

## ORIGINAL

Recibido: 23 de mayo de 2017  
Aceptado: 13 de noviembre de 2017  
Publicado: 22 de diciembre de 2017

## ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA Y DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DE USO HUMANO EN EL MEDIO HOSPITALARIO

Óscar Esteban Jiménez (1), Cristina Navarro Pemán (2), Francisca González Rubio (3), Francisco Javier Lanuza Giménez (4) y Cristina Montesa Lou (5).

1. Centro de Salud Gallur. Zaragoza. España.
2. Centro de Farmacovigilancia de Aragón. Zaragoza. España.
3. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. España.
4. Departamento de Farmacología y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. España.
5. Hospital Ernest Lluch. Calatayud. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### RESUMEN

**Fundamentos:** Las reacciones adversas a medicamentos de uso humano (RAM) son una de las diez principales causas de mortalidad a nivel mundial, siendo las que causan ingreso o prolongan la estancia hospitalaria las de mayor impacto sanitario y económico. Los objetivos de este estudio fueron conocer la incidencia y las características de las RAM en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna.

**Métodos:** Estudio observacional y prospectivo de monitorización intensiva de RAM de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna en un hospital de tercer nivel durante el año 2014. Se protocolizó la recogida de datos relativos al paciente así como las características de las RAM. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.20.0.

**Resultados:** Se monitorizaron 253 pacientes. Se detectaron RAM en 54 pacientes (21,34%), encontrándose una asociación positiva entre la edad y la presencia de RAM ( $p=0.012$ ). La incidencia de ingresos causados por una RAM fue de 7,11% y las RAM mortales fueron un 1,97%. Las RAM fueron graves en el 81,2% de los casos. Los órganos más afectados fueron el gastrointestinal, trastornos del metabolismo y de la nutrición y el vascular. Los grupos terapéuticos causantes de RAM más frecuentes fueron los agentes cardiovasculares, los antifébriles y los del sistema nervioso. El 72,2% de los pacientes que sufrieron RAM presentaban polimedicación.

**Conclusión:** La incidencia de RAM en nuestro estudio se sitúa en el 21,34%. La carga de ingresos o de mortalidad derivados de una RAM la sufren, fundamentalmente, pacientes ancianos, pluripatológicos, polimedicados y con peores valores de función renal por lo que es en ellos en quien fundamentalmente se debería realizar una prescripción más cuidadosa.

**Palabras claves:** Estudio de incidencia, Reacciones adversas a medicamentos, Medicina interna.

### ABSTRACT

#### A study of incidence and clinical characteristics of adverse drug reactions in hospitalized patients

**Objectives:** Adverse drug reactions (ADR) are one of the ten main causes of mortality in the world, as a cause of hospital admissions or prolonged hospitalizations days created an important health and economic impact. This study aimed to detect incidence and characterize ADRs that occurred during hospitalization and associated with admission in Internal Medicine service.

**Methods:** Observational and prospective study of intensive RAM monitoring patients admitted in Internal Medicine services in a third level hospital over a twelve months period in 2014. The assessment consisted of a complete and protocol collecting information about the patients and related to suspected ADRs during hospitalization. Statistical analysis was performed using SPSS v.20.0.

**Results:** The study included 253 patients and in 54 (21,34%) ADR were detected, the risk of experiencing an ADR was associated with the age ( $p=0.012$ ). ADR-related hospitalizations incidence were 7,11%, and fatal ADR incidence were 1,97%. With regard to severity 81,2% were severe. Gastrointestinal disorders represented the most common ADRs followed by metabolism and nutrition disorders and vascular disorders. The drugs most frequently associated with ADRs were cardiovascular agents, anti-infective drugs and central nervous system agents. 72.2% of the patients who suffered ADR had polypharmacy.

**Conclusion:** In our study incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients was 21,34%, this data and ADR's related to admission to hospital or fatal ADR's are mainly suffered by pluripathology and poly-medicated elderly patients with worst renal function values. In these patients a more careful prescription should be made.

**Key words:** Incidence study, Adverse drug reaction, Internal medicine.

Correspondencia  
Óscar Esteban Jiménez  
Centro de Salud de Gallur  
Avenida Pirineos 1,  
50650, Gallur, Zaragoza.  
oscerej@hotmail.com

Cita sugerida: Esteban Jiménez O, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Pública. 2017;22 de diciembre e201712050.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los ejes de la calidad de la asistencia sanitaria debería ser asegurar que los tratamientos y los cuidados recibidos por los pacientes no les supongan daños, lesiones o complicaciones adicionales a la enfermedad que padezcan, más allá de los necesarios y justificados para el adecuado manejo diagnóstico, terapéutico o paliativo del proceso de enfermedad.

La prescripción de medicamentos forma parte inseparable del acto médico siendo su importancia y frecuencia de tal magnitud que la facturación de farmacia en el año 2016, según datos del Ministerio de Sanidad, era de más de 900 millones de recetas en el Sistema Nacional de Salud. Parece obvio que la exposición de la población a los medicamentos es masiva<sup>(1)</sup>.

En este contexto, las reacciones adversas a medicamentos de uso humano (RAM) se han convertido en un nuevo problema de Salud Pública, en cifras que podrían denominarse de pandemia, obligándonos a continuar la investigación de las consecuencias del uso de los medicamentos tras su comercialización a través de la Farmacovigilancia<sup>(2)</sup>.

Probablemente, una medida fiable de este problema, aunque sólo sea la punta del iceberg, es la incidencia de RAM que motivan los ingresos hospitalarios así como las producidas durante los ingresos.

Estudios en otros países han demostrado que las RAM son muy frecuentes<sup>(3,4)</sup>, responsables de ingresos hospitalarios, aumentos en la estancia hospitalaria y de la mortalidad. Asimismo, varios trabajos publicados estiman que un porcentaje importante de estas reacciones podrían evitarse, mejorando con ello la calidad de la atención y disminuyendo sus costes a nivel hospitalario. Además la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las RAM son una de las 10 causas principales de defunción en todo el mundo<sup>(5)</sup>. Y Lazarou<sup>(6)</sup>, quizás en uno de los estudios con

más repercusión hasta la fecha, estimó que las RAM suponían entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en Estados Unidos.

