaid population. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 923-927.

Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. *Arch. Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.

Karch F.E., Lassagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.

Khoja T.A., Al-Shammari S.A.I., Farag M.K., Al-Mazrou Y. Quality of Prescribing at Primary Care Centers in Saudi Arabia. *J Pharm Technol* 1996; 12: 284-288.

Klein U., Klein M., Sturm H., Rothenbühler M., Huber R., Stucki P., y cols. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 13: 187-195.

Kwan T.C., Nahba W.W., Wildeman R.A. Drug interactions: a prospective study of its epidemiology, clinical significance and influence upon hospitalization. *Can J Hosp Pharm* 1979; 32: 12-16.

Lakshmanan M.C., Hershey C.O., Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Inter Med* 1986; 146: 1931-1934.

Larmour I., Dolphin R.G., Baxter H., Morrison S., Hooke D.H., McGrath B.P. A prospective study of hospital admissions due to drug reactions. *Aust J Hosp Pharm* 1991; 21: 90-95.

Lau J., Ionnidis J.P.A., Schmid C.H. Summing up evidence. *Lancet* 1998; 351: 123-127.

Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.

Leape T.S., Briceland L.L., Delcoure K., Parmalee J.C., Masta-Gornic V., Pohl H. Medication Prescribing Errors in a Teaching Hospital. *JAMA* 1990; 263: 2329-2334.

Levy M., Lipshitz M., Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979; 277: 49-56.

MacDonald M.G., Mackay B.R. Adverse drug reactions; experience of Mary Fletcher Hospital During 1962. JAMA 1964; 190: 1071-1074.

MacDonald T.M., Collins D., McGilchrist M.M., Stevens J., McKendrick A.D., Devitt D.G., Davey P.G. The utilisation of economic evaluation of antibiotics prescribed in primary care. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 191-204.

MacDonald T.M. The economic evaluation of antibiotic therapy: relevance to urinary tract J Antimicrob Chemother 1994; 33 (suppl A) 137-145.

Mach E.P., Venulet J. Counting the cost of adverse drug reactions. En: Adverse Drug Reaction Bulletin. Ed Davies D.M., Thompson J.W. N° 54, 1975.

MacKay M. Drug induced disease as a cause of admission to a country hospital. N Z Med J 1987; 100: 592-594.

Mainous A.G., Hueston W.J., Love M.M. Antibiotics for Cold in Children. Who Are the High Prescribers?. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 349-352.

Marshall W.J. Biochemical tests in clinical medicine. En: Goodfellow D., Moehrle C., editores. *Illustrated textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1988: 1-9.

Martín I., Feal B., Piñero Iglesias M.J., Cuña B. Detección de interacciones medicamento-medicamento en un sistema de dispensación dosis-día. *Farm Hosp* 1992; 3: 198-202.

Martínez B., González de Suso M.J., Mota C., Pecete N., Espigares S., Villar L., y cols. Estudio de las reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes encamados en un hospital universitario. *Rev Clin Esp* 1986; 179: 73-79.

McInnes G.T., Brodie M.J. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1988; 36: 83-110.

Meyboom R.H.B., Egberts A.C.G., Gribnau F.W.J., Hekster Y.A. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety* 1999; 21: 429-447.

Miller R.R. Comprehensive prospective drug surveillance. A report from the BCDS. *Pharmaceutisch Weekblad* 1974; 109: 461-481.

Miller R.R. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: a report from the BCDSP. *Amer J Hosp Pharm* 1973; 30: 584-592.

Miller R.R. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Arch Intern Med* 1974b; 134: 219-224.

Mitchell G.W., Stanaszek W.F., Nichols N.B. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 653-657.

Morrell J., Podione M., Cohen S. Receptivity of physicians in a teaching hospital to a computerized drug interaction monitoring and reporting system. *Med Care* 1977; 15 (1): 68-78.

