

Importancia de la patología secundaria a medicamentos

Martín MT¹
Tuset M¹
Codina C¹
Ribas J¹

RESUMEN

■ Los medicamentos constituyen una elevada causa de morbilidad y mortalidad. En el siguiente artículo se revisan los principales estudios publicados que han intentado cuantificar los problemas relacionados con la medicación y las diferentes estrategias de actuación propuestas para intentar minimizarlos.

PALABRAS CLAVE: Problemas relacionados con la medicación. Reacciones adversas. Interacciones. Adherencia.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 128-132.

INTRODUCCIÓN

Toda sustancia que es capaz de producir un efecto terapéutico también es capaz de producir efectos adversos. Varios estudios indican que en los países desarrollados los problemas relacionados con la medicación constituyen una de las principales causas de morbimortalidad. Antes de que un fármaco se lance al mercado es necesario realizar una serie de ensayos clínicos para evaluar su seguridad y eficacia, sin embargo, debido a que únicamente se exponen al fármaco un número limitado de individuos, la amplitud de los efectos adversos no se puede establecer hasta que el fármaco lleva varios años en el mercado. Además, la autorización de comercialización de un fármaco no puede garantizar que el sistema sanitario o el paciente vaya a utilizar ese medicamento correctamente. Debido a que cada vez se comercializan más fármacos y a que cada vez más personas toman más medicamentos, probablemente las reacciones adversas irán en aumento, a no ser que se establezcan una serie de estrategias de actuación para evitarlo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define efecto adverso como *cualquier respuesta nociva y no intencionada, a un medicamento, que ocurre en el ser humano a las dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica*¹. En la actualidad, se prefiere ampliar esta definición utilizando el término "**Problema Relacionado con la Medicación (PRM)**"². Los PRM incluyen, tanto los

ABSTRACT

■ Drug-related morbidity and mortality is very high. In this article we review the most important studies published in order to quantify the drug-related problems and the different strategic proceedings to minimize them.

KEY WORDS: Drug-related problems. Adverse reactions. Interactions. Adherence.

efectos adversos, como aquellos efectos no deseados debidos a errores de medicación. Los errores de medicación son consecuencia de un uso inapropiado de los medicamentos y, por tanto, son prevenibles. Los efectos adversos pueden ser debidos a un error de medicación (EA prevenibles) o pueden ocurrir sin que se haya producido ningún error (EA no prevenibles)².

Un PRM o una combinación de ellos, puede provocar el fracaso terapéutico y nuevos problemas médicos, los cuales pueden ser tan negativos como la enfermedad tratada.

El cálculo de la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos es difícil ya que muchas de las reacciones adversas no se reportan. La Food and Drug Administration (FDA) refirió en 1987, en los Estados Unidos, 12.000 muertes y 15.000 ingresos hospitalarios debidos a efectos adversos y se estima que únicamente se había declarado el 10%³. Estudios posteriores han estimado en más de 100.000 los fallecimientos anuales, en los EE.UU., atribuibles a efectos adversos^{4,5}.

El coste debido a la mala utilización de los medicamentos en términos de morbilidad, mortalidad y tratamiento es muy elevado. Johnson y Bootman⁶ en 1995 estimaron el coste anual de los PRM en EE.UU. en 76.600 millones de dólares. Este coste no incluía los costes indirectos que implican la pérdida de productividad y que, probablemente, exceden a los costes directos.

En los últimos 15 años se han publicado varios estudios que han intentado cuantificar la incidencia de los ingresos hospitalarios debidos a problemas relacio-

(1) Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona.

nados con la medicación, utilizando diferentes metodologías. Todos ellos coinciden en los siguientes puntos⁷: los PRMs están implicados en los ingresos hospitalarios, incrementan el tiempo de estancia, están asociados con un aumento de la morbilidad y en algunos casos de la mortalidad, muchos casos podrían haber sido evitados y, por último, contribuyen sustancialmente en el coste hospitalario.