La identificación y notificación de las RAM es una de las actividades asistenciales que en los últimos años se ha incorporado a los indicadores de la calidad del Sistema Sanitario. Las RAM que causan ingreso o prolongan la estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de los profesionales de los hospitales<sup>(7)</sup>.

Actualmente, aunque el número de estudios que aportan datos relativos a la presencia de RAM a nivel hospitalario en nuestro país son cada vez más frecuentes<sup>(8,9,10)</sup>, todavía carecemos de los suficientes como para establecer la incidencia y características de reacciones adversas tanto mortales como no mortales de forma real.

Un estudio de farmacovigilancia en pacientes hospitalizados puede justificarse sobre la base de mejorar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos comercializados con el objetivo último de prevenir las reacciones adversas a medicamentos, mejorando por tanto el cuidado de nuestros pacientes.

Por ello, este trabajo tuvo como objetivos conocer la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, estudiar las RAM sufridas por los pacientes y conocer los grupos terapéuticos y principios activos más frecuentemente implicados.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio observacional y prospectivo de monitorización intensiva de reacciones adversas en una muestra representativa de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, de uno de los hospitales de tercer nivel de la Comunidad de Aragón, durante todo el año 2014.

El estudio se centró en la detección y análisis de las RAM que ocurrieron cuando los pacientes se encontraban hospitalizados o si motivaron el ingreso.

El cálculo del tamaño muestral se realizó mediante el programa EPIDAT 3.1 en el que se introdujeron las siguientes variables: tamaño poblacional ingresado/año en Medicina Interna 4000 pacientes/año; incidencia estimada de RAMs en función de la bibliografía estudiada, 12%; nivel de confianza 95%; y precisión deseada 3-4%. De tal forma se obtuvo que la muestra, para conseguir datos extrapolables a cualquier hospital de nuestra Comunidad, debería oscilar entre 239-406 pacientes monitorizados.

Se aleatorizaron ocho camas del servicio de Medicina Interna para su seguimiento. La recogida de datos e identificación de las RAM se realizó mediante anamnesis y exploración clínica diaria directa de los pacientes por parte de los investigadores así como revisión también diaria de sus historias clínicas. Fueron monitorizados hasta el alta, traslado a otro servicio o fallecimiento.

En aquellos pacientes que sufrieron una RAM se registraron sus datos antropométricos (edad, sexo, peso, talla e IMC), antecedentes personales, alergias, hábitos tóxicos, tratamiento previo al ingreso y motivo del ingreso, pruebas realizadas, los nuevos tratamientos prescritos, vía de administración, pauta de dosificación y duración de los mismos. En cuanto a las RAM se registraron sus manifestaciones clínicas, fecha de inicio y fin de las mismas, pruebas realizadas, tratamientos requeridos y desenlace, gravedad de las RAM, órganos o sistemas afectados por la RAM, fármacos sospechosos de la génesis de RAM, valoración de la RAM como causa del ingreso o si prolongó la hospitalización, tratamientos prescritos al alta, diagnósticos en el informe de alta y la presencia o ausencia de la RAM en el informe de alta o en la historia clínica.

Todas las reacciones adversas fueron notificadas al centro regional del Sistema Español

de Farmacovigilancia (SEFV-H) mediante tarjeta amarilla.

Las manifestaciones clínicas de las RAM se codificaron y se agruparon por órganos y sistemas utilizando la terminología MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) y los medicamentos implicados se ordenaron según el sistema de clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) de sustancias farmacéuticas para uso humano.

La gravedad de las RAM se clasificó según los criterios de gravedad de la Unión Europea. Polimedición se consideró cuando el paciente tuviera prescritos 5 o más medicamentos simultáneamente durante al menos 240 días al año.

Se calculó la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría para cada variable cualitativa. Las variables cuantitativas fueron exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov y se calcularon los indicadores de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles).

En el caso de que alguna variable no fuera normal aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S), asumimos la normalidad en base al teorema central del límite, puesto que el tamaño muestral superó los 30. En todos los test estadísticos utilizados se verificaron las condiciones de aplicación.

En cuanto al análisis bivariado, se calcularon en primer lugar las prevalencias relativas con su intervalo de confianza al 95%, entre las diferentes variables categóricas en relación con las variables principales. Posteriormente, si las pruebas de K-S determinaron normalidad, se realizaron test paramétricos (t de Student) entre las variables principales y las diferentes variables cuantitativas. Para la relación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. El análisis se realizó mediante el software SPSS v.20 y como nivel de significación se tomó  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante el año 2014 completo que duró la monitorización, fueron objeto de estudio 253 pacientes, de los cuales 120 fueron mujeres (47,43%) y 133 fueron hombres (52,57%). La media de edad del grupo poblacional estudiado fue de  $73,33 \pm 15,01$  SD años y la duración media de su ingreso fue de  $13,72 \pm 12,16$  SD días. En estos pacientes hubo 21 fallecimientos (8,3%) y 10 pacientes reingresaron 2 veces durante el estudio. Los datos generales de los pacientes monitorizados se presentan en detalle en la **tabla 1**.

En 20 pacientes no estaban registrados ni el peso ni la talla y en 3 pacientes se incluía el peso pero no la talla. Sólo 31 pacientes fueron pesados y medidos (57,4%). Solamente fue posible calcular el IMC en 31 pacientes, obteniéndose como media  $27,14 \text{ kg/m}^2$ .

De los 253 pacientes estudiados 54 (21,34%) sufrieron, al menos, una reacción adversa, y uno de ellos tuvo reacciones en los dos ingresos que padeció durante el periodo de estudio y se obtuvieron 75 notificaciones con 133 signos o síntomas en los que 135 medicamentos se consideraron sospechosos.

