

**DETECCIÓN DE RESULTADOS
NEGATIVOS ASOCIADOS A LA
MEDICACIÓN DE PACIENTES DE LA
UNIDAD DE OBSERVACIÓN DEL ÁREA
DE URGENCIAS.**

Memoria que presenta Beatriz Calderón Hernanz

Para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

17 OCTUBRE 2007

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Profa. Dra. Dña: M^a José Faus Dáder

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Aspirante al Grado de Doctor en Farmacia

Beatriz Calderón Hernanz

D^a M^a José Faus Dáder, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de Granada. **D. Miguel Ángel Calleja Hernández**, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Nieves.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "Detección de resultados negativos asociados a la medicación de pacientes de la unidad de observación del área de urgencias", ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia **Dña Beatriz Calderón Hernanz** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a 17 de OCTUBRE de 2007.

Dra. Dña: M^a José Faus Dáder

Dr. D : Miguel Ángel Calleja Hernández

AGRADECIMIENTOS

Doy mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas que han hecho posible que esta tesis se haya podido llevar a cabo:

En primer lugar a mis directores de tesis Miguel Ángel Calleja y M^a José Faus, que durante todo momento me han animado y asesorado con sus conocimientos y experiencia.

También querría agradecer el esfuerzo y las horas de trabajo dedicadas por Jaime García de Tena, internista del servicio de Urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, sin el que me hubiera sido imposible el análisis y la evaluación de todos los pacientes para detectar y clasificar los RNM.

Igualmente estoy sumamente agradecida a David, mi estadístico particular, no sólo por ayudarme con los resultados, sino por enseñarme a entender la estadística y verla como una amiga para obtener aquello que necesitas.

Gracias a Milena y sus conocimientos del Office, por ayudarme a dar formato y estructurar tanta información.

Tampoco me puedo olvidar de todos aquellos compañeros del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Javier Marcos, Javier Chacón, Feli, médicos y

residentes que de alguna manera también han contribuido a que esta tesis sea una realidad.

Igualmente les agradezco a mis antiguas compañeras de trabajo, Charo y Gema por apoyarme y animarme en todo momento a continuar en esta aventura.

Por supuesto, nada de todo esto hubiera sido posible sin el apoyo y la confianza que siempre recibo por parte de mi familia, mis padres y hermano. La inquietud que me han trasladado desde pequeña por aprender y sacar las cosas positivas de la vida.

Tampoco me quiero olvidar de mis amigos y de Ana, por su apoyo incondicional.

A todos, muchas gracias.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	18
1.1. LOS RNM Y SU EVITABILIDAD	26
1.2. LOS RNM Y SU GRAVEDAD	26
1.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RNM.....	27
1.4. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	30
1.5. EQUIPO MULTIDISCIPLINAR	32
1.6. URGENCIAS-OBSERVACIÓN	35
1.7. LOS RNM Y COSTES.....	39
1.8. JUSTIFICACIÓN	40
2. OBJETIVOS.....	42
2.1. PRINCIPAL	42
2.2. SECUNDARIOS	42
3. METODOLOGÍA.....	44
3.1. DISEÑO ESTUDIO	44
3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	44
3.3. POBLACIÓN	45
3.3.1 Criterios de Inclusión:.....	46
3.3.2 Criterios de Exclusión:	46
3.4. PERIODO DEL ESTUDIO	46

3.5. TAMAÑO MUESTRAL.....	46
3.6. FUENTES PARA OBTENER LA INFORMACIÓN.....	47
3.6.1 <i>Para obtener los casos de RNM</i>	47
3.6.2 <i>Para cuantificar la eficacia de la presencia del fármaco</i>	49
3.7. MÉTODOS	51
3.7.1 <i>Evaluación de los RNM</i>	52
3.7.2 <i>Clasificación de los RNM</i>	52
3.7.3 <i>Evitabilidad de los RNM</i>	53
3.7.4 <i>Gravedad de los RNM</i>	54
3.7.5 <i>Factores asociados a la aparición de RNM</i>	54
3.7.6 <i>Medicamentos implicados</i>	56
3.7.7 <i>Causas de los fallos de la farmacoterapia</i>	57
3.7.8 <i>Eficacia farmacéutica para resolver o prevenir RNM</i>	57
3.7.9 <i>Costes</i>	59
3.8. ANÁLISIS DE DATOS	59
4. RESULTADOS	61
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES	61
4.1.1 <i>Pérdidas</i>	61
4.1.2 <i>Sexo</i>	62
4.1.3 <i>Edad</i>	62
4.1.4 <i>Número de medicamentos</i>	64
4.1.5 <i>Plantas medicinales</i>	66
4.1.6 <i>Hábito tabáquico</i>	68

4.1.7	<i>Consumo alcohol</i>	68
4.1.8	<i>Entrevista</i>	69
4.1.9	<i>Ingreso Hospitalario</i>	70
4.2.	PREVALENCIA DE RNM EN LOS USUARIOS DE LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS.	71
4.2.1	<i>RNM categoría</i>	71
4.2.2	<i>RNM tipo</i>	74
4.2.3	<i>RNM e Ingreso Hospitalario</i>	77
4.3.	GRAVEDAD RNM	81
4.3.1	<i>Por Categoría de RNM</i>	82
4.3.2	<i>Por Tipo de RNM</i>	83
4.3.3	<i>Gravedad por sexo del paciente</i>	84
4.3.4	<i>Gravedad por ingreso hospitalario</i>	85
4.3.5	<i>Gravedad por edad</i>	86
4.3.6	<i>Gravedad por número de medicamentos</i>	87
4.3.7	<i>Gravedad y pacientes polimedicados</i>	88
4.4.	EVITABILIDAD RNM	89
4.4.1	<i>Por categoría RNM</i>	89
4.4.2	<i>Por tipo de RNM</i>	90
4.4.3	<i>Evitabilidad por edad del paciente</i>	91
4.4.4	<i>Por tramos de edad</i>	92
4.4.5	<i>Evitabilidad por sexo del paciente</i>	94

4.4.6	<i>Evitabilidad y polimedicación.....</i>	94
4.4.7	<i>Evitabilidad e ingreso del paciente.....</i>	95
4.4.8	<i>Evitabilidad y gravedad del RNM.....</i>	96
4.5.	FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN RNM	97
4.5.1	<i>Edad.....</i>	97
4.5.2	<i>Sexo.....</i>	103
4.5.3	<i>Número de medicamentos.....</i>	106
4.5.4	<i>Hábito tabáquico.....</i>	109
4.5.5	<i>Consumo alcohol.....</i>	110
4.6.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	110
4.7.	GRUPO DE MEDICAMENTOS IMPLICADOS.....	112
4.7.1	<i>Análisis por Categoría RNM y Tipo de RNM.....</i>	114
4.8.	CAUSAS RNM	124
4.8.1	<i>Análisis de las causas que origina los RNM, según las categorías de RNM</i>	125
4.8.2	<i>Análisis de las causas que origina los RNM, según los tipos de RNM.....</i>	126
4.9.	EFICACIA FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O RESOLVER RNM	128
4.10.	COSTES	130
5.	DISCUSIÓN	132
6.	CONCLUSIONES.....	166
7.	ANEXOS	168

ANEXO I: HOJA RECOGIDA DE DATOS.....	169
ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	171
ANEXO 3:ESTADO DE SITUACIÓN	173
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PÉRDIDAS.....	61
TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR SEXO.....	62
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD EN LA MUESTRA.....	62
TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE MEDICAMENTOS DE LA MUESTRA	65
TABLA 5. ANÁLISIS DE LAS CATEGORÍAS DE LOS RNM.....	71
TABLA 6. ANÁLISIS DE LOS TIPOS DE RNM	74
TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DEL RNM SEGÚN INGRESO HOSPITALARIO	77
TABLA 8. TABLA DE CONTINGENCIA DE CATEGORÍA DE RNM SEGÚN INGRESO HOSPITALARIO.....	79
TABLA 9. TIPOS DE RNM E INGRESO HOSPITALARIO	81
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD SEGÚN LA CATEGORÍA DE RNM	83
TABLA 11. DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD SEGÚN EL TIPO DE RNM	84
TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD DEL RNM SEGÚN SEXO	85

TABLA 13. DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD DEL RNM SEGÚN INGRESO HOSPITALARIO.....	85
TABLA 14. PACIENTES POLIMEDICADOS Y GRAVEDAD DEL RNM.....	89
TABLA 15. EVITABILIDAD DE LOS RNM DETECTADOS	89
TABLA 16. EVITABILIDAD DEL RNM SEGÚN LA POLIMEDICACIÓN	95
TABLA 17. EVITABILIDAD DEL RNM SEGÚN SU GRAVEDAD.....	97
TABLA 18. EDAD MEDIA SEGÚN CATEGORÍAS DE RNM.....	98
TABLA 19. EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES SEGÚN CATEGORÍAS DE RNM Y NO RNM	99
TABLA 20. TEST DE DUNNETT	100
TABLA 21. DISTRIBUCIÓN DE LA CATEGORÍA DEL RNM SEGÚN EL SEXO.....	104
TABLA 22. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL TIPO DE RNM POR SEXO	106
TABLA 23. DISTRIBUCIÓN DE LOS RNM POR GRUPOS DE MEDICAMENTOS ...	107
TABLA 24. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	111
TABLA 25. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS POR RNM.....	112
TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN CADA TIPO DE RNM.....	119

TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS DE LOS RNM	124
TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DE LAS CATEGORÍAS DE LOS RNM SEGÚN SUS CAUSAS	125
TABLA 29. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE RNM SEGÚN SUS CAUSAS	127
TABLA 30. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS	129
TABLA 31. COSTE MEDIO POR INGRESO POR CATEGORÍAS Y TIPO DE RNM..	131

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. HISTOGRAMA DE LAS EDADES DE LA MUESTRA.....	63
GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN CONJUNTA DE LA EDAD Y EL SEXO.....	64
GRÁFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN LOS PACIENTES SE CONSIDEREN O NO POLIMEDICADOS	66
GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EL CONSUMO DE PLANTAS MEDICINALES.....	67
GRÁFICA 5. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL HÁBITO TABÁQUICO .	68
GRÁFICA 6. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL CONSUMO DE ALCOHOL	69
GRÁFICA 7. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EL INGRESO HOSPITALARIO.....	70
GRÁFICA 8. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS CATEGORÍAS DE RNM RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES QUE INGRESAN EN LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN	72
GRÁFICA 9. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS CATEGORÍAS DEL RNM RESPECTO AL TOTAL DE RNM DETECTADOS	73

GRÁFICA 10. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS TIPOS DE RNM RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES QUE INGRESAN EN LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN	75
GRÁFICA 11. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE TIPOS DE RNM RESPECTO A LOS RNM DETECTADOS	76
GRÁFICA 12. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE RNM SEGÚN CAUSEN INGRESO HOSPITALARIO	78
GRÁFICA 13. DISTRIBUCIÓN DE LAS CATEGORÍAS DE RNM EN PACIENTES QUE INGRESAN.....	79
GRÁFICA 14. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS TIPOS DE RNM SEGÚN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS	81
GRÁFICA 15. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS RNM POR SU GRAVEDAD .	82
GRÁFICA 16. EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA Y GRAVEDAD DEL RNM.....	86
GRÁFICA 17. GRAVEDAD DE LOS RNM SEGÚN EL NÚMERO DE MEDICAMENTOS	87
GRÁFICA 18. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS CATEGORÍAS DE RNM SEGÚN SU EVITABILIDAD	90
GRÁFICA 19. EDAD DE LOS PACIENTES Y EVITABILIDAD DEL RNM	91

GRÁFICA 20. EVITABILIDAD DEL RNM SEGÚN GRUPOS DE EDAD.....	93
GRÁFICA 21. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL INGRESO HOSPITALARIO SEGÚN LA EVITABILIDAD DEL RNM	96
GRÁFICA 22. EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES SEGÚN LA CATEGORÍA DE RNM	99
GRÁFICA 23. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS CATEGORÍAS DE RNM SEGÚN GRUPOS DE EDAD	101
GRÁFICA 24. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS TIPOS DE RNM SEGÚN GRUPOS DE EDAD.	102
GRÁFICA 25. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA CATEGORÍA DEL RNM SEGÚN SEXO	104
GRÁFICA 26. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS TIPOS DE RNM SEGÚN SEXO	105
GRÁFICA 27. DISTRIBUCIÓN DE RNM POR GRUPOS DE MEDICAMENTOS	107
GRÁFICA 28. NÚMERO MEDIO DE MEDICAMENTOS SEGÚN LA CATEGORÍA DE RNM	108
GRÁFICA 29. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL HÁBITO TABÁQUICO Y LOS RNM	109
GRÁFICA 30. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y LOS RNM.....	110

GRÁFICA 31. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS EN RNM.....	113
GRÁFICA 32. DISTRIBUCIÓN DE LA CATEGORÍA Y EL TIPO DE RNM SEGÚN LOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS	114
GRÁFICA 33. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS SEGÚN LOS RNM DE NECESIDAD.....	115
GRÁFICA 34. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS SEGÚN LOS RNM DE EFECTIVIDAD	116
GRÁFICA 35. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS SEGÚN LOS RNM DE SEGURIDAD	118
GRÁFICA 36. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM 1	120
GRÁFICA 37. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM 2	120
GRÁFICA 38. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM 3	121
GRÁFICA 39. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM 4	122

GRÁFICA 40. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM

5123

GRÁFICA 41. GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE RNM

6124

1. INTRODUCCIÓN

El Sistema Nacional de Salud Español persigue la prestación de una atención integral a la salud, orientada tanto a la promoción de la salud como a la prevención de enfermedades¹.

La prestación farmacéutica comprende los medicamentos y productos sanitarios y el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado y el menor coste posible².

El destinatario final de la prestación farmacéutica es el ciudadano, y en este sentido no hay que olvidar que el medicamento es una herramienta esencial en la lucha contra la enfermedad y sus consecuencias.

La autorización y puesta en el mercado de un nuevo medicamento depende de un proceso en el que participan distintos organismos que toman decisiones: Agencias de Evaluación de Medicamentos (Agencias Reguladoras), Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas e Instituciones sanitarias de las áreas asistenciales.³

El resultado del sistema de regulación en los niveles anteriores es una oferta muy amplia de medicamentos que llega a los distintos niveles asistenciales. El registro de un nuevo medicamento, de acuerdo con la normativa nacional y europea, garantiza su calidad, seguridad, y eficacia; sin embargo, esto no implica que el nuevo fármaco suponga una aportación relevante en la clínica, ni que el fármaco sea coste/efectivo o que su perfil de seguridad a largo plazo esté establecido.

El resultado de la política farmacéutica desarrollada en el Sistema Nacional de Salud garantiza la disponibilidad de los medicamentos necesarios así como la existencia de sistemas de garantía de calidad y seguridad⁴. No obstante, también hay un importante sobreconsumo de medicamentos en la población, entre otros motivos por la posibilidad generalizada de obtener medicamentos sin receta, que junto a la automedicación no responsable, afecta negativamente a la salud de los ciudadanos.

Además hay que destacar que los facultativos tienen una fuerte presión social para la prescripción de medicamentos por parte de la población, en ocasiones por la creencia errónea de que los medicamentos pueden curarlo casi todo, además de estar también sometidos a un fuerte entorno promocional por parte de la industria farmacéutica asociado a la presentación de los nuevos medicamentos comercializados.

Esta situación de sobreconsumo, junto a la existencia de dificultades para la realización del adecuado seguimiento farmacoterapéutico, conlleva elevadas

prevalencias de fallos en la farmacoterapia denominados Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), importante causa de demanda de atención sanitaria, que en algunos casos llega a superar el 30% de los pacientes atendidos en los servicios sanitarios, habiéndose constituido un importante problema de salud pública.⁵

La existencia de problemas derivados del uso de medicamentos existe desde mediados del siglo pasado, cuando Brodie escribía un informe a las cortes norteamericanas advirtiendo de la necesidad de un control del uso de medicamentos⁶. Desde entonces, diversos autores han tenido en cuenta este concepto, si bien su definición ha ido variando con el tiempo. Desde contemplar problemas relativos a la inseguridad de los medicamentos⁷, hasta que Strand y col contemplaron también la ineffectividad de los mismos⁸. Pero sería el grupo de expertos del Consenso de Granada de 1998 quienes propondrían una clasificación de los RNM en tres supracategorías: indicación, efectividad y seguridad, mutuamente excluyentes en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado⁹.

De esta manera, se considera a un medicamento como necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud que presenta el paciente. Un medicamento será ineffectivo, cuando no alcance suficientemente los objetivos terapéuticos esperados y será inseguro si empeora o produce algún problema de salud del paciente.

Los RNM quedaron finalmente, tras varias modificaciones,¹⁰ enunciados en el Tercer Consenso de Granada,¹¹ como resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de los medicamentos. Cada supracategoría se divide en dos, dependiendo de si el RNM es cuantitativo, es decir, de si depende de la magnitud del efecto.