Einarson⁸ revisa y resume los 36 artículos publicados, en lengua inglesa, desde 1966 hasta 1989 obteniendo una prevalencia de ingresos hospitalarios debidos a PRM entre 0,2 y 21,7%, siendo la media de 5,5%. En estos porcentajes se excluyen los ingresos por mal cumplimiento, así como los casos de sobredosis intencionada, uso ilícito e intoxicaciones. Estudios posteriores han establecido unos porcentajes que oscilan entre el 4,1% y 14,2%⁹⁻¹³. Otros estudios realizados en España han obtenido unos valores comprendidos entre 1,1% y 11,9%¹⁴⁻¹⁸.

Los estudios que valoran el número de visitas al Servicio de Urgencias debidas a PRMs han obtenido unos porcentajes de 0,86 a 28,1% respecto al total de visitas¹⁹⁻²³. En los estudios realizados en España, se ha observado una incidencia de 1,03% a 19%²⁴⁻²⁹.

Las razones de esta variabilidad son debidas al tipo de hospital y los servicios médicos incluidos, el hecho de que el estudio sea retrospectivo o prospectivo, la intensidad de recogida de datos e interpretación del algoritmo y las diferencias en el diseño (pocos estudios se han ocupado de las consecuencias del mal cumplimiento, otros incluyen o no intoxicaciones enólicas e intoxicaciones voluntarias, etc).

Si bien en algunos casos la morbilidad y mortalidad debida a medicamentos se debe a la idiosincrasia del paciente, en otras muchas ocasiones se podría haber evitado. Dependiendo del estudio, entre un 19 y un 70,4% se consideraron potencialmente evitables^{9,18,19,30-33}. Estos datos nos dan una idea de la gravedad del problema y de los beneficios que se podrían obtener incidiendo adecuadamente.

EFECTOS ADVERSOS

En nuestro medio los grupos de fármacos que provocan más ingresos hospitalarios son los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE). Además tenemos que tener en cuenta las reacciones adversas que no provocan ingresos hospitalarios pero que empeoran la calidad de vida del paciente que las padece. Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el mundo. Antes de prescribir un AINE es necesario revisar la indicación y evitar el uso siempre que sea posible. Administrar la

mínima dosis de AINE que sea necesaria e intentar evitar los AINE asociados con una mayor toxicidad. Finalmente valorar la prescripción de tratamiento antiulceroso profiláctico en la población de riesgo. Según los resultados del estudio realizado en nuestro hospital¹⁸, un elevado porcentaje de los ingresos por AINE son evitables. Un primer grupo correspondería a los pacientes que toman diferentes AINE de manera concomitante, en algunos casos como automedicación y en otros casos prescritos por médicos diferentes. Otro grupo de casos evaluados como evitables correspondían a pacientes mayores de 65 años o con antecedentes de úlcus péptico, que estaban tomando AINE y no se les había prescrito profilaxis. El elevado número de ingresos debidos a efectos adversos producidos por AINE pone de manifiesto la sobreutilización de estos medicamentos, sin tener en cuenta sus potenciales efectos adversos.

Otros grupos de fármacos frecuentemente implicados en las reacciones adversas son los *anticoagulantes orales*, la *digoxina* y los *fármacos* que actúan a nivel *del sistema cardiovascular*.

Según los resultados de los diferentes estudios publicados, los *PACIENTES CON UN MAYOR RIESGO* de sufrir reacciones adversas y que por tanto se pueden beneficiar más de un seguimiento más intenso son:

— **Ancianos:** Al aumentar la edad aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos^{8,18,30}. La elevada frecuencia de reacciones adversas en los ancianos, además de considerarse una consecuencia del envejecimiento, se puede atribuir al hecho de que las personas ancianas toman más medicación y suelen tener más enfermedades de base que los pacientes jóvenes.

— **Pacientes que toman un elevado número de fármacos:** Los pacientes que toman un elevado número de medicamentos presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas⁸⁻¹⁰. Un elevado número de fármacos facilita las duplicidades terapéuticas, los potenciales efectos adversos y las interacciones farmacológicas.