**Tabla 1**  
**Datos generales de los pacientes monitorizados**

Variables		Pacientes totales (n=253)	Pacientes sin RAM (n=199)	Pacientes con RAM (n=54)	Mujeres totales (n=120)	Hombres totales (n=133)	Mujeres sin RAM (n=97)	Hombres sin RAM (n=102)	Mujeres con RAM (n=23)	Hombres con RAM (n=31)
EDAD (años)	Media	73,33	72,1	77,87	73,39	73,27	72,25	71,95	78,22	77,61
	Mediana	78	76	81	78	77	76	77	81	78
	Desviación típica	15,01	15,87	10,14	15,1	14,98	15,37	16,42	13,14	7,41
	Min./Max.	17/93	17/93	25/92	17/92	19/93	17/92	19/93	25/91	61/92
	Percentiles 25/50/75	68/78/83	67/76/83	72,75/81/84	68,25/78/83	68/77/83	67/76/83	67/77/83	78/81/84	72/78/84
DURACIÓN DEL INGRESO (días)	Media	13,72	13,35	15,09	13,62	13,81	13,47	13,23	14,22	15,74
	Mediana	12	11	14	12	11	11	11	14	12
	Desviación típica	12,16	12,81	9,33	14,2	10,03	15,54	9,61	6,02	11,23
	Min./Max.	1/146	1/146	4/51	1/146	1/61	1/146	1/61	4/30	5/51
	Percentiles 25/50/75	7/12/17	7/11/16	8/14/18,25	7/12/15	7/11/17	7/11/14,5	7/11/17	12/14/18	8/12/21
FALLECIMIENTOS		21	17	4	8	13	7	10	1	3
REINGRESOS		10	6	4	2	8	2	4	0	4
RAM: Reacciones adversas a medicamentos.										

Al establecer relación entre las distintas variables no se encontró relación entre el sexo o el número de días de ingreso y la presencia o ausencia de RAM, pero sí una asociación positiva entre la edad y la presencia de RAM ( $p=0.012$ ).

La distribución por edades de los pacientes que presentaron RAM se presenta en la [figura 1](#).

El análisis estadístico realizado mediante la prueba t de Student no mostró diferencias significativas atribuibles al sexo del paciente respecto a la edad de presentación de la reacción adversa ( $p=0.84$ ), a la duración del ingreso ( $p=0.52$ ), al número de fármacos presentados al ingreso ( $p=0.43$ ), al número de fármacos presentados al alta ( $p=0.13$ ) o al incremento en el número de fármacos desde el ingreso hasta el alta ( $p=0.18$ ).

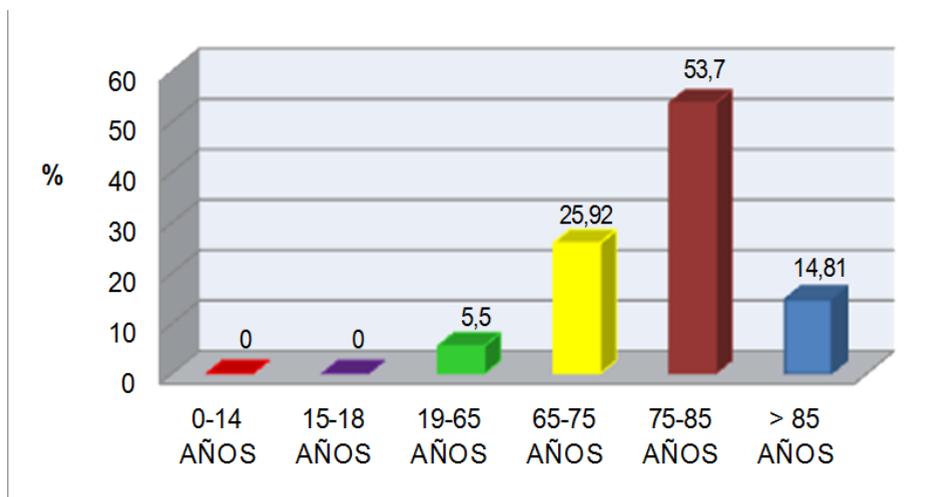
Al realizar el estudio de comparación mediante la prueba t de Student de los días de ingreso entre pacientes que no sufrieron una RAM frente a los que sí la sufrieron, no se obtuvieron diferencias significativas ( $p=0.35$ ), tampoco ajustando por el sexo (mujeres  $p=0.71$ ; hombres  $p=0.27$ ).

Los 18 pacientes que ingresaron por causa de una RAM tenían una estancia media de 10,78 días frente a los 17,25 días de aquellos pacientes que ingresaron por otra causa y sufrieron una RAM durante su estancia. Esta diferencia analizada mediante la prueba t de Student sí fue estadísticamente significativa ( $p=0,015$ ). Los motivos de ingreso más frecuentes de los pacientes con RAM se exponen en la [tabla 2](#).

En el momento del ingreso 39 de los 54 pacientes (72,2%) que sufrieron RAM presentaban polimedicación y al alta 35 de los 50 (70%), no siendo el sexo del paciente un factor determinante para presentar polimedicación en alguno de esos dos momentos ( $p=0,7$  y  $p=0,58$  respectivamente chi-cuadrado).

Los pacientes que sufrieron RAM presentaron un consumo medio de medicamentos al ingreso de  $5,85\pm 3,10$  SD fármacos y al alta fue de  $6,10\pm 2,68$  SD fármacos, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos. Tampoco se encontraron diferencias en estas variables atribuibles al sexo ( $p=0,43$  y  $p=0,13$ , t de Student).

**Figura 1**  
**Distribución por edades de los pacientes con RAM**



**Tabla 2**  
**Motivo de ingreso de los 54 pacientes con RAM**

Motivo de ingreso	Frecuencia	Porcentaje (%)
Disnea	13	24,07
Dolor abdominal	6	11,11
Insuficiencia cardíaca congestiva	5	9,26
Pérdida de consciencia	3	5,56
Accidente cerebrovascular	2	3,7
Agitación	2	3,7
Cefalea	2	3,7
Deterioro general físico	2	3,7
Dolor torácico	2	3,7
Fiebre	2	3,7
Intoxicación por digoxina	2	3,7
Neumonía	2	3,7
Anemia	1	1,85
Angina inestable	1	1,85
Disfagia	1	1,85
Epigastralgia	1	1,85
Hematoma y hematuria	1	1,85
Ictericia	1	1,85
Infección del tracto urinario	1	1,85
Intoxicación por benzodiazepinas	1	1,85
Síndrome constitucional por oclusión intestinal	1	1,85
Tromboembolismo pulmonar	1	1,85
Vértigo	1	1,85
Total	54	100

Utilizando la prueba t de Student, no se observó relación entre la duración del ingreso y la polimedicación al ingreso o al alta ( $p=0,99$  y  $0,24$  respectivamente) ni entre la polimedicación al ingreso y la edad del paciente ( $p=0,24$ ). Sin embargo, sí se observó una relación positiva entre la polimedicación al alta y la edad ( $p=0,046$ ).