En resumen, la clasificación establecida en el Tercer Consenso de Granada, de los RNM es la siguiente:

- RNM de Necesidad:

Problema de salud no tratado (RNM 1): El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita.

Efecto de medicamento innecesario (RNM 2): El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

- RNM de Efectividad:

Inefectividad no cuantitativa (RNM 3): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa (RNM 4): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

- RNM de Seguridad:

Inseguridad no cuantitativa (RNM 5): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa (RNM 6): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

De manera que los RNM son una variable de resultado clínico, un fallo de la farmacoterapia que conduce a la aparición de un problema de salud, mal control de la enfermedad o efecto no deseado^{12,13}

La cadena de acontecimientos relativa a los resultados negativos asociados a la medicación, incluye tres niveles:

1. El primer nivel identifica su etiología, según sea dependiente del medicamento, del paciente, del prescriptor, del farmacéutico y del sistema.
2. El segundo nivel son los fallos en la farmacoterapia, los RNM.
3. El tercer nivel engloba las consecuencias en salud del paciente, los problemas de salud producidos ante un mal control de la enfermedad o un efecto no deseado.

Los problemas relacionados con medicamentos se pueden utilizar como variables de proceso en el ejercicio del seguimiento del tratamiento farmacológico, que

suponen para el usuario un mayor riesgo de sufrir RNM. Es decir que se puede medir la calidad del proceso gracias a su análisis comparativo, evaluando sus causas y sus consecuencias.^{14, 15}

Quedan bien recogidos en la literatura numerosos estudios en donde el origen del problema de salud del paciente son los propios medicamentos^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26} Problemas de índoles muy diversas, desde el uso de medicamentos innecesarios por los pacientes, incumplimientos terapéuticos, reacciones adversas, interacciones, etc. El porcentaje de ingresos asociados a la utilización inadecuada de medicamentos oscila entre el 4,7% y el 33% según distintos estudios realizados^{27,28,29,30,31}

Se puede señalar que los RNM son un problema frecuente e importante. Si bien tras revisar la literatura es difícil su comparación, ya que no están bien estudiados puesto que tanto la metodología, las definiciones, las clasificaciones utilizadas así como las variables que miden difieren mucho de unos estudios a otros^{11,21} La mayoría se limita a estudiar, reacciones adversas, intoxicaciones, y algunos problemas que surgen por la suspensión de los tratamientos. No obstante ya empiezan a aparecer estudios publicados en España que siguen metodologías validadas para la detección y evaluación de los RNM³²

Aunque los medicamentos han contribuido decisivamente a la mejora de la esperanza y aumento de la calidad de vida, en ocasiones plantean problemas. En la actualidad, se dispone de un arsenal terapéutico inmenso hasta el punto de

que en España hay alrededor de 6500 presentaciones farmacéuticas, lo que implica un mayor riesgo de yatrogenia.³³

La morbilidad asociada a la farmacoterapia es un problema de creciente magnitud. Hepler y Strand la definen como la manifestación clínica o biosocial de los problemas relacionados con medicamentos no resueltos y que puede ser reconocida por el paciente, el cuidador o el clínico. Si no se detecta y resuelve puede conducir a la mortalidad relacionada con medicamentos que es el fracaso terapéutico definitivo.³⁴

En nuestro país, se ha estimado que se producen acontecimientos adversos por medicamentos en el 1,4% de los pacientes hospitalizados³⁵, entendiéndose por tal, cualquier daño, grave o leve, causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento o cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento.^{36, 37} Los acontecimientos adversos clasificados como no prevenibles, son los que todos conocemos como reacciones adversas a medicamentos (RAM), definidas por la OMS como todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica³⁸

La aparición de RAM son las más descritas en la literatura, así Lazarou y col llevaron a cabo un meta-análisis de estudios prospectivos sobre la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados estableciendo que la incidencia absoluta de

RAM serias fue del 6.7% y el 0.32% de RAM fatales; poniendo estos efectos adversos entre la cuarta y sexta causa de mortalidad.³⁹

La FDA clasifica a las RAM en seis categorías:

- Tipo A (Aumento): Frecuentes, esperadas por el mecanismo de acción y dosis dependientes.
- Tipo B (Extrañas): extrañas, imprevisibles y no dosis dependientes (idiosincrásica, inmunológica)
- Tipo C (Crónicas): por la administración prolongada, al darse fenómenos adaptativos y acumulativos celulares.
- Tipo D (Retardadas): aparecen un tiempo después de la administración (teratogénesis y carcinogénesis)
- Tipo E (Fin del tratamiento): efecto rebote al suspender la medicación.
- Tipo F (Externos): por agentes distintos al principio activo.

Cada RAM va a originar un tipo de RNM de seguridad. De manera que los RNM en los que el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento, se originarán ante reacciones tipo B, D y F; sin embargo, los RNM donde el problema de salud que sufre el paciente es consecuencia de una inseguridad cuantitativa del medicamento, procederán de reacciones tipo A, C, D, E y F. Además en estos últimos se incluirán también las intoxicaciones absolutas o relativas por medicamentos⁴⁰.

1.1. LOS RNM Y SU EVITABILIDAD

Son muchos los factores que pueden influir al fallo de la farmacoterapia. En muchas ocasiones no son evitables, como es el caso de determinadas reacciones adversas de medicamentos. Sin embargo, en muchas otras un adecuado seguimiento del paciente evitaría su aparición.⁴¹

Los estudios realizados tanto en el ámbito ambulatorio⁴², como en el hospitalario⁴³, ponen de manifiesto que la mayoría de los RNM detectados son susceptibles de ser evitados, llegando a alcanzar cifras hasta de un 70%^{5, 44}. Ello implica que si hubiera sido posible actuar sobre dicho proceso e interceptar el error antes de que ocurriera, estos efectos podrían haberse evitado.

Hay tres elementos claves para definir el concepto de morbilidad prevenible:

- El RNM debe ser reconocible y la probabilidad de un resultado indeseable debe ser predecible.
- Las causas deben ser identificables.
- Las causas deben ser controlables.

1.2. LOS RNM Y SU GRAVEDAD

De igual manera, conocer la gravedad de los RNM amplía el conocimiento sobre los mismos. De entre las muchas clasificaciones encontradas^{17,23,42,45,46,47} el Sistema Español de Farmacovigilancia codifica la gravedad de las reacciones adversas según los siguientes criterios:

- leve, si es banal, de poca importancia y de corta duración, que en principio no afecta sustancialmente a la vida del paciente (Ej.: diarrea, urticaria)
- moderada, como aquella reacción adversa que ocasione ingreso hospitalario o una baja laboral o escolar (ej. Hepatitis, distonía aguda)
- grave, ya que amenaza la vida del paciente, como puede ser el caso de una necrosis hepática, anemia aplásica o choque anafiláctico.
- mortales, aquellas que producen la muerte del paciente ⁴⁸

1.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RNM

Determinadas situaciones exigen un especial cuidado farmacéutico⁴⁹:

- Pacientes especialmente vulnerables a los efectos adversos por estar en situaciones fisiológicas delicadas (personas de edad, insuficiencia renal o hepática, etc.)
- Pacientes que requieren una evaluación y manipulación continua de la farmacoterapia debido a su situación clínica (diabetes, hipertensión, etc.)
- Pacientes expuestos a medicación múltiple y susceptibles por tanto de presentar un alto riesgo de interacciones.
- Pacientes que requieren ser tratados con medicamentos de extrema toxicidad potencial (antineoplásicos, anticoagulantes), etc.

De hecho es bien conocido que aunque son múltiples los factores asociados a la aparición de RNM, se pueden resumir en los relacionados con los pacientes, con

la prescripción, o con el medicamento en cuestión y por tanto deben tenerse en cuenta a la hora de prevenir los efectos no deseables consecuencia del uso de los medicamentos, o sea a la hora de prevenir la aparición de RNM.

La edad del paciente es una característica a tener en cuenta a la hora de establecer un tratamiento tanto para la elección del medicamento como para la elección de la dosis y posología más adecuada; por el contrario el género parece no influir en la aparición de los RNM ^{16,19,20,24,50}

El número de medicamentos que el paciente toma (polimedicación), el uso de medicamentos con estrecho margen terapéutico, así como la automedicación también se consideran factores asociados a la ocurrencia de un RNM ^{20,24,50}

Respecto al prescriptor algunos autores presentan entre los factores asociados a la aparición de un RNM, la prescripción del médico especialista, debido a la especificidad de las prescripciones de estos facultativos ²⁰ Elegir el medicamento adecuado, no debe basarse sólo en su indicación sino en las características del paciente, sus patologías concomitantes así como del resto de medicamentos que tome éste ⁵⁰.

El cumplimiento o no del tratamiento, es un claro factor relacionado con un efecto no deseado del tratamiento farmacológico de un paciente ²⁴

Igualmente ocurre con el grado de conocimiento del tratamiento ya que el mejor conocimiento de la medicación parece que favorece el cumplimiento y por tanto es de esperar que minimice la aparición de RNM.

La existencia de patologías asociadas puede facilitar la falta de observancia del tratamiento por parte de los pacientes, que la polimedicación que conlleva esta situación favorezca la interacción entre medicamentos y con ello la aparición de resultados negativos asociados a la medicación.

A modo de resumen, los RNM cuyo origen está en la prescripción médica o en la dispensación del fármaco, ocurren cuando no se utiliza el medicamento más efectivo o seguro para el paciente o bien no es el medicamento más adecuado. De igual manera se incluirían los RNM producidos por falta de tratamiento. Tras la prescripción, el propio paciente, puede a través de su actitud, conducta y características personales, ser el responsable de los fallos de la farmacoterapia. Finalmente, la propia variabilidad en la respuesta a los medicamentos, tanto farmacocinética como farmacodinámica, es otro factor a tener en cuenta de aparición de RNM⁵¹

Otro punto interesante es conocer los tipos de medicamentos implicados en la aparición de los RNM.

1.4. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El procedimiento que permite identificar, resolver y prevenir los RNM es el Seguimiento Farmacoterapéutico, definido por Hepler y Strand en 1990 como el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente. Los factores socioeconómicos influyen decisivamente en la prestación de la atención sanitaria, el uso racional de los medicamentos y el desarrollo de la atención farmacéutica ³⁴

El tipo de resultado negativo asociado a la medicación que el farmacéutico debe detectar y resolver, es la clave de la atención farmacéutica, entendiéndose por tal la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva a la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan enfermedades.⁵²

Álvarez de Toledo y col, ⁵³decían que Atención Farmacéutica consiste en realizar una Intervención Farmacéutica.

Se dice que se ha resuelto un RNM cuando la intervención que se ha realizado para resolverlo ha dado lugar a la desaparición o mejora del problema de salud que lo originó.

Para identificar, prevenir y resolver RNM es necesario contar con una metodología estandarizada que permita realizar el Seguimiento del Tratamiento Farmacológico⁵⁴. Para ello, no sólo es importante la información recogida en la Historia clínica de los pacientes, sino que el papel que el propio paciente juega como informador acerca de sus problemas de salud y de los medicamentos que éste utiliza es una herramienta muy útil para la detección de RNM.

La entrevista con el paciente permite obtener la información suficiente para establecer la relación entre el problema de salud y el tratamiento farmacológico^{55,56}.

La metodología Dáder, adaptada a Hospitales, ha establecido una pauta de entrevista que permite dicha relación, permitiendo por tanto la consecución del seguimiento farmacoterapéutico⁵⁷. Se basa en la técnica de resolución de problemas con pacientes reales y se caracteriza por ser sencillo, de tal manera que no ocupa tiempo excesivo ni requiere recursos económicos importantes y así es compatible con las actividades farmacéuticas diarias ya que está pensado para profesionales en ejercicio, inicialmente en el ámbito ambulatorio para farmacia comunitaria, aunque ya se ha extendido a hospitales^{58,59}.

Para realizar la evaluación de los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia de un paciente, se parte del estado de situación. Se trata de una configuración de emparejamiento horizontal entre problemas de salud y los medicamentos que el paciente está utilizando para ese problema de salud. Una vez completado el estado de situación, se inicia un proceso sistemático de preguntas. La primera indaga acerca del posible daño producido por una farmacoterapia innecesaria. Seguidamente se indaga la efectividad de todos los medicamentos que tienen una acción conjunta para un problema de salud. Finalmente se evalúa la seguridad, de cada uno de los medicamentos por separado. Al finalizar todas las líneas de tratamiento farmacológico, pueden quedar algunos problemas de salud sin medicación asignada, que también deberán relacionarse o con los problemas de no necesidad o con los de inseguridad.

1.5. EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

Farmacéuticos, médicos, enfermeros y profesionales de la salud necesitan trabajar juntos para desarrollar estrategias y protocolos que mejoren el uso de los medicamentos y disminuyan los costes⁶⁰. El papel de los farmacéuticos de los hospitales como parte de los equipos multidisciplinares ha sido bastante estudiado ⁶¹. Las intervenciones farmacéuticas dirigidas a reducir cualquier incidente negativo relacionado con la farmacoterapia, a nivel de prescripción, dosificación, administración, adherencia, efectos secundarios, etc...han demostrado que consiguen reducir porcentajes muy elevados de RNM . ^{62,63}

En el ámbito hospitalario, y desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, se puede clasificar a los pacientes en tres grupos fundamentales: ingresados, ambulatorios y externos. Los pacientes ingresados, son aquellos que como su nombre indica, ingresan en el hospital, produciendo las estancias. Los pacientes ambulatorios acuden al hospital a recibir algún tipo de tratamiento, que no requiere su ingreso más que por unas horas, como es el caso de pacientes que acuden a hospital de día a recibir ciclos de quimioterapia. Por último los pacientes externos son aquellos que únicamente acuden al hospital a recoger medicación de uso hospitalario.

Estos tres tipos de pacientes pueden potencialmente requerir la asistencia sanitaria desde el servicio de urgencias del hospital, e incluso acabar siendo trasladados a la observación del mismo.

Numerosos trabajos publicados en la literatura, justifican la inclusión de un farmacéutico adaptado a las necesidades específicas de cada paciente y del sitio donde está ubicado, dentro del equipo sanitario. Por poner algún ejemplo, Leape y colaboradores investigaron la participación del farmacéutico en los países de visita junto con los médicos en una unidad de cuidados intensivos y encontraron en esta participación un potente medio de prevenir errores de medicación. El farmacéutico informa sobre posología, interacciones medicamentosas, indicaciones, alternativas terapéuticas, revisa la prescripción, previene errores de medicación junto a la enfermería y provee informaciones sobre la seguridad

de los medicamentos. Los médicos aceptaron 362 de las 365 recomendaciones hechas por el farmacéutico y el índice de eventos adversos prevenibles fue reducido en un 66%⁶².

La prescripción inapropiada ha sido identificada como uno de los cinco mayores problemas que reducen la calidad de los cuidados al paciente. Este problema está asociado al gasto innecesario con medicamentos, ingresos y readmisiones hospitalarias. Además, suele ocurrir entre pacientes que utilizan muchos medicamentos y ancianos. Según Hanlon y colaboradores, el farmacéutico puede mejorar y mantener una prescripción conveniente a pacientes ancianos polimedicados de alto riesgo, con la prevención de eventos adversos a medicamentos⁶⁴.

La ausencia del tratamiento farmacológico también se ha identificado como un resultado negativo asociado a los medicamentos. Tuneu y colaboradores observaron que un 19% de las urgencias hospitalarias eran causadas por un RNM y que uno de los tipos de RNM más frecuentes fue la indicación no tratada²⁴. Climente y colaboradores encontraron que los RNM son la causa del 63,9% de los ingresos hospitalarios y uno de los RNM que se presenta con mayor frecuencia en esta población era la necesidad de tratamiento adicional⁶⁵.

Hatoum y Akras ⁶⁶ hicieron una revisión en la literatura sobre el valor y la aceptación de los servicios farmacéuticos promovidos por farmacéuticos en

farmacia ambulatoria. También se encuentran publicados muchos trabajos que documentan el efecto positivo de los servicios farmacéuticos a los pacientes ambulatorios y que justifican la continuidad de este servicio.^{67,68,69,70,71,72}

1.6. URGENCIAS-OBSERVACIÓN

Los servicios de urgencias de los hospitales, en general, por ser el primer contacto del paciente con el ámbito hospitalario, permiten recoger un número elevado de casos que reflejan la problemática derivada del uso de los medicamentos, que se genera tanto en atención primaria como en especializada, incluyendo los resultados negativos asociados a la medicación causados por automedicación, prescripción, administración, etc.

Tras un problema de salud, el tratamiento farmacológico, prescrito por el médico con fines curativos o paliativos, no siempre es efectivo, seguro e incluso necesario.

En otras ocasiones, el mismo paciente al acudir a distintos especialistas, por diferentes o el mismo motivo, recibe tratamientos duplicados, o innecesarios. También hay pacientes que deciden automedicarse. Y en muchas otras es la falta de tratamiento farmacológico lo que le está ocasionando el problema de salud.