Muñoz M.J., Ayani I., Rodriguez-Sasiain J.M., Gutierrez G., Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin* 1998; 111: 92-98.

Nebot M., Llauger M.A. Autocuidado de los trastornos comunes de la salud: resultados de una encuesta telefónica en la población general. *Med Clin* 1992; 99: 420-424.

Ogilvie R.I., Ruedey J. Adverse drug reactions during hospitalization. *Can Med Assoc J* 1967; 97: 1450-1457.

Ostermann G., Labram C., Auloge J.P., Tozzini J.P., Guiolet M., Germain M.L., y cols. Bilan de 50 mois de pharmacovigilance intensive dans service de médecine interne à orientation cardiologique. *Thérapie* 1983; 38: 453-460.

Otero M.J., Bajo A., Maderuelo J.A., Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 796-805.

Paulet N., Bury P.C., Needleman M., Raymond K. Drug interactions: a study and evaluation of their incidence in Victoria. *Med J Aust* 1982; 1: 80-81.

Prince B.S., Goetz C.M., Rihn T.L., Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-1700.

Puckett W.H., Visconti J.A. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community Hospital. *Am J Hosp Pharm* 1971; 28: 247-253.

Raschetti R., Morgutti M., Menniti-Ippolito F., Belisari A., Rossignoli A., Longhini P., La Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963.

Reidemberg M.M. (Drug reactions subcommittee of the greater Philadelphia committee for medical-pharmaceutical sciences): Registry of adverse drug reactions. *JAMA* 1968; 203: 31-34.

Revicki D.A., Frank L. Pharmacoeconomic Evaluation in the Real World. *Effectiveness Versus Efficacy Studies. Pharmacoeconomics* 1999; 15: 423-434.

Rosemberg J.M. Collection of adverse reactions to drug: an investigational survey. *Drug Intell Clin Pharm* 1968; 2: 229-233.

Roughead E.E., Gilbert A.L., Primrose J.G., Sansom L.N. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *MJA* 1998; 168: 405-408.

Rupp M.T., DeYoung M., Schondelmeyer S.W. Prescribing Problems and Pharmacist Interventions in Community Practice. *Med Care* 1992; 30: 926-940.

Rustin M., Pascaud 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: 173-179.

Sacristán J.A., Soto J. Drug Utilisation Studies as Tools in Health
Economics. PharmacoEconomics 1994; 5: 299-312.

Salway J.G. (Ed). Drug-Test Interactions Handbook. Chapman and Hall,
Cambridge 1990.

Sánchez A., Tarín M.J., Acosta P. Evolución y análisis de la utilización de
albumina durante 3 años en los hospitales públicos de Andalucía. Atención
Farmacéutica 1999; 1: 438-448.

Saturno P.J., Gascón J.J., Fonseca Y. ¿Es adecuada la atención médica en
los casos de resfriado común? Resultado de una evaluación de ocho centros
de salud. Med Clin 1995; 104: 521-525.

Schimmel E.M. The hazards of hospitalization. Ann Intern Med 1964; 60(1):
100-110.

Schmader K.E., Hanlon J.T., Landsman P.B., Samsa G.P., Lewis I.K., Weinberg M. Inappropriate prescribing and health outcomes in elderly veteran outpatients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 529-533.

Schneider J.K., Mion C.L., Frengley J.D. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 90-96.

Sclafer J., Slamet L.S., Visscher G. Appropriateness of self-medication: method development and testing in urban Indonesia. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 261-272.

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 general medical service. *Bull Johns Hopk Hosp* 1966; 119: 299-315.

Shinn A.F., Shrewsbury R.P., Anderson J.W. Development of a computerized drug interaction database (MEDICOM) for use in a patient specific environment. *Drug Inf J* 1983; 17: 205-210.

Sidel V.W., Koch-Wesser J., Barnett O.G., Eaton A. Drug utilization and adverse reactions in a general hospital. *Hospitals* 1967; 41: 80-88.