Los órganos más frecuentemente afectados fueron los trastornos gastrointestinales (29,32%), seguidos de trastornos del metabo-

lismo y de la nutrición (19,55%) y los trastornos vasculares (11,28%).

Clasificados según MedDRA, los signos y síntomas más frecuentes fueron los asociados a náuseas y vómitos (12,8%), desequilibrios iónicos del potasio (8,3%) y diarrea excluyendo la infecciosa (6,8%).

#### Grupos terapéuticos y principios activos

En las 75 notificaciones constaban 140 especialidades farmacéuticas implicando a 150

principios activos. De las 140 especialidades se consideraron 135 medicamentos sospechosos y 5 no sospechosos. En 5 notificaciones la RAM se produjo por una interacción medicamentosa, implicando a 16 principios activos sospechosos.

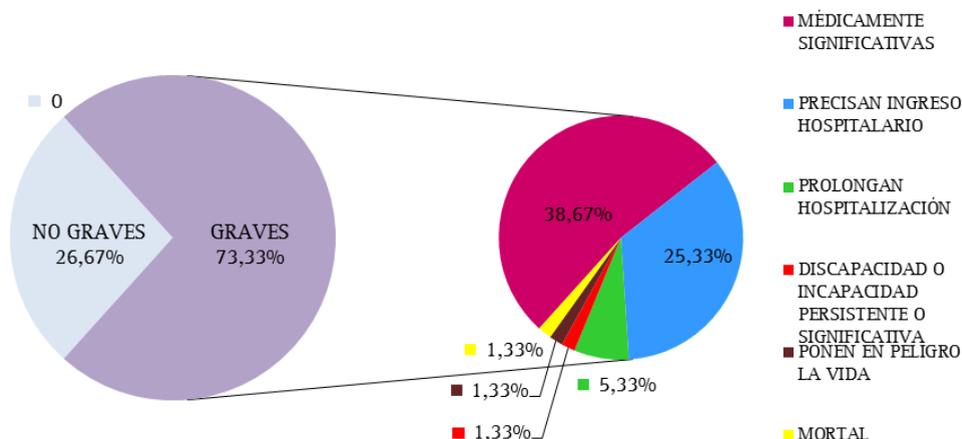
En la **tabla 3** aparecen los medicamentos notificados como sospechosos de la generación de las RAMs con su frecuencia de aparición y el grupo terapéutico al que pertenecen, y en la **tabla 4** las indicaciones terapéuticas por las que fueron prescritos. De todos ellos, los fármacos pertenecientes al grupo terapéutico C (aparato cardiovascular) fueron los que registraron un mayor número de notificaciones, seguidos por los pertenecientes al grupo terapéutico J (terapia antiinfecciosa, uso sistémico, subgrupo J01 antibacterianos) y al grupo N (sistema nervioso).

Las vías de administración de estos medicamentos fueron principalmente la vía oral (58,52%) y la intravenosa (31,85%), seguidos de la vía intramuscular (2,96%), subcutánea (2,96%), respiratoria (1,48%) y transdérmica (1,48%).

Según los criterios establecidos por la Unión Europea, de las 133 RAMs que constaban en las 75 notificaciones, 108 fueron consideradas como graves (81,2%) y 25 fueron consideradas como no graves (18,8%). En el análisis de la gravedad de las 75 notificaciones registradas, 55 fueron consideradas como graves globalmente (73,33%) y 20 fueron consideradas no graves (26,67%) (**figura 2**).

El tratamiento precisado para las 133 reacciones adversas registradas, en su mayoría fue farmacológico (64 reacciones) o higiénico-dietético (30) (**figura 3**).

**Figura 2**  
Gravedad de las notificaciones



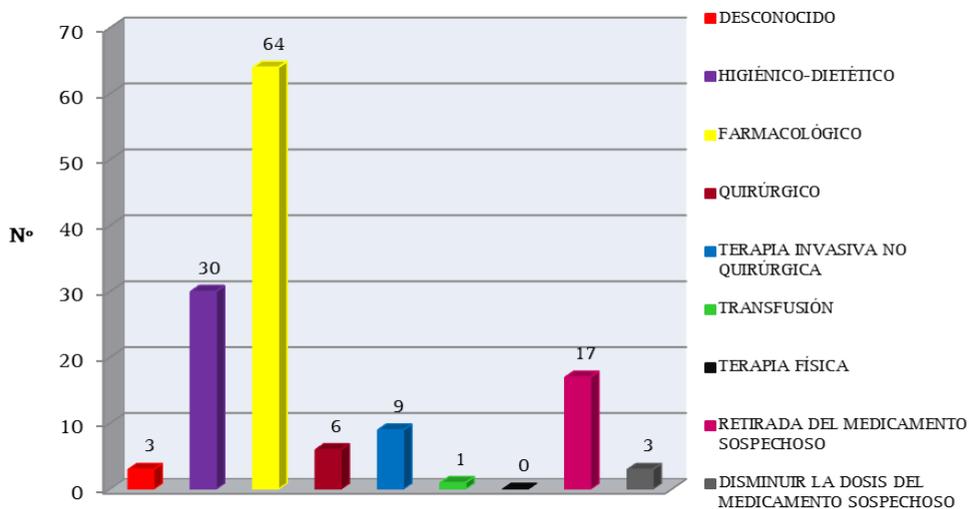
**Tabla 3**  
**Grupos terapéuticos y principios activos notificados**