Junto a todo esto, la mayor esperanza de vida de los españoles o la mayor prevalencia de enfermedades crónicas o pacientes polimedicados, son otros

factores que influyen en un mayor consumo de medicamentos, que genera la necesidad de articular políticas de uso racional de medicamentos.

La calidad en la prestación farmacéutica debe asegurar que la prescripción de medicamentos se haga sobre la base de la evidencia científica, para que se maximice la efectividad y se minimicen los riesgos para que el paciente disponga del medicamento adecuado para el tratamiento de su patología.

Junto a ello, es necesario asegurar la información adecuada al paciente a fin de propiciar la necesaria continuidad y buen cumplimiento de los tratamientos. Al tiempo, es necesario establecer estrategias de seguimiento farmacoterapéutico que permitan evaluar el resultado de los tratamientos, previniendo y solucionando los problemas relacionados con el uso de los medicamentos que aparecen cuando falla la farmacoterapia.

El uso racional de los medicamentos, además de favorecer la eficiencia, puede producir más beneficios en términos de salud, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y el control de las enfermedades crónicas, disminuir las complicaciones de muchas patologías, los ingresos hospitalarios, y por tanto la mortalidad.

La educación, los conocimientos y la experiencia del farmacéutico, indudablemente pueden afectar a los resultados y, por supuesto, a la calidad total de los servicios clínicos⁷³.

El paciente está sujeto a muchos factores que pueden afectar su evolución clínica satisfactoria por lo que debe ser el centro de las actividades de los profesionales sanitarios.

La sobrecarga de trabajo en los servicios de urgencias hospitalarias conduce casi irremediablemente, a una disminución de la calidad asistencial. Ante esta situación se debe tratar de aumentar las prestaciones del servicio de urgencias. Esto se consigue mediante la organización del trabajo y del personal. Todo esto ofrece la oportunidad al farmacéutico de contribuir a mejorar la calidad del cuidado que recibe el paciente y reducir los costes sanitarios mediante la prevención de dicha morbilidad.⁶⁵

La OMS afirma en uno de sus documentos que el modo de conseguir una utilización racional y eficiente de los medicamentos pasa necesariamente por una mayor responsabilización de los farmacéuticos en cuanto al resultado de la terapia farmacológica en los pacientes⁷⁴

El escenario de la observación, permite, que la relación farmacéutico paciente y farmacéutico médico se mantenga durante un amplio periodo de tiempo, lo que

facilita la intervención farmacéutica para resolver o prevenir resultados clínicos negativos de la farmacoterapia.

Las unidades de observación de los servicios de urgencias, están pensadas para recibir pacientes durante un periodo de 24 y 48 horas; pasado el cual, el enfermo ingresa en el hospital o es dado de alta. Los pacientes candidatos a la unidad de observación son pacientes que necesitan un diagnóstico y tratamiento rápido, someterse a exploraciones más exhaustivas y que por tanto, requieren un tiempo más prolongado para que les den los resultados. También hay pacientes a la espera de la evolución clínica, tras haber recibido tratamiento. La mayoría de las veces terminan ingresando, ya que es una realidad que haya pacientes a la espera de recibir una cama para ser hospitalizados.

Generalmente, los pacientes trasladados a la observación que tienen edad avanzada y patologías crónicas con enfermedades asociadas, tienen más eventos adversos a los medicamentos, ya que están expuestos a una mayor cantidad de medicamentos, lo que incrementa el riesgo de errores de medicación e interacciones medicamentosas así como sus parámetros farmacocinéticos pueden alterar su sensibilidad a fármacos^{75,76}.

Por todo esto, el farmacéutico dispone del tiempo suficiente para realizar la anamnesis farmacológica a través de la entrevista con el paciente, con el fin de detectar RNM causa de consulta al servicio de urgencias, así como informar al médico sobre RNM originados en el área de observación o recomendar

actuaciones para evitar RNM potenciales. En el papel del farmacéutico están incluidas las funciones de información sobre medicamentos, la resolución de los problemas relacionados al paciente y a su medicación y, también, la toma de decisiones considerando los medicamentos prescritos, la monitorización de la terapia y el ajuste del régimen farmacológico⁷⁷

1.7. LOS RNM Y COSTES

Desde el punto de vista del gasto, la factura farmacéutica es una de las causas por las que la gestión de medicamentos tiene un interés de primer orden por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas. Los RNM tienen consecuencias económicas para el paciente y la sociedad^{78, 79}

Por poner algún ejemplo, estudios en Estados Unidos han establecido que los RNM son entre la cuarta y sexta causa de muerte hospitalaria^{80,81} y el coste anual de morbilidad y mortalidad asociado a los medicamentos ha sido estimado en más de 136 billones de dólares⁸². Schneider y colaboradores evaluaron el coste de los resultados negativos asociados a la medicación en un hospital universitario: detectaron 1.911 RNM en un año con un coste estimado de 1.5 millones de dólares⁸³.

Hay también una gran variabilidad en la literatura acerca de la repercusión económica de los ingresos por medicamentos. Sin embargo, las diferencias entre los distintos estudios en la estimación del coste, así como de los costes de la asistencia sanitaria en los distintos países, no influyen a la hora de atestiguar que

los ingresos motivados por medicamentos consumen una parte importante de los presupuestos destinados a la sanidad.

La contribución de los farmacéuticos en el cuidado de la salud de los pacientes ha demostrado una contención de costes asistenciales y la mejora de la calidad de la farmacoterapia en unidades de hospitalización.^{84 ,85 ,86 ,87, 88}

1.8. JUSTIFICACIÓN

La presencia de un farmacéutico como parte del equipo multidisciplinar de la urgencia, permite identificar RNM que puedan o podrían potencialmente incrementar la estancia hospitalaria. Por lo que el estudio de los RNM y la intervención que desde el servicio de observación se pueda establecer, podrá mejorar notablemente la calidad de la prestación farmacéutica.

Por tanto, el estudio, de los RNM en los pacientes que son trasladados a la unidad de observación del servicio de urgencias del hospital, son de especial interés ya que:

Los servicios de urgencias son accesibles a toda la población, luego el resultado será representativo.

Permite detectar aquellos problemas de salud derivados del uso de medicamentos que causan ingreso hospitalario, y /o permanencia en el hospital con el fin de evaluar su evitabilidad, para tomar en un futuro las medidas necesarias para prevenirlos y así reducir el número de consultas a la urgencia del hospital.

El farmacéutico en el área de observación, como experto del medicamento, colabora junto al médico en conocer el tratamiento farmacológico del paciente. De esta manera, el médico dedica su tiempo a la anamnesis y pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico. Con los conocimientos de ambos profesionales en conjunto se consigue acelerar la asistencia sanitaria, mejorando la calidad asistencial considerablemente.

2. OBJETIVOS

2.1. PRINCIPAL

1. Describir los RNM detectados en los pacientes que son trasladados a la unidad de observación en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
 - i. Estimar la prevalencia de los RNM
 - ii. Establecer la relación entre los RNM detectados y el ingreso hospitalario.

2.2. SECUNDARIOS

2. Determinar la gravedad de los RNM detectados en los pacientes trasladados a la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
3. Establecer la evitabilidad de los RNM detectados en los pacientes trasladados a la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

4. Determinar factores asociados a la aparición de los RNM detectados en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
5. Identificar los medicamentos involucrados en los RNM detectados en la unidad de observación del servicio de urgencias Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
6. Analizar las causas de los RNM detectados en la unidad de observación del servicio de urgencias Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
7. Cuantificar la eficacia de la presencia del farmacéutico en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias a través de sus intervenciones para resolver o prevenir RNM.
8. Conocer los costes asociados a la atención urgente de los pacientes con RNM, evitables y no evitables, en el periodo de estudio en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo en una cohorte de pacientes .

3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio fue realizado en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Este hospital es un centro de tercer nivel, y se halla emplazado en la histórica ciudad de Alcalá de Henares, situada al este de la Comunidad de Madrid.

El área de la que es centro de referencia el hospital, está formada por dos grandes municipios urbanos, Alcalá de Henares y Torrejón de Ardoz, que absorben el 94,2% de la población y por zonas rurales que contienen los municipios restantes.

La oferta sanitaria pública se presenta en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en dos centros de Asistencia Especializada y en los centros de Salud.

La población a la que da cobertura el hospital es de unos 350.000 habitantes.

El hospital cuenta con 460 camas funcionantes de hospitalización, 11 quirófanos más 2 urgentes y 28 servicios con consultas en el hospital. Ofrece los servicios de urgencias médico quirúrgicas: el área quirúrgica no incluye neurocirugía, maxilofacial, cirugía cardiaca y vascular, oftalmología y cirugía plástica.

Además, ofrece servicios de farmacia, radiodiagnóstico, análisis clínicos, microbiología, hematología, bioquímica, inmunología y banco de sangre.

La actividad asistencial que desarrolló el área de urgencias del Hospital Príncipe de Asturias durante el año 2005, supuso que la atención sanitaria cubriese un total de 157.359 pacientes (126.272 adultos) de los que 22.868 ingresaron.

También se encuentra ubicada la unidad de observación dotada con 14 camas y sus correspondientes camas supletorias. El número de estancias en camas de la observación, evitando posibles ingresos, permite hacer frente a la gran demanda de hospitalización que cada vez es mayor, debido a un aumento considerable en la población.

3.3. POBLACIÓN

Pacientes adultos atendidos en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

3.3.1 Criterios de Inclusión:

- Todos los pacientes adultos que son ingresados en la unidad de observación del servicio de urgencias a diario.

3.3.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes pediátricos, menores de 18 años.
- Intoxicaciones voluntarias con drogas o alcohol; intentos autolíticos, ya que no son considerados RNM puesto que el uso de los medicamentos no era con fines terapéuticos.

3.4. PERIODO DEL ESTUDIO

El periodo del estudio fue de 6 meses (Septiembre 2005 hasta Febrero del 2006)

3.5. TAMAÑO MUESTRAL

Según los datos publicados en la literatura científica, aproximadamente el 30% de los pacientes que ingresan en el Hospital es por un RNM.

En el año 2005, hubo 8.760 ingresos en la observación del Hospital, de manera que fijando un Intervalo de Confianza del 95%, se necesita un tamaño muestral de 311 pacientes para que tenga la suficiente potencia estadística.

Considerando un 5% de pérdidas, por imposibilidad de realizar la entrevista al paciente y/o cuidador, por ausencia de colaboración, por falta de conciencia, etc. será necesario obtener una muestra de 330 pacientes.

La selección de los pacientes se realizará por muestreo aleatorio por cluster. Los 6 meses de recogida de datos tienen 264 clusters (22 días laborables x 6 meses x 2 clusters mañana y tarde). En cada cluster se recogerán los primeros 5 pacientes que hayan ingresado en la observación, por lo que para alcanzar los 330 pacientes se necesitan 66 clusters. De manera que de los 264 clusters posibles, se requiere aleatorizar 66.

3.6. FUENTES PARA OBTENER LA INFORMACIÓN

3.6.1 Para obtener los casos de RNM

- **Historia Clínica:** se revisó la historia clínica de cada paciente seleccionado, registrándose: Antecedentes personales y familiares, alergias, medicación, anamnesis del problema objetivo de tratamiento (examen físico general y pruebas complementarias), diagnóstico clínico, etc.... según anexo I

- **Entrevista realizada al paciente y/o cuidador:** Siguiendo la metodología Dáder ^{22,57,89} a través un cuestionario diseñado y validado, que consta:

1. Problemas de salud del paciente:

- Síntomas
- Antecedentes médico-quirúrgicos del paciente
- Juicio clínico de urgencias

2. Farmacoterapia del paciente:

- Cuántos medicamentos tomaban antes de acudir al Hospital.
- Alergias a medicamentos conocidas.
- Medicamentos (nombre comercial y/o principio activo) que toma y su dosis.
- Cuándo los toma (posología) y cómo los toma (pauta y vía de administración)
- Desde cuándo toma los medicamentos y hasta cuándo los tiene que tomar.
- Para qué los toma o se lo mandaron (conocimiento por parte del paciente de la indicación)
- Quién le mandó el medicamento: prescriptor (médico de cabecera, especialista, indicación del farmacéutico o automedicación)
- Cómo le va con el medicamento: conocer la experiencia personal del paciente con su medicación.

- Existencia de medicamentos con estrecho margen terapéutico, así como control periódico de la medicación.

- Cumplimiento del tratamiento: se llevan a cabo tres preguntas sucesivas:

¿Olvidó ayer tomar este medicamento?

¿Lo olvidó anteayer?

¿Y en los últimos 5 días, dejó de tomar alguna toma?)

3. Datos sociodemográficos del paciente:

- Edad

- Genero

4. Hábitos del paciente:

- Tabaco

- Alcohol

- Plantas medicinales

- **Los datos económicos** se obtendrán de la Dirección de Gestión del Hospital

3.6.2 Para cuantificar la eficacia de la presencia del farmacéutico

3.6.2.1. Para la consecución de este objetivo se diseñó un estudio cuasiexperimental en el que se incluyeron todos los pacientes que eran

trasladados a la unidad de observación de lunes a viernes, en horario de 8:00h a 15:00h, durante los 6 meses del estudio.

3.6.2.2. Después de detectar los RNM, el farmacéutico establecía estrategias de intervención para resolver aquellos que se habían manifestado o prevenir la aparición de los que podían suceder, según las circunstancias de cada paciente. En aquellos casos en que se determinaba que hacía falta intervenir, se comentaban las incidencias con el médico o enfermera responsable.

3.6.2.3. Se registraban los tipos de intervenciones realizadas así como el porcentaje de aceptación por parte de los clínicos.

- **Registro de las Intervenciones Farmacéuticas** realizadas en la unidad de observación para resolver o prevenir RNM. El registro de las intervenciones consta de tres partes:
 - Adecuación a la política del centro.
 - RNM
 - Información

- **Registro del nivel de aceptación de las Intervenciones Farmacéuticas** por parte de los facultativos.

3.7. MÉTODOS

- Solicitud de consentimiento informado del paciente (anexo 2)
- Estudio del caso clínico: elaboración del estado de situación: (anexo 3)

Se trata de disponer de forma resumida de la información más relevante acerca de los problemas de salud y tratamiento farmacológico de cada paciente utilizando la información recabada de:

- La Historia Clínica del paciente.
- La entrevista al paciente y/o cuidador, siguiendo la metodología Dáder

Se procederá a cumplimentar el cuestionario elaborado y validado a todos los pacientes seleccionados en la muestra por el farmacéutico.

La entrevista se realizará en la unidad de observación, previo al alta o ingreso del paciente. En caso de ser necesario se procederá al contacto telefónico con los pacientes para completar los datos del tratamiento farmacológico que no hubiese sido posible obtener durante la entrevista. Si no dispusiesen de teléfono y no se hubiese completado la información, los individuos serán considerados no respondedores.

- Fase de estudio:

Revisión de la literatura científica para estudiar todos y cada uno de los medicamentos que el paciente usa hasta acudir al hospital y ser trasladado a la unidad de observación, buscando posible relación con su problema de salud. Estudio, si fuera necesario, del problema de salud.

3.7.1 Evaluación de los RNM

Se identifican los RNM tras el estudio de cada medicamento y/o problema de salud. El equipo evaluador estará compuesto en una primera fase por un farmacéutico que analizará las historias y los cuestionarios y propondrá una sospecha de RNM en cada caso clínico, posteriormente se reevaluará por un médico que confirmará o no el diagnóstico de RNM. En el caso de que no confirme el diagnóstico de RNM, se clasificará como no RNM.

3.7.2 Clasificación de los RNM

El Tercer Consenso de Granada^{10,11} establece una clasificación de RNM en seis categorías, que a su vez se agrupan en tres supra categorías:

- De Necesidad:

Problema de salud no tratado (RNM 1): El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita

Efecto de medicamento innecesario (RNM 2): El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

- De Efectividad:

Inefectividad no cuantitativa (RNM 3): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa (RNM 4): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

- De Seguridad:

Inseguridad no cuantitativa (RNM 5): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa (RNM 6): El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Una vez identificados los RNM se procederá a calcular las proporciones de prevalencia de RNM y su intervalo de confianza al 95%. Igualmente se calculará la distribución de frecuencias de cada tipo de RNM y sus prevalencias.

3.7.3 Evitabilidad de los RNM

Se utilizará el cuestionario de Baena y col, a partir del de Schumock y col⁹⁰, modificado por Otero y col²⁰ para clasificarlos en evitables o no.

Se considera un RNM como evitable cuando se hubiera podido adoptar una conducta clínica para solucionar dicho problema de salud. Para ello se lleva a cabo una batería de 13 preguntas a las que ha de someterse el RNM que se pretende analizar; la respuesta afirmativa de una o más de estas preguntas lleva a la conclusión de que el RNM es evitable.⁴⁴

3.7.4 Gravedad de los RNM

Para establecer la gravedad de los RNM detectados se utilizará la clasificación del Sistema Español de Farmacovigilancia en las categorías de:⁴⁸

-Leve: si es banal, de poca importancia y de corta duración y en principio no afecta sustancialmente a la vida del paciente.