Siles M., García F.J., Abad J.M., Bazo E., Camarena Y., Muñoz F.
Impacto potencial de medidas de minimización de costes en la
prestación farmacéutica en atención primaria de Aragón. *Aten
Primaria* 1999; 23: 352-358.

Sloan F.A., Van Wert S.S. Cost and compensation of injuries of malpractice.
Law and Contemporary Problems 1991; 54: 131-168.

Smallwood R.A., Lapsley H.M. Clinical practice guidelines: to what end? *MJA*
1997; 166: 592-595.

Smidt N.A., McQueen E.G. Adverse reactions to drugs: a comprehensive
hospital inpatient survey. *N Z Med J* 1972; 76: 397-401.

Smith J.W., Seidl L.G., Cluff L.E. Studies on the epidemiology of adverse
drug reactions: V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med*
1966; 65: 629-640.

Solberg H.E. Establishment and use of reference values. En: Tietz N.W. ,
editor. *Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company;
1986: 356-386.

Soto J., Fernández P. Evaluación económica de medicamentos: aplicaciones prácticas para los distintos agentes decisores. *Med Clin* 1998; 110: 699-702.

Soto J. Medicina basada en la eficiencia: una inevitable realidad para el siglo XXI. *Med Clin* 1999; 113: 655-657.

Spino M., Sellar E.M., Kaplan H.L. Effect of adverse drug reactions on the length of hospitalization. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 1060-1064.

Steel K., Gertman P., Crescenzi C., Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at university hospital. *N Engl J Med* 1981; 304 (11): 638-642.

Talley R.B., Laventurier M.F. Drug utilization and peer review in San Joaquin. Read before the American Association of Foundations for the Medical Care, Sea Island, Ga, Aug 28, 1972.

Tognoni G., Laporte J.R. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte J.R., Tognoni G., editores. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat, 1983: 1-24.

Triquell R., Eguileor B., Mas R., De la Concepción M., Alemany P., Lizándara A., y cols. Interacciones medicamento-medicamento. *Farm Clin* 1991; 5: 457-461.

Trunet P., LeGall J.R., Lhoste F., Regnier B., Saillard Y., y cols. The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. *J Am Med Assoc* 1980; 244: 2617-2620.

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: 435-441.

Vargas E., de Miguel V., Portolés A., Avendaño C., Ambit M.I., Torralba A., Moreno A. Use of albumin in two Spanish university hospitals *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 465-470.

Vargas E., Navarro M.I., Laredo L., Garcia-Arenillas M., Garcia-Mateos M., Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (5): 282-289.

Vargas E., Simon J., Martin J.C. Puerro M., Gonzalez-Callejo M.A., Jaime M., et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. *Clin Drug Invest* 1998; 15 (4): 353-360.

Vergeles-Blanca J.M., Arroyo J., Horneño R., Elías F., Cordero J.A., Buitrago F. Calidad y características de la prescripción de antibióticos en un servicio hospitalario de urgencias. Rev Esp Salud Pública 1998; 72: 111-118.

Viñueles A., Napal V., Iruin A., Alfaro J., Martínez de Lecea M., Matutes P., y cols. Monitorización intensiva de reacciones adversas medicamentosas en el medio hospitalario: estudio previo. Farm Clin 1987; 4: 693-710.

Wang R.I.H., Terry L.C. Adverse drug reactions in a veterans administration hospital. J Clin pharmacol 1971; 11: 14-18.

Williamson J., Chopin J.M. Adverse reactions to prescribed drug in the elderly: a multicentre investigation. Age Ageing 1980; 9: 73-80.

Young D.S. (Ed). Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test (Third Edition). AACC PRES, Washington 1990.

Young D.S. Effects of drugs on clinical laboratory tests. Ann Clin Biochem 1997; 34: 579-581.

Zilleruelo I., Espinoza E., Ruiz I. Influence of the assesement of severity on the frecueny of adverse drug reactions (ADRs). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 328-333.