Grupo Terapéutico	Nº Medicamentos Notificados	Principio Activo	Nº De Notific.	Sospechoso
A-Aparato digestivo y metabolismo	4	Pantoprazol	2	Si
		Boi-K	1	Si
		Glibenclamida	1	Si
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	12	Acenocumarol	3	2 Si y 1 No
		Enoxaparina	3	Si
		Ac acetilsalicílico	2	Si
		Clopidogrel	2	Si
		Bicarbonato sódico	1	Si
		Heparina sódica	1	Si
		Furosemida	18	Si
C-Aparato cardiovascular	60	Digoxina	10	Si
		Enalapril	8	Si
		Espironolactona	5	Si
		Amiodarona	3	Si
		Torasecida	3	Si
		Carvedilol	2	1 Si y 1 No
		Losartán	2	Si
		Nifedipino	2	Si
		Amilorida + HCTZ	1+1	Si
		Bisoprolol	1	Si
		Candesartán	1	Si
		Clortalidona	1	Si
		Mononitrato de isosorbida	1	No
		Ramipril	1	Si
		D-Terapia dermatológica	0	-
G-Terapia genitourinaria	0	-	-	-
H-Hormonas hipotalámicas e hipofisarias	12	Metilprednisolona	7	Si
		Prednisona	3	Si
		Dexametasona	1	Si
		Levotiroxina	1	Si
J-Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	25	Ciprofloxacino	5	Si
		Levofloxacino	5	Si
		Amoxicilina-clav.	4	Si
		Ceftriaxona	2	Si
		Piperacilina-tazobactán	2	Si
		Aciclovir	1	No
		Azitromicina	1	Si
		Claritromicina	1	Si
		Clindamicina	1	Si
		Cloxacilina	1	Si
		Eritromicina	1	Si
Imipenem	1	Si		
L-Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	0	-	-	-
M-Aparato locomotor	3	Alopurinol	2	Si
		Piroxicam	1	Si
		Tramadol	3	Si
N-Sistema nervioso	20	Fentanilo	2	Si
		Haloperidol	2	Si
		Litio	2	Si
		Metamizol	1	Si
		Benzodiazepina NC	1	Si
		Betahistina	1	Si
		Clomipramina	1	Si
		Clorazepato dipotásico	1	Si
		Fluoxetina	1	Si
		Hidrobromuro de galantamina	1	No
		Morfina	1	Si
		Paracetamol	1	Si
		Sulpiride	1	Si
		Trazodona	1	Si
		P-Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	-
R-Aparato respiratorio	3	Salbutamol	2	Si
		Cloperastina	1	Si
S-Órganos de los sentidos	0	-	-	-
V-Varios	1	Poliestireno sulfonato cálcico	1	Si

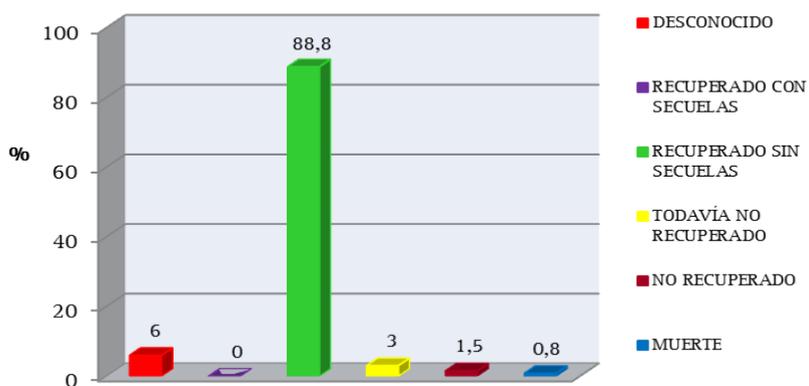
**Tabla 4**  
**Indicaciones terapéuticas de los medicamentos notificados como sospechosos**

<b>Patología</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Hipertensión	33	24,63
Insuficiencia cardíaca	13	9,7
Neumonía	13	9,7
Fibrilación auricular	12	8,96
EPOC	11	8,21
Neuralgia	6	4,48
Accidente isquémico transitorio	3	2,24
Dolor de espalda	3	2,24
Infarto de miocardio	3	2,24
Infección urinaria	3	2,24
Trastorno bipolar	3	2,24
Trombosis pulmonar	3	2,24
Fiebre	2	1,49
Hiperpotasemia	2	1,49
Hiperuricemia	2	1,49
Infección de vías respiratorias altas	2	1,49
Mareo cinético	2	1,49
Pancreatitis	2	1,49
Profilaxis úlcera gástrica	2	1,49
Agitación psicomotriz	1	0,75
Arteritis de arteria temporal	1	0,75
Coledocolitiasis	1	0,75
Depresión	1	0,75
Diabetes mellitus	1	0,75
Dolor	1	0,75
Edema cerebral	1	0,75
Erupción cutánea	1	0,75
Hiperbilirrubinemia	1	0,75
Hipersensibilidad/urticaria	1	0,75
Hipotiroidismo	1	0,75
Íleo mecánico	1	0,75
Osteoartritis	1	0,75
Profilaxis trombosis	1	0,75
<i>Total</i>		100

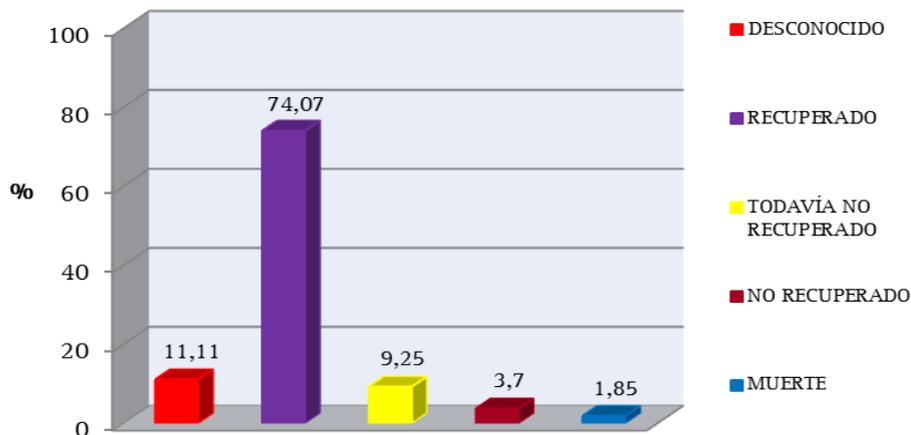
**Figura 3**  
**Tratamiento de las reacciones adversas**



**Figura 4**  
**Desenlace de las reacciones adversas**



**Figura 5**  
**Evolución de los pacientes**



El desenlace de las 133 reacciones notificadas y la evolución de los 54 pacientes se exponen en las figuras 4 y 5 por separado dado que algunos pacientes sufrieron reacciones de diversas gravedades y por tanto con resoluciones distintas.

En 23 de los 54 pacientes con RAM constaba en la documentación clínica la sospecha de RAM, en 8 de ellos en la historia clínica y en 15 en el informe de alta.