— **Pacientes con alteraciones en el aclaramiento sistémico:** Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser monitorizados para evaluar si es necesario un ajuste de dosis.

— **Pacientes que toman fármacos con un elevado porcentaje de efectos adversos** (anticoagulantes orales, digoxina, teofilina, corticoides orales, insulina, hipoglucemiantes orales, anticonvulsivantes) o con un elevado potencial de interaccionar con otros fármacos (inductores e inhibidores enzimáticos como antiepilépticos, rifamicinas, antirretrovirales, antifúngicos

imidazólicos, cimetidina, macrólidos y quinolonas, entre otros).

INTERACCIONES

También cabe destacar el papel de las interacciones dentro de los PRM. Las interacciones farmacológicas pueden producir tanto reacciones adversas debido a la potenciación del efecto de un determinado fármaco como falta de eficacia terapéutica debido a la disminución del efecto del fármaco. El primer paso para evitar el riesgo de una interacción consiste en identificar los pacientes que están recibiendo fármacos que pueden interactuar potencialmente. Una vez se ha identificado la posible interacción, se deben tomar las precauciones necesarias para minimizar la aparición de una reacción adversa. El manejo será diferente según el tipo de interacción. Algunas asociaciones de fármacos están contraindicadas (ej. zidovudina y estavudina), en este caso la decisión está clara, no se debe utilizar esta combinación. Otras interacciones se pueden evitar fácilmente, por ejemplo, separando la administración de los dos fármacos (ej. la administración de ciprofloxacino por vía oral se debe realizar 2 horas antes de la administración de las sales de hierro). En otros casos se puede utilizar una alternativa terapéutica equivalente pero que no interactúe con el otro fármaco (ej. cimetidina puede interactuar con acenocumarol, pero como alternativa se pueden utilizar otros antihistamínicos H₂). Sin embargo, existen casos en los que la solución no es tan fácil y es necesario asumir el riesgo de la interacción y tomar las precauciones necesarias para minimizar la aparición de reacciones adversas (ej. cuando se asocia un antihipertensivo a un AINE, se debe monitorizar la tensión arterial y ajustar las dosis para optimizar el tratamiento). No se puede establecer si una interacción es o no peligrosa sin tener en cuenta las características del paciente al que va dirigido el tratamiento. La misma interacción farmacológica puede no producir efectos adversos en un paciente y hacer peligrar la vida de otros. Además se debe evaluar el riesgo teniendo en cuenta el paciente al que se está tratando para evitar tomar precauciones innecesarias que pueden hacer que se suspendan determinados fármacos importantes en el tratamiento del paciente.

FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

El mal cumplimiento del tratamiento prescrito es uno de los problemas más importantes en la práctica médica. Los tratamientos cada vez son más complejos y la incapacidad de los pacientes para manejar sus regímenes terapéuticos tiene implicaciones tanto clínicas como económicas. Dependiendo del diseño del

estudio, el grupo estudiado, la metodología utilizada para evaluar los resultados y otros factores, las tasas de mal cumplimiento oscilan entre 13 y 93% (media: 40%)³⁴. El mal cumplimiento conlleva una serie de consecuencias que incluyen: recurrencia de la enfermedad, aumento de los ingresos hospitalarios y visitas a urgencias, riesgo de transmisión de enfermedades contagiosas y costes económicos tanto individuales como sociales. Levine calculó el coste debido al mal cumplimiento en las enfermedades cardiovasculares, en Estados Unidos, y estimó que, en 1984, el mal cumplimiento resultó en más de 125.000 muertes y varios miles de hospitalizaciones. De aquí se deriva un coste para la sociedad de 20 millones de días de trabajo perdidos que resultan en 1.500 millones de dólares en ganancias perdidas³⁵.