-Moderada: ocasiona ingreso hospitalario o baja laboral o escolar.

-Grave: amenaza directamente la vida del paciente.

-Mortal: causa la muerte del paciente.

3.7.5 Factores asociados a la aparición de RNM

Para conocer los factores asociados a la aparición de RNM se tuvieron en cuenta las siguientes variables de estudio:

Variable dependiente:

Resultados negativos asociados a la medicación (RNM): variable categórica.

Quedan enunciados en el Tercer Consenso de Granada¹¹ como problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no-consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

Variables Independientes

Edad: Variable categórica ordinal, que indica el número de años de vida del paciente. Recogida en 3 categorías: 18-40; 41-65; >65.

Sexo: Variable nominal con dos categorías: Hombre, Mujer.

Medicamentos Crónicos: Número de medicamentos que estaban prescritos por los médicos, o automedicación por el paciente previo a su llegada a la observación (variable numérica)

Polimedicación: Variable dicotómica (si/no) Se considera polimedicado cuando el número de medicamentos que toma a diario el paciente es superior a 5, de acuerdo a la definición del Servicio Andaluz de Salud⁹¹.

Tabaco: Mide el hábito tabáquico del paciente. Variable categórica: no fuma, fuma menos de 10 cigarrillos, fuma entre 11 y 20 cigarrillos, fuma más de 20 cigarrillos.

Consumo de alcohol: Mide si el paciente ha consumido algún tipo de alcohol los 7 días previos a acudir al Hospital. Variable dicotómica (si/no)

Se realizará un descriptivo de las variables de estudio. Para establecer los factores asociados a la aparición de RNM se procederá a un análisis estadístico de asociación entre éstos y cada una de las variables independientes. Con aquellas variables que encontremos significación estadística en el análisis univariante con la ocurrencia de RNM, se procederá a un análisis multivariante para la identificación de posibles variables contundentes.

3.7.6 Medicamentos implicados

Para identificar los medicamentos implicados en los RNM detectados, se recabará la información a través del cuestionario y de la Historia Clínica.

Se procederá a agruparlos según la clasificación anatómica de especialidades ATC⁹²

- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
- Antialérgicos
- Antiinfecciosos
- Dermatológicos
- Dietoterápicos
- Efectos y accesorios
- Fórmulas magistrales
- Órganos de los sentidos
- Preparados hormonales
- Antiparasitarios
- Sangre y órganos hematopoyéticos
- Sistema cardiovascular
- Sistema genitourinario y hormonas sexuales
- Sistema musculoesquelético
- Sistema nervioso
- Tracto alimentario y metabolismo
- Varios

Conocidos los medicamentos implicados en la aparición de RNM, se procederá a un estudio descriptivo de frecuencias de aquellos grupos de medicamentos implicados por categoría y tipo de RNM.

3.7.7 Causas de los fallos de la farmacoterapia

Tras haber identificado los RNM, se procederá a analizar la etiología en la cadena de acontecimientos relativa a los mismos.

Se agrupan de acuerdo a la clasificación establecida por Espejo y col según sea dependiente del medicamento, del paciente, del prescriptor, del farmacéutico y del sistema¹³.

Conocidos las causas implicadas en la aparición de RNM, se procederá a un estudio descriptivo de frecuencias.

3.7.8 Eficacia farmacéutica para resolver o prevenir RNM

La identificación de un paciente con uno o varios RNM conlleva a realizar una Intervención Farmacéutica. Ello incluye la recogida de información para determinar los problemas y necesidades de ese paciente, la propuesta

farmacéutica más adecuada para conseguir los objetivos terapéuticos deseados, la comunicación del RNM detectado y la propuesta realizada al equipo asistencial.

El tipo de intervenciones farmacéuticas dirigidas a asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para los pacientes a través de la práctica profesional del farmacéutico clínico como miembro del equipo multidisciplinar de la urgencia se codificarán en tres bloques principales:

- Resultados negativos de la medicación de prescripción y administración
- Intervenciones de información
- Tipos de intervenciones para la adecuación a la política del centro.

Se registrarán todas las intervenciones realizadas, bien por iniciativa del farmacéutico o como respuestas a consultas sobre RNM generadas por el personal sanitario.

Se analizará la aceptación de las mismas por parte del médico, lo que genera la resolución del RNM. Se clasificarán en aceptadas o rechazadas. Se considerará que el médico acepta la intervención si realiza algún cambio en la medicación del paciente como resultado de la propuesta.

Conocidas las intervenciones y las aceptaciones se procederá a calcular las proporciones entre la intervención y la resolución del RNM o prevención, para de esta manera cuantificar la eficacia de la presencia del farmacéutico en urgencias.

3.7.9 Costes

Para la descripción de costes diferenciaremos de entre los pacientes cuya causa de traslado a la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital fue un RNM, los que quedaron ingresados y los que tras asistencia sanitaria en el servicio de observación, lo abandonaron.

Para la descripción de los costes de los casos de urgencia sin ingreso se valorarán los que el Hospital cobra a las entidades aseguradoras privadas.

Para el cálculo de costes de cada urgencia con ingreso procederemos a sumarle a los costes de la atención en la fase de observación-urgencias, el coste de la fase de hospitalización. Para ello se usarán los costes de actividad por grupos relacionados de diagnóstico (GRD) del Hospital.

Todos los datos económicos se obtendrán de la dirección de gestión del Hospital.

3.8. ANÁLISIS DE DATOS

- Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 11,5 y se trabajó durante todo el estudio con un intervalo de confianza del 95%. Las variables del estudio se han tabulado de forma descriptiva, empleándose para las variables continuas la media y la desviación estándar y para las variables categóricas las frecuencias

absolutas y relativas de cada categoría. La comparación entre variables categóricas se ha realizado utilizando la prueba de Chi cuadrado (X^2) en los casos que se cumplían los criterios de aplicabilidad de la misma y la prueba exacta de Fisher en el resto de los casos. Para variables independientes se ha utilizado la prueba t de Student o en aquellos casos que se salían de la normalidad se ha recurrido al uso de pruebas no paramétricas. De igual manera la comparación entre variables se ha realizado a través del ANOVA

- Para el análisis de datos económicos se elaboró una hoja de cálculo de Excel

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES

4.1.1 Pérdidas

De los 330 pacientes que componían la muestra inicial, el estudio quedó constituido por una cohorte final de 322 pacientes. 5 pacientes fueron excluidos debido a falta de información en los cuestionarios necesaria para su evaluación, en dos casos los pacientes no quisieron colaborar, y en un caso se trataba de un intento autolítico, lo que formaba parte de uno de los criterios de exclusión.

Tabla 1. Pérdidas

	n	%
Validos No	8	2,4
SI	322	97,6
Total	330	100,0

Las características de los 322 pacientes que constituyen la cohorte del estudio se detallan a continuación.

4.1.2 Sexo

La distribución de la cohorte de pacientes por sexos fue similar, hubo un 54% de hombres y un 46% de mujeres.

Tabla 2. Distribución de la muestra por sexo

	n	%
Hombre	174	54,0
Mujer	148	46,0
Total	322	100,0

4.1.3 Edad

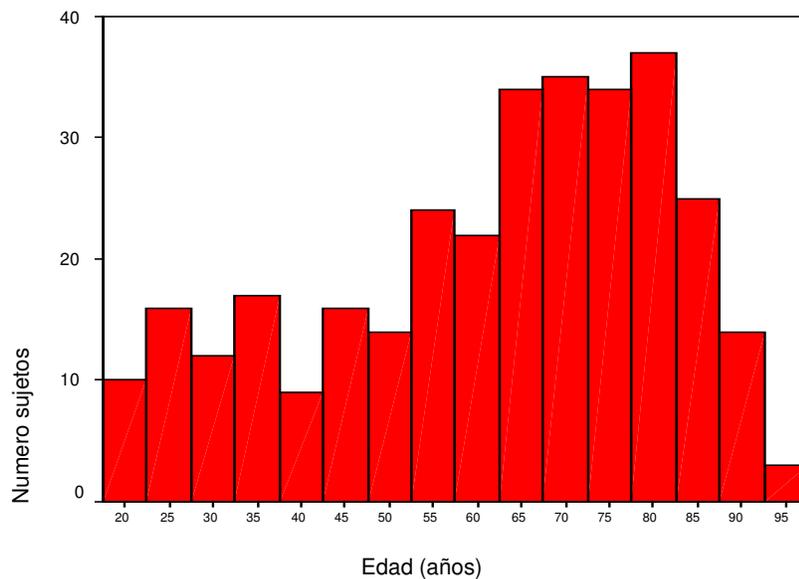
La media de edad de la muestra fue de 61,46 años (SD: 19,698)

Tabla 3. Distribución de la edad en la muestra

N		322
Media		61,46
Mediana		65,00
SD		19,698
Minimo		18
Maximo		97
Percentiles	25	47,75
	50	65,00
	75	77,00

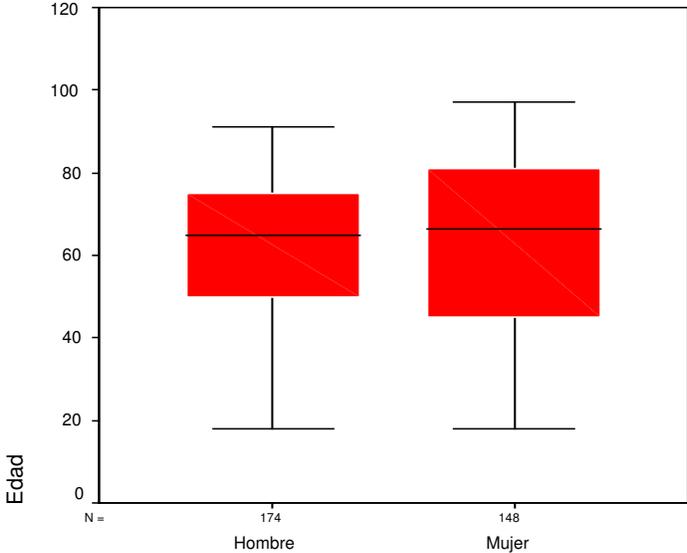
Una cuarta parte de la muestra tuvo una edad igual o inferior a 47 años, mientras que otra cuarta parte presentó una edad igual o superior a 77 años. La distribución por edades de la muestra del estudio queda reflejada en el siguiente histograma, donde se puede ver que es una distribución sesgada hacia los 70 años, lo que cabe esperar por la población que habitualmente es trasladada a la unidad de observación.

Gráfica 1. Histograma de las edades de la muestra.



El diagrama de caja permite apreciar la distribución de los hombres y las mujeres respecto a la edad.

Gráfica 2. Distribución conjunta de la edad y el sexo



4.1.4 Número de medicamentos

Los pacientes tomaban una media 4,34 (SD: 3,35) medicamentos, desde ninguno hasta un total de 15 antes de acudir al Hospital.

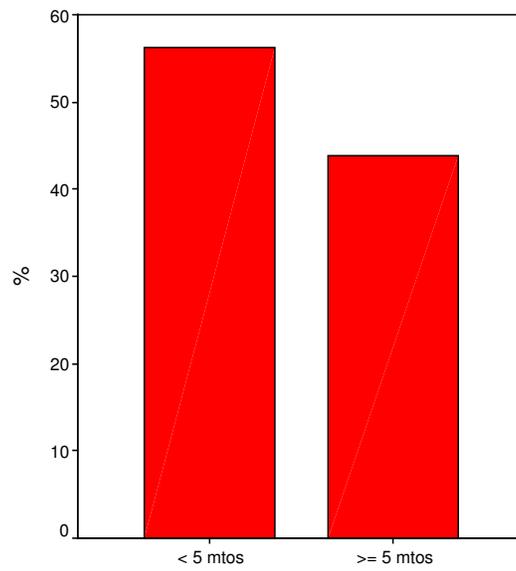
Tabla 4. Distribución del número de medicamentos de la muestra

medicamentos	pacientes	Porcentaje	% acumulado
0	45	14,0	14,0
1	38	11,8	25,8
2	28	8,7	34,5
3	41	12,7	47,2
4	29	9,0	56,2
5	25	7,8	64,0
6	29	9,0	73,0
7	23	7,1	80,1
8	24	7,5	87,6
9	15	4,7	92,2
10	9	2,8	95,0
11	9	2,8	97,8
12	3	,9	98,8
13	3	,9	99,7
15	1	,3	100,0
Total	322	100,0	

Aproximadamente más de la mitad de los pacientes tomaban 4 ó más medicamentos

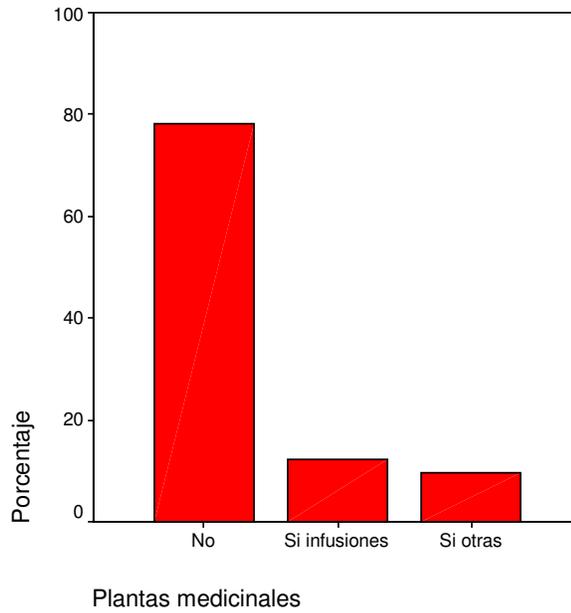
Al agrupar el número de medicamentos en polimedicados (≥ 5 medicamentos) o no, observamos que el 43,8% tomaba más de 4 medicamentos⁹¹

Gráfica 3. Distribución de la muestra según los pacientes se consideren o no polimedicados



4.1.5 Plantas medicinales

Gráfica 4. Distribución de frecuencias de los pacientes según el consumo de plantas medicinales

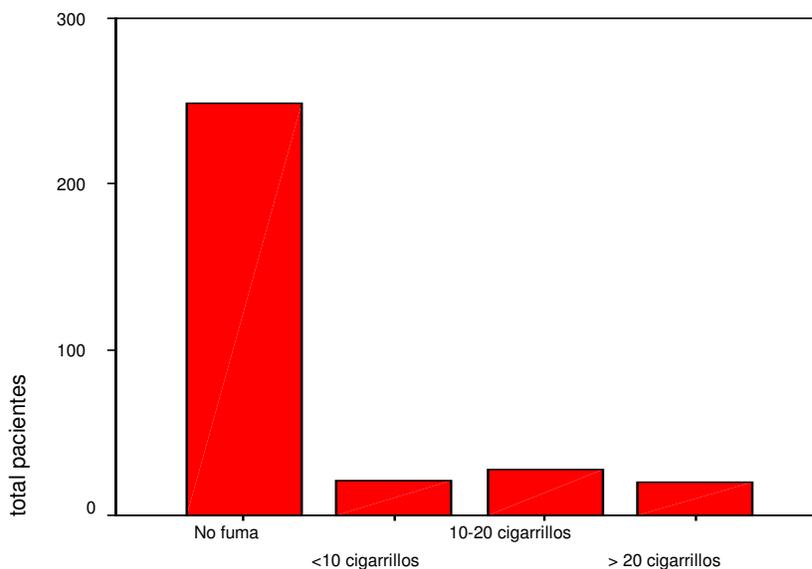


Sólo el 21,9% de los pacientes ingerían plantas medicinales. De éstos, un 12,4% corresponde a infusiones tipo manzanilla, te o tila y el 9,5% a laxantes, diuréticos o relajantes.

4.1.6 Hábito tabáquico

Un 21, 7% de los pacientes eran fumadores.