### DISCUSIÓN

La incidencia de RAM a nivel hospitalario en nuestro estudio fue de un 21,34%, es decir, que 1 de cada 4-5 pacientes que ingresó en el servicio de Medicina Interna sufrió una RAM. Este dato está por encima de la media de la gran mayoría de los estudios nacionales e internacionales, independientemente de la definición de RAM, servicio hospitalario donde se ha realizado el estudio o del método

usado. Sin embargo, esta incidencia es similar a los estudios de Sánchez<sup>(10)</sup> Lagnaoui<sup>(11)</sup> y Camargo<sup>(12)</sup> y que son los que más similitudes metodológicas comparten con el presente trabajo.

La incidencia de ingresos motivados por una RAM, un 7,11%, y la incidencia de fallecimientos por una RAM, un 1,97%, son también superiores a la media de los estudios internacionales publicados y las más altas de los estudios nacionales.

En nuestro estudio sorprende el predominio de los hombres frente a las mujeres (57,41% vs 42,59%), dado que en la mayoría de los trabajos consultados de literatura española suele ocurrir al contrario, llegando a afirmar que las mujeres tienen un 1,5-1,7 veces más riesgo de desarrollar una RAM que los hombres. Existen muy pocos trabajos en los que predominen los hombres<sup>(13)</sup>; no obstante, a pesar de esta predominancia, no hemos en-

contrado a nivel estadístico, ninguna relación entre el sexo del paciente y la probabilidad de aparición de una RAM.

La edad media del paciente que sufre una RAM es superior a los 75 años en el presente trabajo, existiendo una relación estadísticamente significativa entre la edad y la probabilidad de sufrir una RAM. Este hecho era esperable considerando que una de las consecuencias directas del envejecimiento es el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, que conducen a un incremento del consumo de medicamentos durante períodos más prolongados en comparación con el resto de la población.

Otro dato en nuestro estudio que contrasta con lo que parecería esperable es que el número de días de ingreso no es un factor determinante a la hora de sufrir una RAM ya que no hemos observado que de forma significativa, aunque casi roza el valor de la significación, los pacientes que han sufrido una RAM estén más tiempo ingresados que los que no la han sufrido. Sin embargo, sí hemos comprobado que aquellos pacientes que sufren RAM durante la hospitalización, de media están dos días más ingresados que aquellos que no las sufren y principalmente en el caso de los hombres.

También resulta destacable que los pacientes ingresados por una RAM precisan hospitalizaciones de menor duración, comparándolos tanto con pacientes que no sufren RAM como con aquellos que ingresan por otra causa y sufren RAM. Con estos últimos, la diferencia obtenida es estadísticamente significativa, siendo de media casi 7 días menos. Esto podría deberse a que en un paciente que ingresa por una patología concreta la aparición de una RAM le puede provocar un empeoramiento de su evolución o bien, al sumar más síntomas se alargue su estancia. Sin embargo, en un paciente que ingresa por los síntomas o signos derivados de una RAM, la suspensión del medicamento responsable del problema podría suponer un restablecimiento más rápido.

Los pacientes que presentaron RAM, a excepción de 2 casos, cumplían los criterios de pluripatología del Ministerio de Sanidad<sup>(14)</sup>. Adicionalmente, podemos considerarlos polimedicados, con una media de 5,85 medicamentos al ingreso. Estos datos apoyan nuestra sospecha de que un paciente anciano, pluripatológico y polimedicado es el paciente con mayor riesgo de ingresar por una RAM y/o sufrir una RAM a nivel hospitalario.

El aparato gastrointestinal es el más frecuentemente afectado en nuestro estudio por las RAM (en casi el 30% de las notificaciones), por delante de los trastornos del metabolismo y de la nutrición (19,5%) y los trastornos vasculares (11,3%). Los datos aportados por el SEFV-H<sup>(15)</sup>, así como la revisión bibliográfica realizada para tal fin (Anexos 1 y 2), confirman que el aparato más frecuentemente afectado por las RAM también es el gastrointestinal.

Si ordenamos los síntomas/signos más frecuentemente notificados en nuestro estudio observamos que predominan las notificaciones de náuseas o vómitos (por digoxina y derivados opioides principalmente, y el resto inducidas por clopidogrel, glibenclamida, fluoxetina y cloperastina), las notificaciones de diarrea (mayoritariamente secundarias a antibióticos -quinolonas y amoxicilina-ácido clavulánico- y por digoxina), e hiperpotasemias (por IECA o ARA II, espironolactona a dosis de 100 mg o bien por IECA o ARA II junto a espironolactona). Al analizar las fichas técnicas de cada uno de estos productos, se puede comprobar que todos los signos y síntomas citados anteriormente constan en el apartado de reacciones adversas y, además, especificadas como esperables con una alta frecuencia. Es muy interesante destacar, además, que en la casi totalidad de los casos considerados como graves, la RAM constaba en la ficha técnica del medicamento sospechoso.

En este estudio los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en la génesis de una RAM son los agentes cardiovasculares, el grupo de los antifécciosos y los

del sistema nervioso, lo que parece lógico ya que si vemos las causas por los que fueron prescritos, patología cardíaca (hipertensión, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular) y descompensaciones infecciosas sobre una patología respiratoria basal (neumonía y EPOC), éstas fueron las patologías más prevalentes en los pacientes de nuestro estudio. Los datos aportados por nuestro estudio en relación a los grupos terapéuticos implicados son casi coincidentes con los recogidos por el SEFV-H<sup>(15)</sup> y muy similar a lo descrito por Beijer<sup>(16)</sup>.

En cuanto a los principios activos más notificados en nuestro estudio por orden de frecuencia, han sido furosemida, digoxina, enalapril, metilprednisolona, ciprofloxacino y levofloxacino; si los ordenamos como causa de ingreso han sido la digoxina, espironolactona y tramadol, dato muy similar al que publicó Howard<sup>(17)</sup> en su estudio sobre los principios activos que más frecuentemente causaban ingresos hospitalarios.

En nuestro estudio, 5 pacientes sufrieron una RAM derivada de una interacción medicamentosa, lo que supone una incidencia de un 9,26%. El grupo terapéutico más frecuentemente implicado fue el C, correspondiente al aparato cardiovascular, con 9 medicamentos. La hiperpotasemia fue la RAM más frecuente, apareciendo en 4 de los 5 pacientes que sufrieron interacción medicamentosa. La interacción entre los IECA o ARA II con los diuréticos ahorradores de potasio y al mismo tiempo con los complementos de potasio está bastante bien documentada.