Según los resultados obtenidos en la revisión realizada por Sullivan et al³⁵, en 1990, aproximadamente un 5,5% de los ingresos están relacionados con la falta de adherencia al tratamiento. En esta revisión únicamente se incluyeron los estudios en los que se evaluaba el cumplimiento mediante una entrevista realizada por profesionales sanitarios. Estimaron el coste directo de estas hospitalizaciones en 8.500 millones de dólares. Estos resultados coinciden con los obtenidos en un estudio más reciente realizado en nuestro hospital¹⁸. Según Col et al³⁶ un 10% de los ingresos hospitalarios en personas ancianas son debidos al mal cumplimiento. En otros estudios realizados, los porcentajes han sido más bajos, fundamentalmente debido a que únicamente revisaban la historia clínica y no realizaban la entrevista con el paciente. A pesar de que el porcentaje es elevado, se infraestima el número de ingresos por mal cumplimiento debido a que en muchos casos es difícil atribuir la exacerbación al incumplimiento o a la evolución natural de la propia patología de base.

Los fármacos más comúnmente implicados en los ingresos debidos a mal cumplimiento son los *diuréticos*^{18,36}. Debido a las molestias que ocasionan, los diuréticos son los fármacos que más fácilmente abandonan los pacientes. Cuando se prescribe un diurético sería conveniente informar al paciente acerca de la importancia de seguir el tratamiento de forma continuada. En la literatura existen varios estudios que han logrado disminuir los ingresos por exacerbación de insuficiencia cardiaca mediante la educación de los pacientes.

Otro grupo de fármacos relacionado frecuentemente con falta de adherencia son los *broncodilatadores*³⁷. El tratamiento del asma y del EPOC es un tratamiento crónico complejo cuya dosificación y frecuencia de administración dificulta el adecuado cumplimiento, ya sea por defecto o por exceso.

La falta de adherencia al tratamiento de la diabetes puede provocar graves complicaciones e incluso hacer peligrar la vida del paciente. Sin embargo, los resultados obtenidos en los diferentes estudios sitúan el cumplimiento alrededor del 50%³⁸.

A estos grupos de fármacos debemos añadir los *tratamientos de la hipertensión y las hiperlipidemias*³⁹. En estas patologías el tratamiento es sencillo, sin embargo, debido a la ausencia de síntomas claros de enfermedad y a los escasos signos de mejora que produce el tratamiento, la falta de adherencia constituye un serio problema.

Finalmente es necesario mencionar el *tratamiento antirretroviral*. El tratamiento de la infección por VIH es un tratamiento crónico, complejo, con una elevada frecuencia de efectos adversos y que exige unas tasas de adherencia muy elevadas para conseguir inhibir la replicación viral⁴⁰. Es por ello que la atención este tipo de pacientes precisa un profundo seguimiento.

Según los diferentes estudios publicados, los motivos que dan los pacientes para la falta de adherencia son muy variados, siendo los más frecuentes: olvidos, desconocimiento, desmotivación, mejoría clínica, reacciones adversas o temor a reacciones adversas, entre otros.

La falta de adherencia aumenta a medida que disminuye el conocimiento de la medicación¹⁸. Por tanto, es necesario educar, tanto al paciente como a la familia, a cerca de la importancia del tratamiento. También se debe informar al paciente acerca de los efectos adversos que puede presentar durante el tratamiento y qué debe hacer si se presentan, de esta manera se reduce el temor y se promueve el cumplimiento. Así mismo, se debe indicar al paciente que, si abandona la medicación por un efecto adverso, informe a su médico. De esta manera, el facultativo podrá decidir si es necesario o no continuar con el tratamiento u ofrecer alguna alternativa. En algunos casos, los efectos adversos que atribuye el paciente al medicamento pueden no haber sido producidos por éste. Finalmente, para mejorar la adherencia es importante intentar que el paciente tome el mínimo de fármacos posibles, prescribiendo el mínimo número de formas farmacéuticas, con el mayor intervalo terapéutico posible. Para ello se puede recurrir a formas farmacéuticas con varios principios activos, fármacos de liberación sostenida, etc. Además, se debería intentar evitar los fármacos de dudosa eficacia terapéutica. Reduciendo el número de comprimidos se podría evitar que sea el paciente el que decida qué medicamento deja de tomar, sin consultar al especialista.