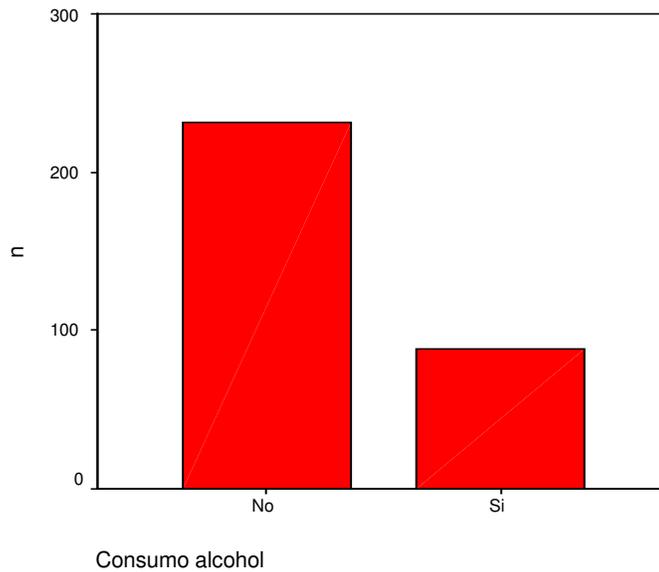
Gráfica 5. Distribución de la muestra según el hábito tabáquico



4.1.7 Consumo alcohol

Un 27,6% refirió haber ingerido alcohol durante los 15 días previos a acudir al Hospital

Gráfica 6. Distribución de la muestra según el consumo de alcohol



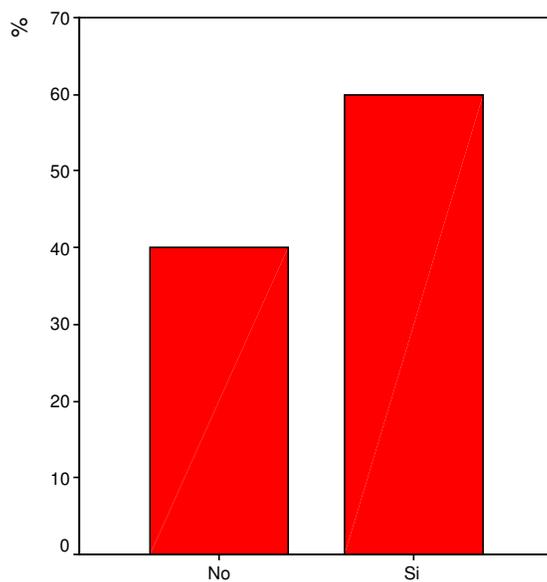
4.1.8 Entrevista

El 85,6 % de las entrevistas se realizaron en menos de 10 minutos. En 89,7% de los casos se entrevistó al paciente, un 6,2% de las veces al cuidador y en un 4% a ambos, principalmente por deterioro de las funciones cognitivas, sordera, o falta de conciencia.

4.1.9 Ingreso Hospitalario

Durante el periodo del estudio, el 59,9% de los pacientes precisaron ingresar en el hospital, mientras que el resto fue dado de alta desde la unidad de observación del servicio de Urgencias. No hubo ningún éxitus.

Gráfica 7. Distribución de la muestra según el ingreso hospitalario.



4.2. PREVALENCIA DE RNM EN LOS USUARIOS DE LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PRÍNCIPE DE ASTURIAS.

La prevalencia de RNM en la muestra de pacientes seleccionados que terminan ingresando en la unidad de observación del área de Urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias es del 28%. En la población estimamos con una confianza del 95% que habría desde un 23% hasta un 32,9%. Por lo que si el año anterior hubo 8.760 pacientes ingresados en la unidad de observación, se estima que entre 2.015 pacientes y 2.882 pacientes eran pacientes con RNM.

Ninguno de los pacientes presentó más de un RNM como motivo de ingreso en la unidad de observación.

4.2.1 RNM categoría

Tabla 5. Análisis de las Categorías de los RNM

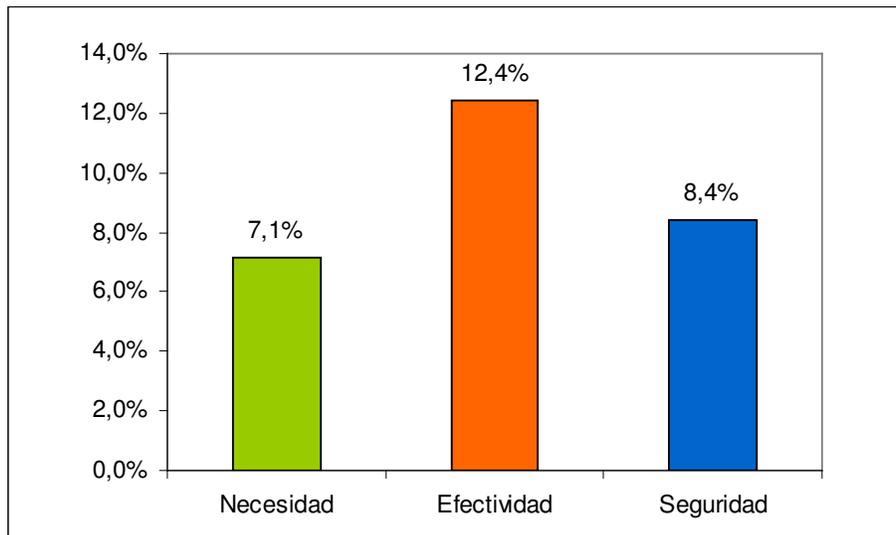
Categoría	n	Sobre ingresos en observación	IC 95% (Min Máx)	Sobre RNM	IC 95% (Min Máx)
Necesidad	23	7,10%	4,3% a 10%	25,60%	16,5% a 34,6%
Efectividad	40	12,40%	8,8% a 16%	44,40%	34,2% a 54,7%
Seguridad	27	8,40%	5,4% a 11,4%	30,40%	20,5% a 39,5%
Total RNM	90	28,00%	23% a 32,9%	100%	
Sin RNM	232	72,00%	67,1% a 77%		
Total	322	100%			

4.2.1.1. Respecto a los ingresos en observación

De acuerdo con la clasificación del Tercer Consenso de Granada, de todos los pacientes que acuden al Hospital, y terminan ingresando en la observación, estimamos con una confianza del 95% que las categorías de RNM estarán comprendidas entre:

- RNM de Necesidad entre 377 y 876 pacientes
- RNM de Efectividad entre 771 y 1402 pacientes
- RNM de Seguridad entre 473 y 999 pacientes

Gráfica 8. Distribución de frecuencias de las categorías de RNM respecto al total de pacientes que ingresan en la unidad de observación



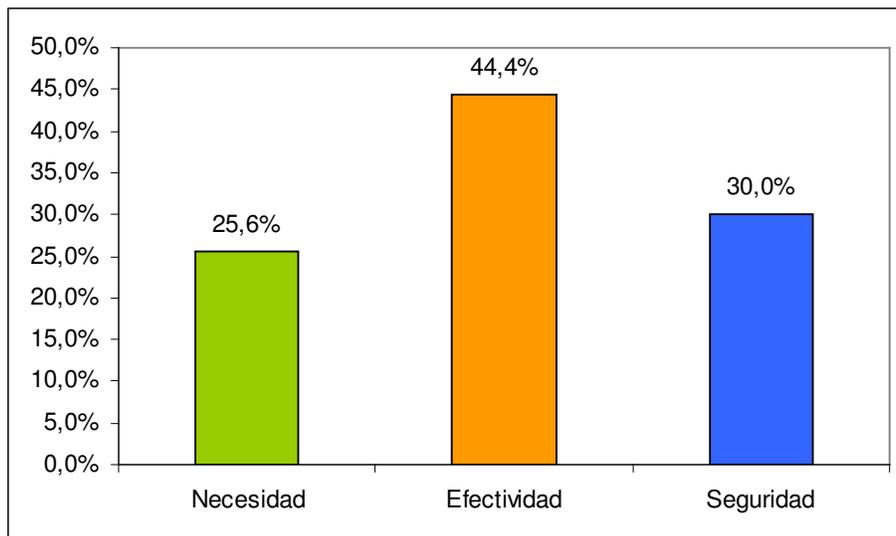
Los RNM más frecuentes son aquellos relacionados con la ineffectividad de los tratamientos.

4.2.1.2. Respecto al total de RNM detectados

Aplicando de igual manera la clasificación mutuamente excluyente del Tercer Consenso de Granada¹⁰ de cada 100 pacientes con RNM

- 25,6 serán RNM de Necesidad
- 44,4 serán RNM de Efectividad
- 30 serán RNM de Seguridad

Gráfica 9. Distribución de frecuencias de las categorías del RNM respecto al total de RNM detectados



4.2.2 RNM tipo

Tabla 6. Análisis de los Tipos de RNM

Tipo RNM	n	Sobre ingresos en observación	IC 95% (Min Máx)	Sobre RNM	IC 95% (Min Máx)
Tipo 1	20	6,2%	7,85 % a 32,15%	22,2%	13,6% a 30,8%
Tipo 2	3	0,9%	1,24% a 4,76%	3,3%	0% a 7%
Tipo 3	18	5,6%	7,02% a 28,98%	20%	11,7% a 28,3%
Tipo 4	22	6,8%	8,67% a 35,33%	24,4%	15,6% a 33,3%
Tipo 5	20	6,2%	7,85% a 32,15%	22,2%	13,6% a 30,8%
Tipo 6	7	2,2%	2,69% a 11,31%	7,8%	2,2% a 13,3%
Total	90	28%	23% a 32,9%	100%	
Sin RNM	232	72,00%	67,1% a 77%		
Total	322	100,00%			

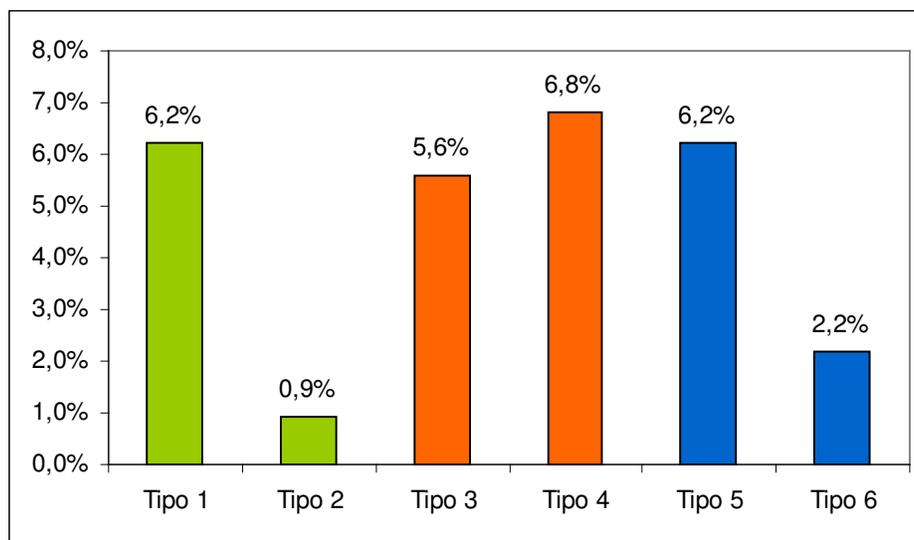
4.2.2.1. Respecto a los ingresos en observación

De todos los pacientes que acuden al Hospital y terminan ingresando en la unidad de observación estimamos, con una confianza del 95%, que los distintos tipos de RNM se distribuyen entre:

- RNM tipo 1: entre 688 y 2816 pacientes
- RNM tipo 2: 3 entre 109 y 417 pacientes
- RNM tipo 3: entre 615 y 2539 pacientes
- RNM tipo 4: entre 759 y 3095 pacientes

- RNM tipo 5: entre 688 y 2816 pacientes
- RNM tipo 6: entre 236 y 991 pacientes

Gráfica 10. Distribución de frecuencias de los tipos de RNM respecto al total de pacientes que ingresan en la unidad de observación



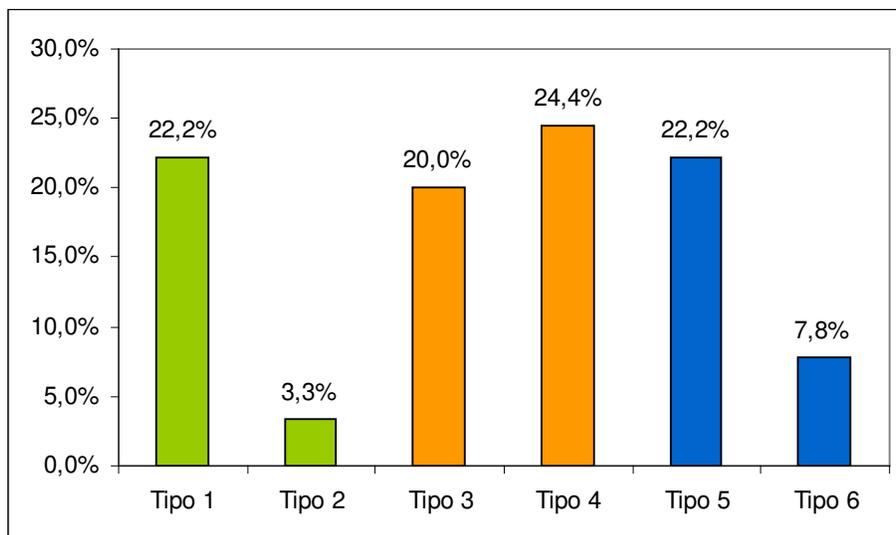
Los pacientes que terminan ingresando en la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias presentan mayoritariamente inefectividades cuantitativas del tratamiento farmacológico. En segundo lugar los pacientes presentan problemas de salud, tanto por falta de tratamiento como por inseguridades no cuantitativas de los tratamientos. Los problemas de salud originados por tratamientos innecesarios son los menos abundantes.

4.2.2.2. Respecto a los RNM detectados

De entre todos los pacientes que acaban ingresando en la unidad de observación por un RNM, la prevalencia de cada tipo de RNM será la siguiente:

- RNM tipo 1: entre 13,6 y 30%
- RNM tipo 2: entre 0 y 7%
- RNM tipo 3: entre 11,7 y 28,3%
- RNM tipo 4: entre 15,6% y 33,3%
- RNM tipo 5: entre 13,6% y 30,8%
- RNM tipo 6: entre 2,2% y 13,3%

Gráfica 11. Distribución de frecuencias de tipos de RNM respecto a los RNM detectados



4.2.3 RNM e Ingreso Hospitalario

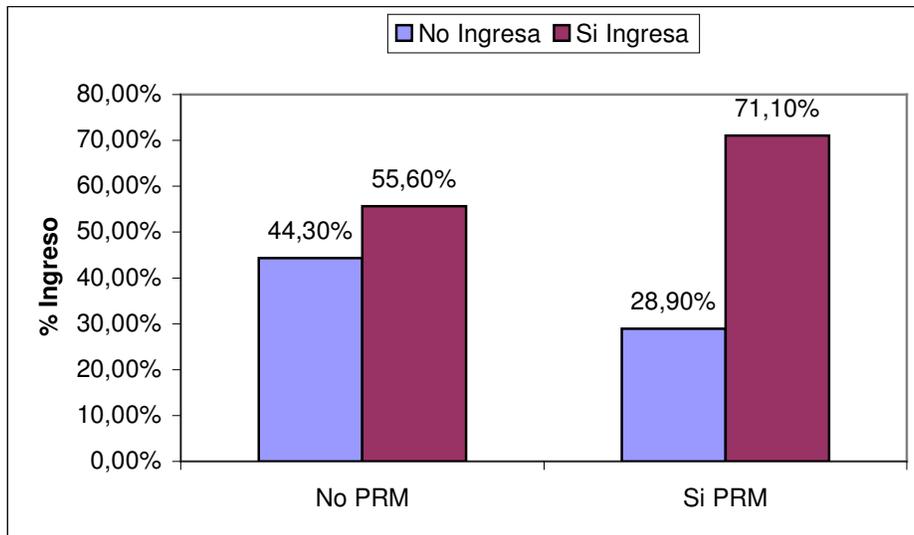
Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la existencia de RNM y el ingreso hospitalario.

Tabla 7. Distribución del RNM según ingreso hospitalario

		RNM		Total
		No	SI	
Ingreso	No	103 44,4%	26 28,9%	129 40,1%
	Si	129 55,6%	64 71,1%	193 59,9%
Total		232 100,0%	90 100,0%	322 100,0%

Los pacientes cuyo motivo de ser trasladados a la unidad de observación fue un RNM, ingresan más en el Hospital que los que no presentaban RNM: 71,11% de ingresos frente a un 55,6% de ingresos respectivamente, siendo esta diferencia significativa ($p= 0.011$ con el test exacto de Fisher)

Gráfica 12. Distribución de frecuencias de RNM según causen ingreso hospitalario



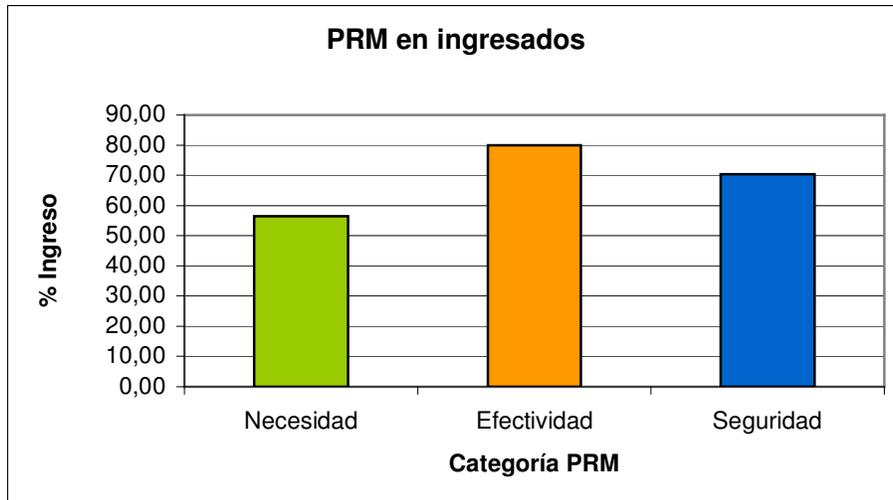
4.2.3.1. Categorías RNM e ingreso hospitalario

Al descomponer estos resultados por categoría de RNM, se observa que unas categorías tienen más probabilidad de ingreso que otras. La categoría de efectividad presenta un 80%, y la de necesidad un 56%, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,14$, con el test de la χ^2), aunque el motivo para ello podría ser el no excesivamente grande tamaño muestral.