Más del 80% de las RAM notificadas fueron consideradas como graves, siendo algunas de ellas tan importantes que motivaron ingreso, prolongaron la hospitalización, provocaron discapacidad, pusieron en peligro la vida del paciente o hasta causaron la muerte del paciente.

De manera similar a lo observado en el conjunto de pacientes que sufrieron una RAM durante su estancia hospitalaria, el grupo tera-

péutico más frecuentemente implicado en la generación de RAM que motivaron ingreso también fue el cardiovascular (digoxina y espironolactona), seguido del sistema nervioso (tramadol y fentanilo), generando trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos e íleo) y trastornos del metabolismo y de la nutrición (hiperpotasemias).

Igualmente habría que añadir que en el grupo de los pacientes que ingresan por la RAM y en los que la RAM pone en riesgo su vida es donde hemos encontrado la proporción más alta de pacientes con peores cifras de función renal, por lo que un ajuste más estricto de las dosis de medicamentos podría igualmente haber evitado estas reacciones.

En cuanto al tratamiento requerido por estas RAM, en la gran mayoría de los casos la retirada del medicamento sospechoso o la disminución de la dosis inicialmente prescrita, además del tratamiento farmacológico y la terapia higiénico-dietética (en su mayoría dieta astringente y/o suero fisiológico) consiguieron que la RAM mejorara y que el paciente se recuperara sin secuelas.

Como ya se ha explicado anteriormente, las cifras existentes en la literatura así como los datos que aporta el SEFV-H<sup>(15)</sup>, indican que la infranotificación de RAM es un hecho frecuente y muy extendido. En nuestro caso el 57,41% de las RAM notificadas de este trabajo no constaban en los informes de alta ni en la historia clínica del paciente. Además, cabe comentar que, aunque las RAM consten en dichos documentos, esto no significa que sean notificadas al SEFV-H.

En este estudio, dejando a un lado los temas relacionados con la salud de los pacientes y los cuidados o supervisión que los familiares realizan de sus allegados, hemos constatado que las RAM han generado más de 200 días de ingreso lo cual también supone un importante gasto sanitario.

La revisión de los estudios disponibles en la literatura médica relativos a la incidencia

de RAM a nivel hospitalario internacional (Anexo 1) y nacional (Anexo 2) mostró la existencia de diferencias metodológicas entre ellos dificultando así la obtención de datos comparables. Dichas diferencias se deben fundamentalmente a la propia definición de RAM, a la variedad de métodos elegidos para la detección de las mismas y a los objetivos y población seleccionada. Esto provoca que los datos de incidencia de la iatrogenia medicamentosa parezcan a veces contradictorios dificultando extraordinariamente una valoración global de la misma.

Nuestro análisis se circunscribió a la comparación con aquellos trabajos que usaban el término RAM y la monitorización intensiva como método de identificación de las RAM, que según señalaron Alonso<sup>(18)</sup> y Muehlberger<sup>(19)</sup> parece ser el método de detección de RAM que refleja cifras de incidencia más reales con menor sesgo de infranotificación, aunque las limitaciones propias de este tipo de estudios de monitorización de RAM en pacientes hospitalizados son fundamentalmente su alto coste, la necesidad de un alto número de pacientes, el no identificar reacciones adversas que aparecen tras largas exposiciones, y abarcar fármacos únicamente utilizados en el hospital. Para reducir dichas limitaciones se realizó el estudio tomando una muestra representativa de los pacientes que ingresan en un año en Medicina Interna, el coste económico no existió ya que se incluyó en la jornada habitual de trabajo médico y por último, se desarrolló en ese Servicio para que el uso de los medicamentos fuera lo más parecido posible a los prescritos en la población general.

El 21,34% de incidencia de RAM de nuestro estudio, así como los datos de ingresos o de mortalidad derivados de una RAM nos hacen plantear que la detección de las mismas puede favorecer su prevención futura siendo la monitorización intensiva un método válido para su detección con el que se minimiza el sesgo de la infranotificación.

Estos datos exponen de forma clara y contundente la enorme importancia que tienen las

RAM en un hospital y el enorme trabajo que tenemos que hacer los profesionales sanitarios antes de prescribir, comprender y analizar al paciente en su totalidad, de forma que intentemos minimizar los riesgos que tiene la prescripción de un medicamento.

De igual manera, nuestras cifras, sugieren la necesidad de monitorizar de forma intensiva las RAM, ya que creemos que nuestra alta incidencia de RAM se debe a que este método de monitorización aporta valores de sensibilidad muy altos en comparación con otros. Esta monitorización podría reducir la incidencia y la gravedad de las RAM, así como producir una disminución de la estancia hospitalaria, mejorando por tanto el cuidado individual de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Facturación de Recetas Médicas. Datos de Facturación de Recetas Médicas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacacia/datos/diciembre2016.htm>. Consultado el 28 de Marzo 2017.
2. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editores. Farmacología humana. 3º edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164.
3. Pirmohamed J, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15-9.
4. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharmacy Therap*. 2006; 31: 335-41.
5. OMS. Centro de prensa. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Nota descriptiva: 293. Octubre de 2008. Disponible en: [www.who.int/es](http://www.who.int/es).
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-5.
7. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. En: Gamundi Planas MC, editor. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 575-98.
8. Formiga F, Jover A, Mascaró J. Reacciones adversas a medicamentos: más frecuentes en mayores de 65 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001; 36(4): 241-42.