CONCLUSIONES

Si se consiguiera mejorar el conocimiento de los pacientes acerca de su enfermedad y tratamiento,

especialmente en el caso de los pacientes que están tomando mucha medicación o que tienen antecedentes de mal cumplimiento, posiblemente se conseguiría un mayor cumplimiento. Aunque cada paciente tiene derecho a decidir si toma o no su medicación, no podemos esperar que tome la decisión correcta si no tiene la suficiente información.

Sería interesante establecer estrategias de actuación tanto a nivel hospitalario como a nivel de las Áreas Básicas de Salud (mediante consejos al paciente sobre el uso de la medicación, boletines informativos, elaboración de protocolos, etc). Asegurando una terapéutica farmacológica adecuada e interviniendo en la educación de los pacientes se podría minimizar la aparición de PRM.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 417-419.
2. ASHP suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:165-166.
3. Hepler C, Strand M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47: 533-543.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. *JAMA* 1995;274:29-34.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
6. Johnson JA, Bootman. Drug-related morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.
7. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: Drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:929-944.
8. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-840.
9. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-707.
10. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228: 83-90.
11. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmac* 1992;33:61-68.
12. Dartnell JGA, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon MEH, Nestor PJ et al. Hospitalisation for adverse

- events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996; 164: 659-662.
13. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 341-347.
 14. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Métodos y resultados. *Med Clin (Barc)* 1998;91:124-127.
 15. Garijo B, de Abajo FJ, Castro MAS, Lopo CR, Carcas A, Frías J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991;188:7-12.
 16. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991;6: 450-459.
 17. Planells C, Rodríguez JM, Jiménez NV. Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectadas mediante el diagnóstico de ingreso. *Farm Hosp* 1993; 17: 133-143.
 18. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002;118(6):205-210.
 19. Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1422-1426.
 20. Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1252-1257.
 21. Schneitman-McIntire O, Farnen TA, Gordon N, Chan J, Toy WA. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1416-1421.
 22. Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:712-714.
 23. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:1696-1700.
 24. Tuneu L. Problemes relacionats amb els medicaments en pacients que ingressen en un Servei d'Urgències. Premi de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica 1996.
 25. Güemes M, Sanz E, García M. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:511-518.
 26. San Miguel MT, Vila MN, Azorín MD, Sanz JA, Díaz MS, de la Rubia A et al. Atenciones en puerta de urgencias por reacciones adversas a medicamentos. *Farm Clin* 1992;9:672-677.
 27. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un Servicio de Urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 1998;111:92-98.
 28. Mundet X, Ibáñez L, Díez J, Bundó M, Fandos JM, Ferrán M. Reacciones adversas a medicamentos en un servicio de urgencias. *Atención Primaria* 1988;5: 263-268.
 29. De Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MAS, Carcas A et al. Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989;92:530-535.
 30. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp* 1999;199:796-805.
 31. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes T, Vigiotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1994;51:2268-2272.
 32. Goettler M, Schneewiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring-cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997;6(S3):79-90.
 33. Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1284-1289.
 34. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *AJHP* 1991; 48:1978-1987.
 35. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: A literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ* 1990; 2:19-33.
 36. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-845.
 37. Taytard A. Assessing compliance in asthma patients. *Eur Respir J* 1992;5:125-126.
 38. Donis M, Torres MT, Orozco D, Merino J, Piñeiro F, Gil V. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en la diabetes no insulino-dependiente. *Atención Primaria* 1997;20:415-420.
 39. Puigventós F, Llodrà V, Vilanova M, Delgado O, Lázaro M, Forteza-Rey J, Serra J. Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: Diez años de publicaciones en España. *Med Clin (Barc)* 1997;109:702-706.
 40. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133 :21-30.