Tabla 8. Tabla de contingencia de Categoría de RNM según ingreso hospitalario

		Categoría			Total
		Necesidad	Efectividad	Seguridad	
Ingreso	No	10 43,5%	8 20,0%	8 29,6%	26 28,9%
	Si	13 56,5%	32 80,0%	19 70,4%	64 71,1%
Total		23 100,0%	40 100,0%	27 100,0%	90 100,0%

Gráfica 13. Distribución de las Categorías de RNM en pacientes que ingresan



Por tanto vamos a comparar **cada una de las categorías de RNM con los pacientes que no tienen RNM**, que como vimos en la tabla 7 tenían un 55,6% de ingresos.

Los resultados son los siguientes:

- Los RNM de Necesidad presentaban un riesgo de ingreso muy similar (56,5%), y lógicamente las diferencias no son significativas ($p=1$ con el test exacto de Fisher).
- Los RNM de Efectividad presentaban una diferencia significativa: 80% ingresos frente a 55,6% ($p=0,05$ con el test exacto de Fisher).
- Los RNM de Seguridad presentaban un riesgo de ingreso del 70%, que no llega a ser significativamente distinto a los pacientes sin RNM ($p=0,156$ con el test exacto de Fisher).

Por lo tanto podemos concluir que el tener un RNM de efectividad es un factor de riesgo para ingresar comparado con no tener RNM. Los RNM de seguridad también podrían serlo, aunque no hay confirmación, mientras que los RNM de necesidad no muestran ningún indicio de serlo.

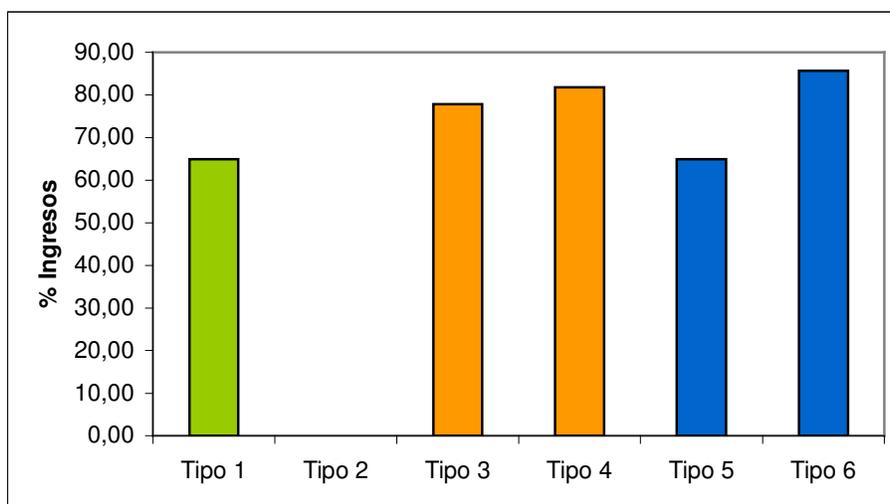
4.2.3.2. Tipos de RNM e ingreso hospitalario

Hay más ingresos porcentualmente en el caso de los RNM Tipo 6, 4 y 3 aunque estas diferencias no son significativas ($p=0,063$ con el test de la χ^2). La inferencia es menos potente porque en cada tipo de RNM quedan menos pacientes que cuando lo analizábamos por categorías (3 pacientes con RNM Tipo2; 7 pacientes con RNM Tipo 6, etc.)

Tabla 9. Tipos de RNM e Ingreso Hospitalario

		Tipo						Total
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6	
Ingreso	No	7	3	4	4	7	1	26
	Si	13	0	14	18	13	6	64
Total		20	3	18	22	20	7	90

Gráfica 14. Distribución porcentual de los Tipos de RNM según los ingresos hospitalarios

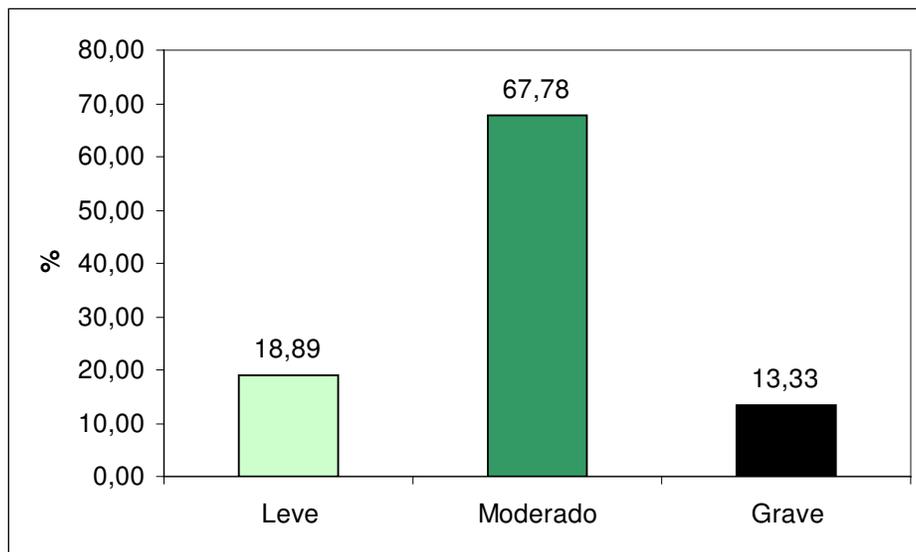


4.3. GRAVEDAD RNM

Siguiendo la clasificación de gravedad del Sistema Español de Farmacovigilancia⁴⁸, de los RNM detectados, los más abundantes (n=61) fueron

considerados como moderados, seguidos de 17 leves y 12 graves. No hubo ninguno mortal.

Gráfica 15. Distribución porcentual de los RNM por su gravedad



4.3.1 Por Categoría de RNM

Al estudiar la gravedad de los RNM por categoría, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0002$ con el test de la χ^2). Los RNM de seguridad tuvieron la mayor gravedad, los RNM de necesidad fueron más leves que el resto y los RNM de efectividad resultaron moderados.

Tabla 10. Distribución de la gravedad según la categoría de RNM

		Gravedad			Total
		Leve	Moderado	Grave	
Categoría	Necesidad	9 39,1%	13 56,5%	1 4,3%	23 100,0%
	Efectividad	4 10,0%	34 85,0%	2 5,0%	40 100,0%
	Seguridad	4 14,8%	14 51,9%	9 33,3%	27 100,0%
Total		17 18,9%	61 67,8%	12 13,3%	90 100,0%

4.3.2 Por Tipo de RNM

Cuando analizamos esto mismo según los tipos de RNM, las diferencias siguen siendo significativas ($p=0,0001$, con el test de la χ^2). Cabe destacar que todos los RNM asociados a que el paciente recibía un medicamento que no necesitaba (RNM 2) fueron leves. El 83,3% y el 86,4% de los RNM de efectividad (tipo 3 y 4 respectivamente), resultaron moderados. Los RNM asociados a inseguridad no cuantitativa (tipo 5) están más repartidos. Hubo un 55% moderados, un 25% graves y un 20% leves. Sin embargo no hubo ningún RNM asociado a inseguridad cuantitativa de la medicación (tipo 6) que se considerara leve.

Tabla 11. Distribución de la gravedad según el tipo de RNM

		Gravedad			Total
		Leve	Moderado	Grave	
Tipo	Tipo 1	6	13	1	20
		30,0%	65,0%	5,0%	100,0%
	Tipo 2	3	0	0	3
		100,0%	,0%	,0%	100,0%
	Tipo 3	2	15	1	18
		11,1%	83,3%	5,6%	100,0%
	Tipo 4	2	19	1	22
		9,1%	86,4%	4,5%	100,0%
	Tipo 5	4	11	5	20
		20,0%	55,0%	25,0%	100,0%
	Tipo 6	0	3	4	7
		,0%	42,9%	57,1%	100,0%
Total		17	61	12	90
		18,9%	67,8%	13,3%	100,0%

4.3.3 Gravedad por sexo del paciente

Si bien parece que en los hombres el porcentaje de RNM leves es superior que en las mujeres, y en las mujeres es superior el de RNM graves, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,163$ con el test de la χ^2).

Tabla 12. Distribución de la gravedad del RNM según sexo

		Gravedad			Total
		Leve	Moderado	Grave	
Sexo	Hombre	13 24,1%	36 66,7%	5 9,3%	54 100,0%
	Mujer	4 11,1%	25 69,4%	7 19,4%	36 100,0%
Total		17 18,9%	61 67,8%	12 13,3%	90 100,0%

4.3.4 Gravedad por ingreso hospitalario

Los RNM leves producen porcentualmente menos ingresos, que los moderados o graves (3,1% vs 81,3% y 15,6% respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,00001$ con el test de la χ^2).

Tabla 13. Distribución de la gravedad del RNM según ingreso hospitalario

		Gravedad			Total
		Leve	Moderado	Grave	
Ingreso	No	15 57,7%	9 34,6%	2 7,7%	26 100,0%
	Si	2 3,1%	52 81,3%	10 15,6%	64 100,0%
Total		17 18,9%	61 67,8%	12 13,3%	90 100,0%

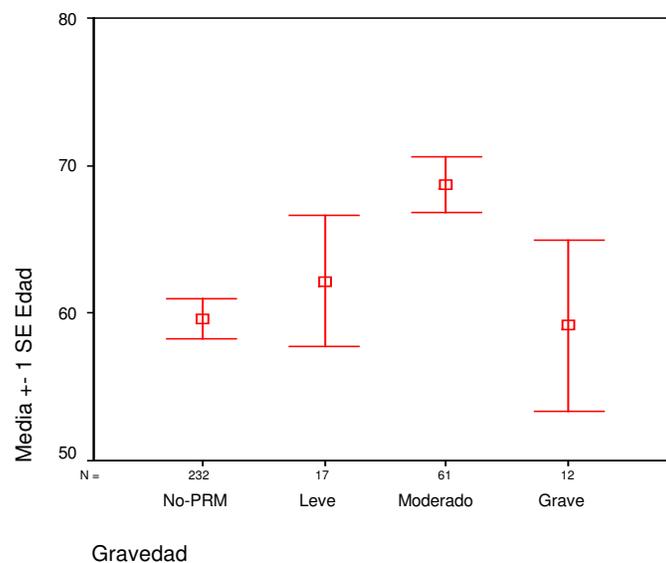
En la tabla se aprecia claramente que los RNM clasificados como moderados y graves tienen riesgos elevados de ingresar frente a los RNM leves, que tienen menor riesgo.

4.3.5 Gravedad por edad

La media de edad de los pacientes con RNM clasificados según la gravedad fue de:

- RNM leve: 62,18 años (SD: 18,146)
- RNM moderado: 68,74 años (SD: 14,505)
- RNM grave: 59,17 años (SD: 20,117)

Gráfica 16. Edad media de los pacientes de la muestra y Gravedad del RNM



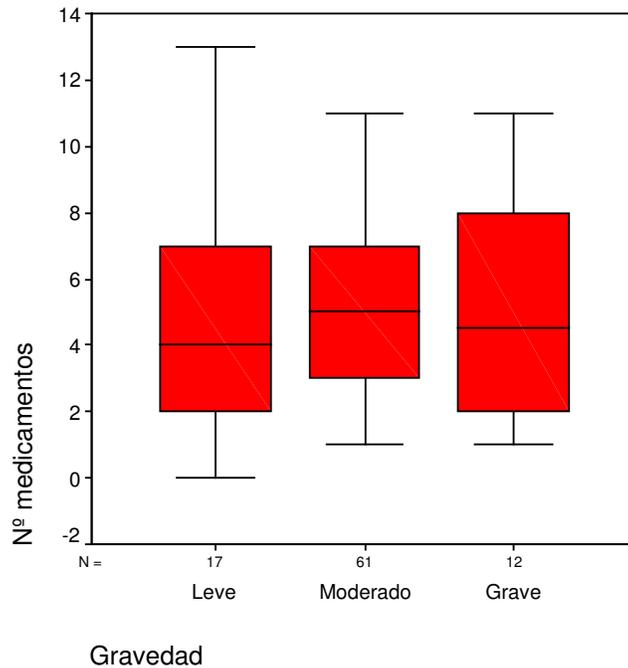
Los pacientes con RNM moderados presentan una edad media superior al resto, si bien no hay evidencias de que la edad se relacione con la gravedad, ya que el test de Kruskal-Wallis da una $p=0,185$, que no es significativa.

4.3.6 Gravedad por número de medicamentos

El número medio de medicamentos que tomaban de manera ambulatoria los pacientes con RNM, según la gravedad de los mismos fue de:

- RNM leve: 4,82 medicamentos (SD: 3,321)
- RNM moderado: 5,18 medicamentos (SD: 2,630)
- RNM grave: 5,08 medicamentos (SD: 3,528)

Gráfica 17. Gravedad de los RNM según el número de medicamentos



El número medio de medicamentos que tomaban los pacientes con RNM era muy similar, independientemente de la clasificación de gravedad del RNM. Las diferencias entre las categorías de gravedad y el número de medicamentos no son significativas ($p= 0,783$ con el test no paramétrico de Kruskal-Wallis)

4.3.7 Gravedad y pacientes polimedicados

Los pacientes que tomaban 5 ó más medicamentos antes de acudir al Hospital, y que por tanto fueron considerados como polimedicados de acuerdo a la definición del Servicio Andaluz de Salud⁹¹, presentan porcentajes de RNM leves, moderados y graves muy similares entre sí, por lo que estas diferencias tampoco resultaron significativas estadísticamente ($p=0,864$ con el test de la χ^2)

Tabla 14. Pacientes polimedicados y gravedad del RNM

		Gravedad			Total
		Leve	Moderado	Grave	
Polimedicados2	< 5 mtos	52,9%	45,9%	50,0%	47,8%
	>= 5 mtos	47,1%	54,1%	50,0%	52,2%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.4. EVITABILIDAD RNM

Tras aplicar los criterios de evitabilidad^{20,44,90,90} el 71,1% (IC95: 61,7 % a 80,5%) de los RNM detectados podrían haberse evitado.