9. Vila A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M y grupo para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin*. 2003; 120(16): 613-18.
10. Sánchez JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández MC, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(12): 1257-64.
11. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56(2): 181-86.
12. Camargo AL, Cardoso MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohorte study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 143-49.
13. Berga-Culleré C, Gorgas-Torner MQ, Altimiras-Ruiz J, Tuset-Creus M, Besalduch-Martín M et al. Detecting adverse drug events during the hospital stay. *Farm Hosp*. 2009; 33(6): 312-23.
14. Unidad de pacientes pluripatológicas. Estándares y recomendaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR\\_UPP.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf). Consultado el 28 de Marzo 2017.
15. Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En "Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea". Grupo IFAS (eds). Madrid: Jarpyo; 1998: 37-61.
16. Beijer HJM, Blacy CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002; 24(2): 46-54.
17. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital?. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 63(2): 136-47.
18. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp*. 2002; 26 (2): 77-89.
19. Muehlberger N, Scheneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 1997; 6 (Supl 3): 71-7.
20. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions. *Presse Med*. 2000; 29(2): 111-14.
21. Passarelli MC, Jacob-Filho M, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs aging*. 2005; 22(9): 767-77.
22. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010; 12:5(11):e13977.
23. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010; 103(6): 239-50.
24. Vora MB, Trivedi HR, Shah BK, Tripathi CB. Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: A prospective cohort study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011; 2(1): 21-25.
25. Miguel A, Bernardo Marques, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(8):907-13.
26. Ponnusankar S, Tejaswini M, Chaitanya M. Assessment of Adverse Drug Reactions Based on Spontaneous Signals at Secondary Care Public Hospital. *Indian J Pharm Sci*. 2015; 77(4):490-93.
27. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F; EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29(1):106-11.
28. Patel TK, Patel PB. Incidence of Adverse Drug Reactions in Indian Hospitals: A Systematic Review of Prospective Studies. *Curr Drug Saf*. 2016; 11(2):128-36.
29. Muro V, Martínez-López I, Puigventos F. Identificación y evaluación de reacciones adversas a medicamentos a través del sistema de codificación CMBD del hospital Son Dureta. 2003. Disponible en: [www.elcomprimido.com/farhsd/farmacovigestudioCMBD](http://www.elcomprimido.com/farhsd/farmacovigestudioCMBD). Consultado el 28 de Marzo 2017.
30. Pardo AJ, González LG, Manzano MV, Gómez MJ, Puche E. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009; 47(10): 596-602.
31. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp*. 2006; 206(7): 336-39.
32. Carrasco P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 287.

33. Otero-López M, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin.* 2006; 126(3): 81-87.

34. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general:

un meta-análisis de resultados. *An Med Interna.* 2007; 24(12): 574-78.

35. Zapatero A, Barba R, Ruíz J, Losa E, Marco J, Plaza S et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010; 210(6): 263-69.

### Anexo 1. Incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario internacional

Autor-año	País	Población	Tiempo de estudio	Incidencia RAM	Ingresos por RAM	RAM mortales	Método utilizado
Lazarou <sup>(6)</sup> 1998	EE.UU.	62.480	30 años	15,1%	4,7%	0,32%	ADR. Metaanálisis.
Lagnaoui <sup>(11)</sup> 2000	Francia	444	4 meses	26,1%	7,2%	-	ADR. Intensivo.
Haramburu <sup>(20)</sup> 2000	Francia	-	20 años	-	2,37-4,01%	-	ADR. Metaanálisis.
Camargo <sup>(12)</sup> 2001	Brasil	333	5 meses	25,9%	-	-	ADR. Intensivo.
Pirmohamed <sup>(3)</sup> 2004	Reino Unido	18.820	6 meses	-	6,5%	0,15%	ADR. Intensivo.
Passarelli <sup>(21)</sup> 2005	Brasil	186	-	46,2%	11,3%	-	>60 años. Intensivo.
Davies <sup>(4)</sup> 2005	Reino Unido	125	2 semanas	19,2%	1,6%	2,4%	ADR. Intensivo.
Harthold <sup>(22)</sup> 2010	Holanda	Registro nacional	-	-	23,3%-38,3%	-	ADR>60años. CMBD al alta. Retrospectivo.
Wu <sup>(23)</sup> 2010	Inglaterra	Registro nacional	10 años	0,9%	1,1%	4,7%	ADR. Información al alta o bien como causa de ingreso.
Vora <sup>(24)</sup> 2011	India	830	6 meses	5,42%	-	4,25%	ADR. Intensivo.
Miguel <sup>(25)</sup> 2013	Portugal	Registro nacional	9 años	1,22%	0,04%	-	ADR.ICD-9CM
Ponnusankar <sup>(26)</sup> 2015	India	6.729	1 año	1,29%	-	-	ADR. Intensivo
Bénard-Laribié-re <sup>(27)</sup> 2015	Francia	2.692	6 meses	-	3,6%	-	ADR. Intensivo.
Patel <sup>(28)</sup> 2016	India	Nacional	-	6,34%	2,85%	0,08%	ADR. Métodos varios.

RAM: Reacciones adversas a medicamentos. ADR: Adverse Drug Reaction. ICD: International Classification of Diseases. CMBD: Conjunto mínimo básico de datos.

**Anexo 2. Incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario español**

Autor-año	Población	Tiempo de estudio	Incidencia de RAM	Ingresos por RAM	RAM mortales	Método utilizado
Formiga <sup>(8)</sup> 2000	500	-	11,4%	7%	-	RAM. Retrospectivo.
Alonso <sup>(22)</sup> 2002	Revisión	11 años	-	7,2%	-	Incidentes causa de ingreso. Método variable.
Vila <sup>(9)</sup> 2003	865	3 meses	9%	-	-	>65 años. RAM. Intensivo.
Muro <sup>(23)</sup> 2003	41.120	1 año	2,25%	-	-	RAM. CMBD al alta.
Pardo-Cabello <sup>(24)</sup> 2004	289	1 año	-	-	5,9%	ADR. Retrospectivo.
Puche <sup>(25)</sup> 2006	139.799	30 años	3%	6,5%	0,6%	RAM. Metaanálisis.
Carrasco <sup>(26)</sup> 2006	350.835	6 años	-	1,69%	5,64%	CMBD.
Otero <sup>(27)</sup> 2006	2.643	6 meses	7,2%	-	-	AAM. Intensivo y diagnóstico al alta. No causa de ingreso ni flebitis.
Berga <sup>(28)</sup> 2007	1.550	4 meses	10,3%	-	-	AAM. Monitorización intensiva+lista de diagnósticos. No los ingresos por RAM.
Puche <sup>(29)</sup> 2007	52.977	21 años	13%	5,1%	0,1%	RAM. Metaanálisis.
Zapatero <sup>(30)</sup> 2010	1.567.658	3 años	5,55% (4,5% eran RAM)	-	-	EAM. CMBD.
Sánchez <sup>(10)</sup> 2010	405	10 semanas	31%	6%	1,6%	ADR. Intensivo.

RAM: Reacciones adversas a medicamentos. AAM: Acontecimientos Adversos Medicamentosos. EAM: Efectos Adversos producidos por Medicamentos. RNM: Resultados Negativos por Medicamentos.