Tabla 15. Evitabilidad de los RNM detectados

		n	%
RNM	No evitable	26	28,9
	Si evitable	64	71,1
	Total	90	100,0
No RNM		232	
Total		322	

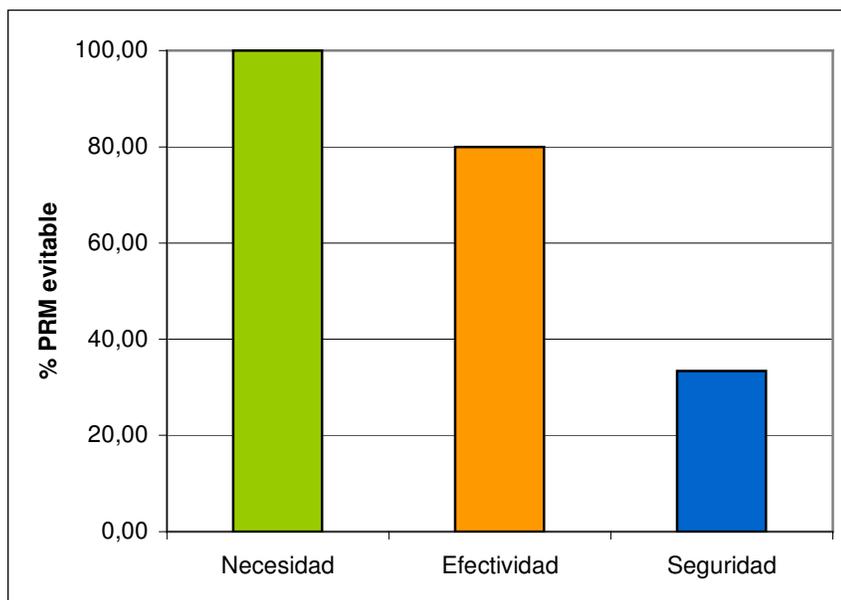
4.4.1 Por categoría RNM

En la muestra, la evitabilidad por categorías de RNM fue la siguiente:

- RNM de Necesidad: 100% (IC 95: 87% a 100%)*
- RNM de Efectividad: 80% (IC 95: 67,6% a 92,4%)
- RNM de Seguridad: 33,3% (IC95: 15,6% a 51,1%)

* Intervalo de confianza al 95% aproximado en la población

Gráfica 18. Distribución de frecuencias de las categorías de RNM según su evitabilidad



Todos los RNM de Necesidad se podían haber evitado y sólo el 33% de los RNM de seguridad. Estas diferencias entre las categorías fueron estadísticamente significativas ($p=0000003$, con el test de la χ^2)

4.4.2 Por tipo de RNM

La evitabilidad de cada tipo de RNM en la muestra de pacientes fue de:

- El 100% (IC 95: 85,4% a 100%)* en los RNM tipo 1

* Intervalo de confianza al 95% aproximado en la población

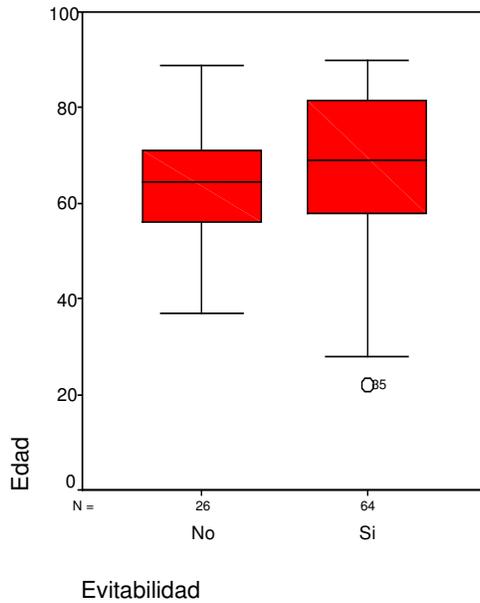
- El 100% (IC 95: 13% a 100%)* en los RNM tipo 2
- El 66,7% (IC 95: 44,9 a 88,4%) en los RNM tipo 3
- El 90,9% (IC 95: 78,9% a 100%) en los RNM tipo 4
- El 15% (IC95: 0% a 30,6%) en los RNM tipo 5
- El 85,7% (IC 95: 59,8% a 100%) en los RNM tipo 6

Los RNM asociados a una inseguridad no cuantitativa del medicamento (tipo 5), principalmente, seguidos por los RNM asociados a ineffectividades no cuantitativas (tipo 3) fueron los menos evitables, siendo las diferencias significativas entre los tipos de RNM ($p < 0,00001$ con el test de la χ^2)

4.4.3 Evitabilidad por edad del paciente

La edad media de los pacientes que presentaron un RNM no evitable fue de 63,73 (SD: 12,70) años. La edad media de los pacientes que presentaron un RNM evitable fue de 67,23 (SD: 17,522). No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los grupos de evitabilidad de los RNM ($p = 0,295$ con el test de la T- Student)

Gráfica 19. Edad de los pacientes y evitabilidad del RNM

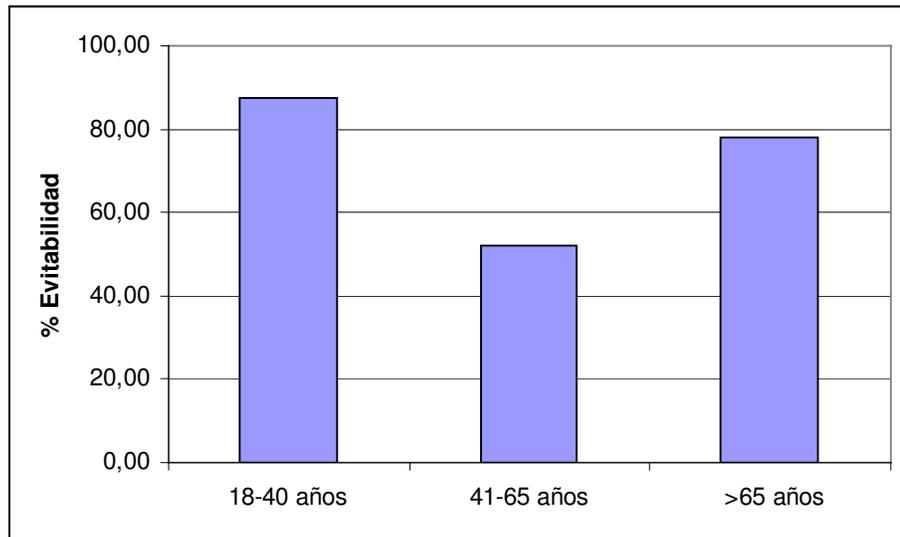


Al observar la distribución anormal, recurrimos a pruebas no paramétricas, que nos confirman la falta de relación entre la edad y la evitabilidad del RNM ($p=0,12$ con el test de la U de Mann-Whitney)

4.4.4 Por tramos de edad

En los pacientes menores a 40 años, se podrían haber evitado el 87,5% de los RNM que se detectaron, en aquellos con edades superiores a 65 años el 78,18% de los RNM detectados y en los pacientes con edades comprendidas entre los 41 y 65 años casi el 52 % de los RNM detectados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,027$ con el test de la χ^2).

Gráfica 20. Evitabilidad del RNM según grupos de edad



Para cada categoría de RNM:

Ante estos resultados, nos planteamos si estas diferencias significativas, puedan ser debidas, no tanto a la edad de los pacientes sino a que las categorías de RNM que tengan sean más evitables.

Los resultados son los siguientes:

- La edad media de los pacientes con RNM de Necesidad fue de 62,87 años (SD: 18,602)
- La edad media de los pacientes con RNM de Efectividad fue de 68,13 años (SD: 16,799)

- La edad media de los pacientes con RNM de Seguridad fue de 66,26 años (SD: 13,277)

Siendo estas diferencias significativas (con el test de Dunnett)

Por lo tanto podemos concluir que aquellos tramos de edad que tengan más RNM de Necesidad y Efectividad, tendrán mayor porcentaje de evitabilidad ($p=0,015$ en ambos casos con el test de la U de Mann-Whitney)

4.4.5 Evitabilidad por sexo del paciente

En los hombres se evitan el 64,8% de los RNM, frente al 80,6% en las mujeres, sin que las diferencias resulten significativas. ($p=0,154$, con el test de la χ^2)

4.4.6 Evitabilidad y polimedicación

En pacientes polimedicados se podían haber evitado el 68,1% de los RNM detectados, mientras que en los pacientes que tomaban menos de 5 medicamentos, se podían haber evitado el 74,4% de los RNM detectados, por lo que las diferencias no son significativas estadísticamente ($p=0,642$ con el test exacto de Fisher)

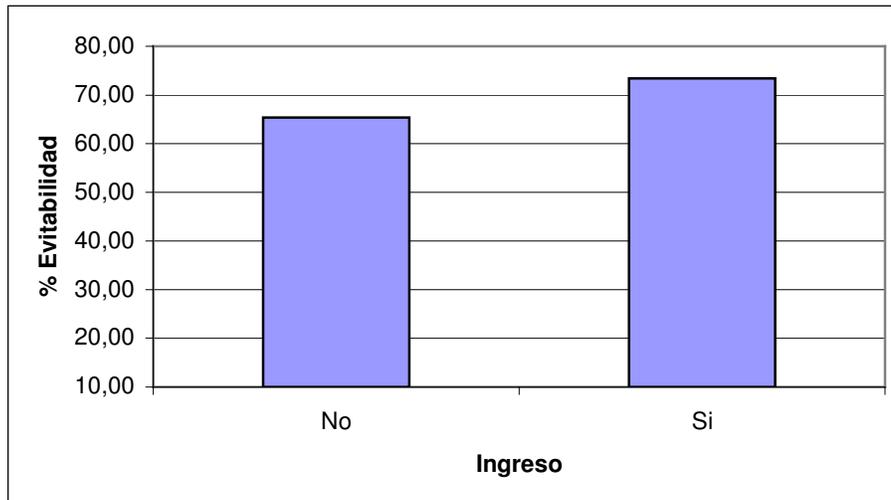
Tabla 16. Evitabilidad del RNM según la polimedicación

		Evitabilidad		Total
		No	Si	
Polimedicados2	< 5 mtos	11 25,6%	32 74,4%	43 100,0%
	>= 5 mtos	15 31,9%	32 68,1%	47 100,0%
Total		26 28,9%	64 71,1%	90 100,0%

4.4.7 Evitabilidad e ingreso del paciente

Los pacientes con RNM evitables no ingresan más que los pacientes con RNM inevitables: 73,4% (IC 95: 62,6% a 84,6%) frente al 65,4% (IC95: 47,1% a 83,7%) respectivamente. No hay evidencia estadística de que no ingresen más ($p=0,453$ con el Test exacto de Fisher)

Gráfica 21. Distribución de frecuencias del ingreso hospitalario según la evitabilidad del RNM



4.4.8 Evitabilidad y gravedad del RNM

Según la categoría de gravedad, se podían haber evitado, el 64,7% de los RNM leves, el 73,8% de los RNM moderados y el 66,7% de los RNM graves. Por lo tanto, no se encuentra asociación entre la gravedad del RNM y su evitabilidad ($p=0,717$ con el test de la χ^2)

Tabla 17. Evitabilidad del RNM según su gravedad

		Evitabilidad		Total
		No	Si	
Gravedad	Leve	6 35,3%	11 64,7%	17 100,0%
	Moderado	16 26,2%	45 73,8%	61 100,0%
	Grave	4 33,3%	8 66,7%	12 100,0%
Total		26 28,9%	64 71,1%	90 100,0%

4.5. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN RNM

4.5.1 Edad

La edad media de los pacientes con RNM fue de 66,2 años (SD:16,28) y la edad media de los pacientes sin RNM de 59,61 años (SD: 20,60)

La diferencia de medias de edad entre tener o no RNM es de 6,61 años ($p=0,03$ con el test de la T- Student). Por lo tanto hay evidencia estadística de que los pacientes con RNM son mayores que los pacientes sin RNM en la población.

4.5.1.1. Análisis de las categorías de RNM y la edad.

Las media de edad de los pacientes entre cada categoría de RNM es muy similar, por lo que podemos asumir que no hay relación entre la edad media y las categorías del RNM ($p=0,382$ con el test de Kruskal-Wallis)

Tabla 18. Edad media según categorías de RNM

	N	Edad Media	SD
Necesidad	23	62,87	18,602
Efectividad	40	68,13	16,799
Seguridad	27	66,26	13,277
Total	90	66,22	16,286

Por esto procedemos a estudiar **cada una de las categorías de RNM con los pacientes sin RNM.**

Dentro de nuestra muestra, y entre las distintas categorías de RNM, la media de edad de los pacientes con RNM de efectividad suele ser mayor que en los pacientes con RNM de seguridad, que a su vez suele ser mayor que la de los pacientes con RNM de Necesidad, y que a su vez es mayor que los pacientes sin RNM.

Gráfica 22. Edad media de los pacientes según la categoría de RNM

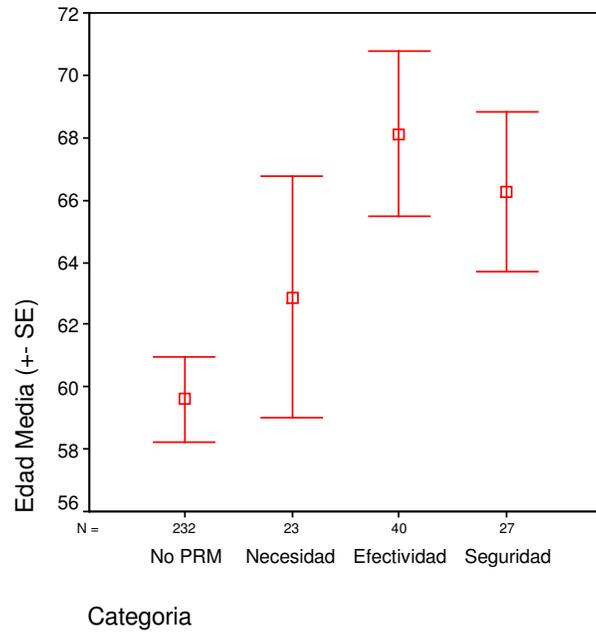


Tabla 19. Edad media de los pacientes según categorías de RNM y No RNM

	N	Media	SD
No RNM	232	59,61	20,608
Necesidad	23	62,87	18,602
Efectividad	40	68,13	16,799
Seguridad	27	66,26	13,277
Total	322	61,46	19,698

Las diferencias de edad media encontradas entre los pacientes con RNM de Efectividad y los pacientes que no tienen RNM (8,52 años) es significativa (

p=0,033 según el test de Dunnett, ó p=0,015 con el test de la U de Mann-Whitney), mientras que las diferencias de los grupos de Necesidad y Efectividad frente a los pacientes sin RNM no llegan a ser significativas, aunque es cierto que en estos grupos hay menos pacientes y esto dificulta hallar significación.

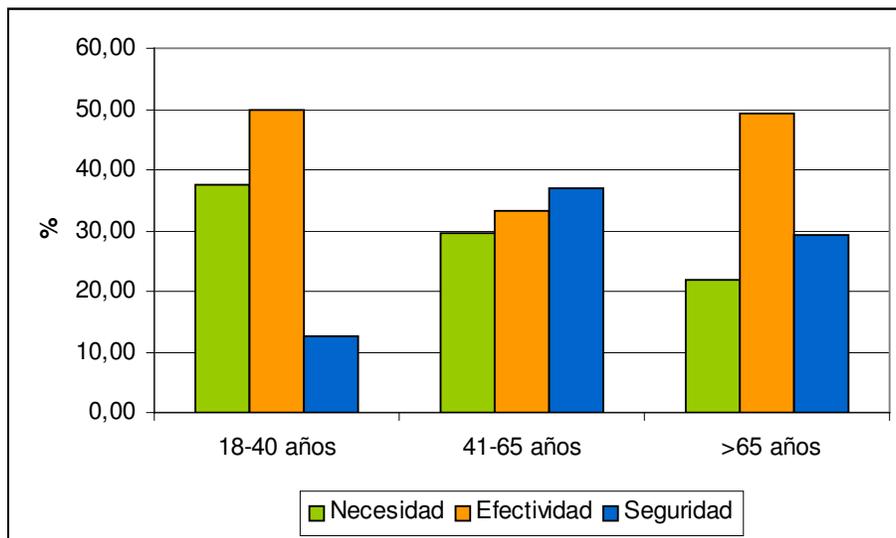
Tabla 20. Test de Dunnett

		Diferencia medias	ES	Sig.	IC 95%	
Necesidad	No RNM	3,26	4,270	,827	-6,98	13,50
Efectividad	No RNM	8,52	3,344	,033	,50	16,54
Seguridad	No RNM	6,65	3,971	,256	-2,87	16,18

4.5.1.2. Prevalencia de categoría de RNM por grupos de edad

Las categorías de RNM que se dan al reagrupar las edades en tres categorías quedan reflejada en la gráfica 23. Los RNM de necesidad son más frecuentes en los pacientes menores de 40 años. Los adultos de edades comprendidas entre 41 y 65 años presentan ante todo RNM de seguridad. No obstante los RNM de efectividad son mayoritarios para edades comprendidas entre 18 y 40 años, como si superan los 65 años. A pesar de que hay un mayor porcentaje de RNM, en los pacientes mayores de 65 años, las diferencias no son estadísticamente significativas (p= 0,513 con el test de la X²)

Gráfica 23. Distribución de frecuencias de las categorías de RNM según grupos de edad



4.5.1.3. Prevalencia de tipos de RNM por grupos de edad

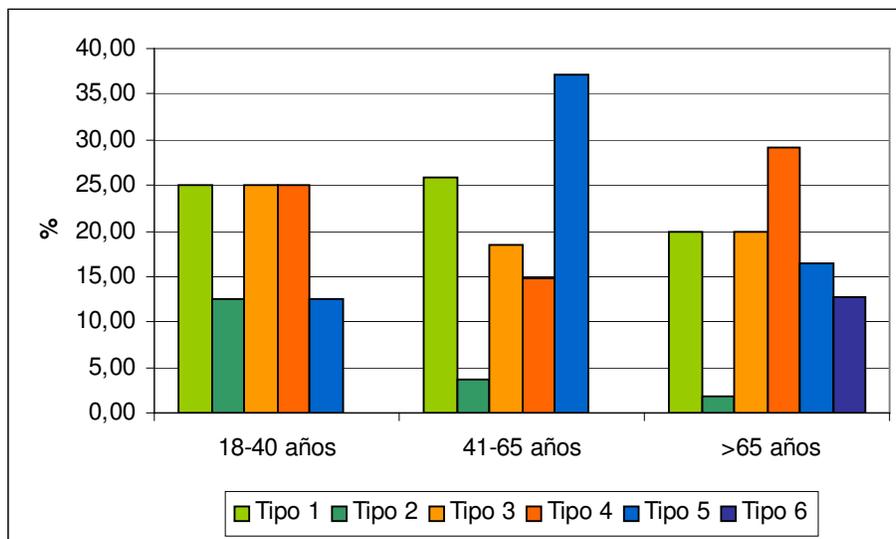
Al analizar los Tipos de RNM en función de las edades, tampoco se obtienen diferencias significativas ($p=0,242$ con el test de la X^2)

Dentro de los RNM de seguridad, los asociados a inseguridades cuantitativas (tipo 6) únicamente se producen en pacientes mayores de 65 años. Por otra parte, los RNM de inseguridades no cuantitativas (tipo 5) son los más prevalentes en adultos con edades comprendidas entre los 41 y 65 años.

Los RNM por una ineffectividad cuantitativa de los tratamientos es la más elevada para pacientes mayores de 65 años, siendo este tipo de RNM los menos frecuentes en adultos de entre 41 y 65 años.

En cuanto a los RNM de necesidad, los asociados a no recibir una medicación necesaria (tipo 1) se distribuyen de una manera muy similar para cada grupo de edad, no siendo así en los RNM asociados a recibir un medicamento innecesario (tipo 2), que disminuyen su prevalencia a mayor edad.

Gráfica 24. Distribución de frecuencias de los Tipos de RNM según grupos de edad.



4.5.2 Sexo

Al determinar la frecuencia por sexos, se observó una frecuencia de RNM en hombres del 31%, mientras que en mujeres fue del 24,3% ($p=0,213$ con el test exacto de Fisher).

Podemos concluir que el sexo de los pacientes de la muestra no se asocia a la aparición de RNM, aunque sea algo más frecuente en hombres que en mujeres.

4.5.2.1. Análisis de las categorías de RNM y el sexo.

De las categorías de RNM que presenta la mujer, el 52,8% son de efectividad, mientras que en el hombre las tres categorías de RNM presentan prevalencias similares. Por lo tanto tampoco hay asociación entre las categorías del RNM y el sexo de los pacientes ($p=0,113$ con el test de la X^2).

Gráfica 25. Distribución de frecuencias de la Categoría del RNM según sexo

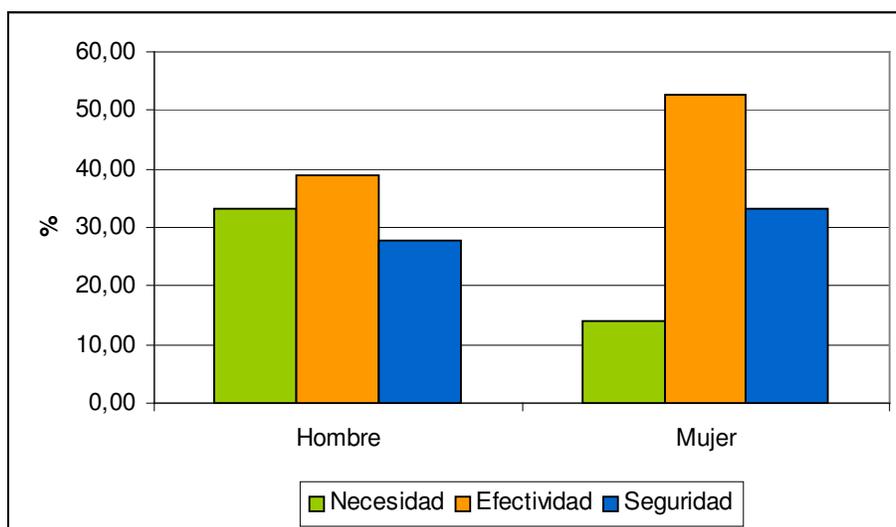


Tabla 21. Distribución de la Categoría del RNM según el sexo

	Categoría			Total
	Necesidad	Efectividad	Seguridad	
Hombre	33,3%	38,9%	27,8%	100,0%
Mujer	13,9%	52,8%	33,3%	100,0%

4.5.2.2. Análisis del Tipo de RNM y el sexo

Los hombres presentan valores porcentuales muy superiores a las mujeres en los RNM asociados a no recibir una medicación necesaria y a inseguridades no

cuantitativas de la medicación (tipo 1 y 5). Las mujeres, sin embargo, presentan valores superiores de RNM asociados a ineffectividades cuantitativas de la medicación (tipo 4). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,031$ con el test de la χ^2), aunque un tercio de las celdas de la tabla de contingencia tienen valores esperados menores a 5, por lo cual el test es menos fiable.

Gráfica 26. Distribución de frecuencias de los tipos de RNM según sexo

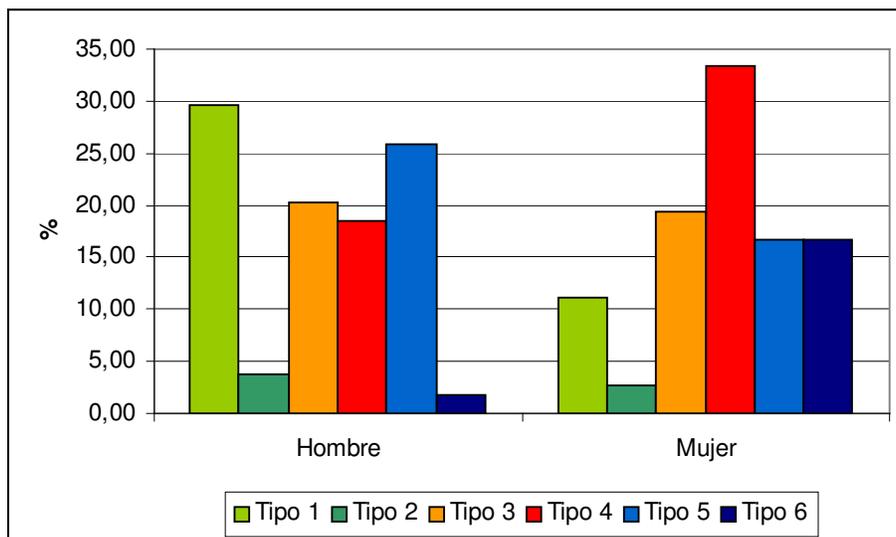


Tabla 22. Distribución porcentual del Tipo de RNM por sexo

	Tipos RNM					
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6
Hombre	29,63%	3,70%	20,37%	18,52%	25,93%	1,85%
Mujer	11,11%	2,78%	19,44%	33,33%	16,67%	16,67%

4.5.3 Número de medicamentos

Los pacientes que presentaron RNM tomaban una media de 5,10 (SD: 2,86) medicamentos frente a los que no presentaron RNM, que tomaban una media de 4,05 (SD: 3,48) medicamentos.

El número medio de medicamentos es mayor en individuos con RNM respecto a los individuos sin RNM, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,006$ con el test de la T Student).

La distribución de los RNM reagrupando el número de medicamentos en tres grupos de 0 medicamentos, de 1 a 4 y 5 o más medicamentos demuestra asociación entre ambas variables. ($p=0,00017$ con el test de la χ^2).

Gráfica 27. Distribución de RNM por grupos de medicamentos

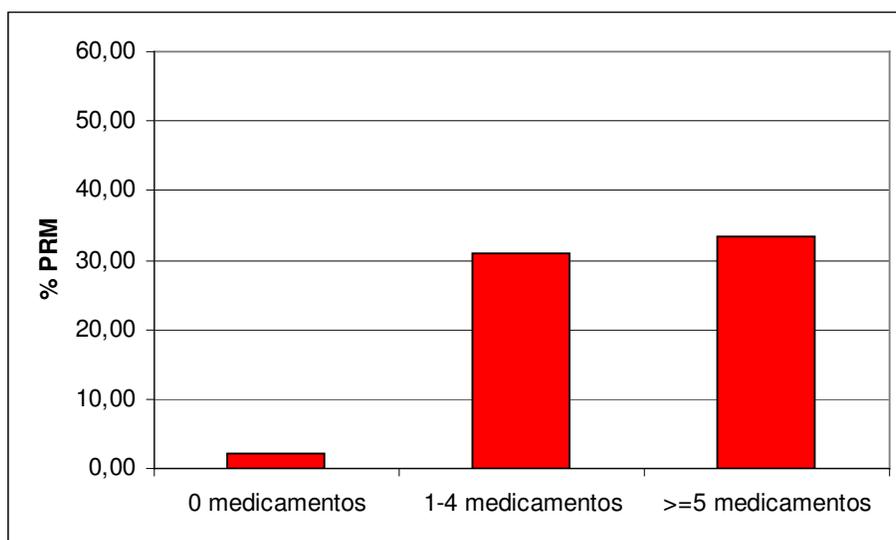


Tabla 23. Distribución de los RNM por grupos de medicamentos

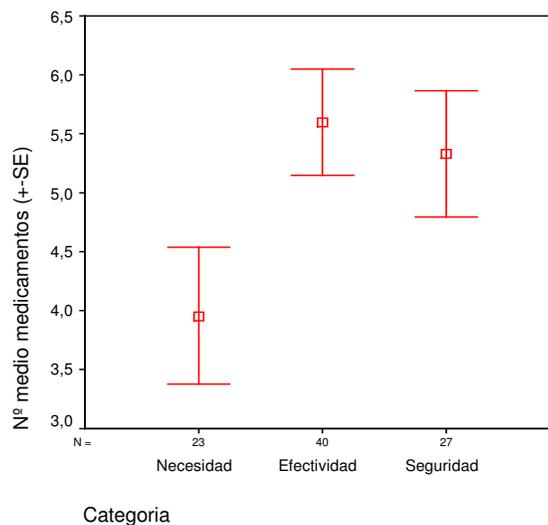
	RNM	
	No	Si
0 medicamentos	97,8%	2,2%
1 – 4 medicamentos	69,1%	30,9%
≥5 medicamentos	66,7%	33,3%

4.5.3.1. Análisis de las categorías de RNM y el número de medicamentos.

Hay indicios de que en la población haya diferencias entre las categorías de RNM en cuanto al número de medicamentos que tomaban los pacientes ($p=0,06$ con el test no paramétrico de Kruskal-Wallis).

Los pacientes con RNM de Efectividad y Seguridad tomaban ligeramente más medicamentos (media de 5,60 SD:2,85 y 5,33 SD:2,86 medicamentos respectivamente) que los pacientes con RNM de Necesidad (3,96 SD: 2,77)

Gráfica 28. Número medio de medicamentos según la categoría de RNM

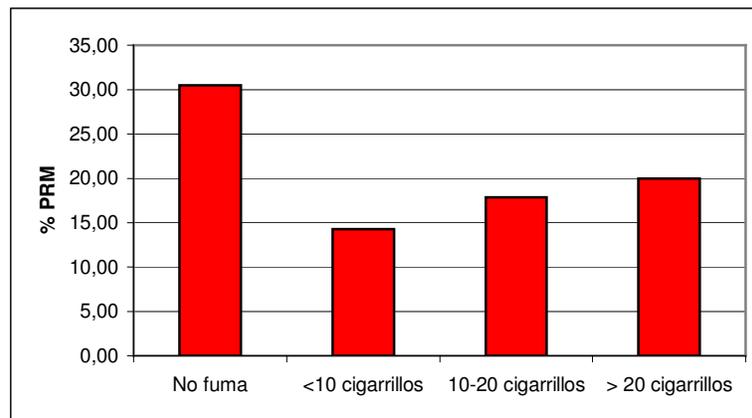


Comparándolas dos a dos, encontramos que, hay diferencias muy significativas entre necesidad y efectividad ($p=0,027$ con el test de la U de Mann-Whitney), hay indicios significativos entre necesidad y seguridad ($p=0,071$ con el test de la U de Mann-Whitney) y nada significativas entre efectividad y seguridad ($p=0,690$ con el test de la U de Mann-Whitney).

4.5.4 Hábito tabáquico

No se ha encontrado asociación entre el hábito tabáquico (agrupado en cuatro categorías) y la aparición de RNM ($p=0,185$ con el test de la χ^2)

Gráfica 29. Distribución de frecuencias del hábito tabáquico y los RNM



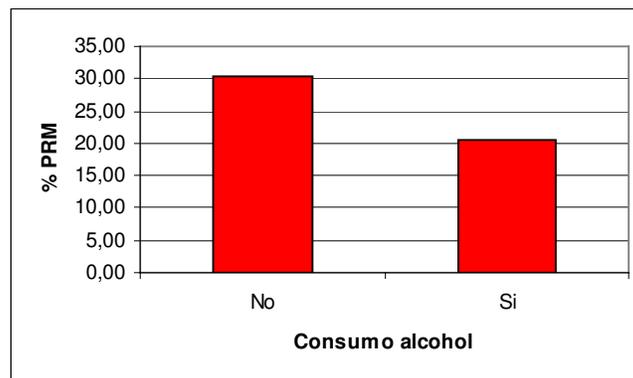
De igual manera tampoco se encuentra asociación entre **fumar y la categoría de RNM** ($p=0,305$ con el test de la X^2).

Sin embargo, si se encontró asociación entre **fumar y el tipo de RNM** ($p=0,001$ con el test de la X^2). Los pacientes que fuman menos de 10 cigarrillos, junto a los que fuman entre 10 y 20 cigarrillos, presentan RNM asociados a inseguridades no cuantitativas de los medicamentos (tipo 5). Aquellos pacientes que fuman más de 20 cigarrillos, son los que presentan RNM asociados a recibir un medicamento innecesario (tipo 2).

4.5.5 Consumo alcohol

No se ha encontrado asociación entre el consumo de alcohol y la aparición de RNM ($p=0,093$ con el test de la χ^2)

Gráfica 30. Distribución del consumo de alcohol y los RNM



De igual manera tampoco se encuentra asociación entre **el alcohol y la categoría de RNM** ($p=0,122$ con el test de la X^2), ni con los tipos de RNM ($p=0,502$ con el test de la X^2)

4.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El modelo final de regresión logística realizado incluye la edad, el número de medicamentos y la interacción de ambas variables.

Se observa que se mantiene el sentido del efecto que se anticipaba en el análisis bivalente.

Los individuos con RNM tienden a ser mayores y a tomar más medicamentos que los individuos sin RNM.

Los individuos de más edad, y los individuos que toman más medicamentos tienden a tener más RNM. Ahora bien cuando concurren ambas circunstancias, el incremento del riesgo total es algo inferior a la unión de los dos efectos, ya que se produce una pequeña interacción compensatoria.

Tabla 24. Análisis multivariante

	B	Sig.	Exp(B)	IC 95,0%	
				Min	Max
EDAD	,030	,010	1,030	1,007	1,054
MEDICAMENTO	,368	,028	1,444	1,041	2,005
EDAD por MEDICAMENTO	-,005	,059	,995	,990	1,000
Constante	-3,041	,000	,048		

Un paciente con un año mayor que otro, e igual número de medicamentos, multiplica su riesgo por 1,03; un paciente con la misma edad, pero con un medicamento más que otro, multiplica su riesgo por 1,44; un paciente con un año más y un medicamento más que otro, no multiplica su riesgo por 1,03 y 1,44 que daría un total de 1,48; sino que lo multiplica por 1,03, 1,44 y 0,99, que da un total de 1,47.

Nótese que este 1,47, que es el efecto combinado de tener un año más y tomar un medicamento más, es superior al efecto de la edad por si sólo, es también superior al efecto del medicamento por si sólo, pero no es igual a la simple

combinación de ambos efectos, sino que es ligeramente inferior a esto, que es precisamente la interacción.

4.7. GRUPO DE MEDICAMENTOS IMPLICADOS

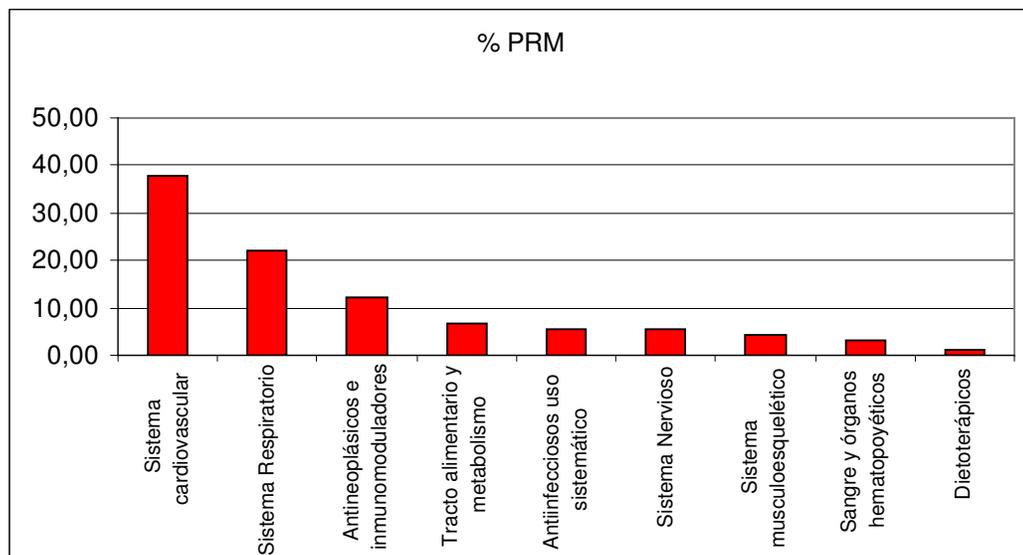
Los medicamentos implicados en la aparición de RNM como causa de consulta, agrupados según la clasificación anatómica de especialidades ATC se detallan en la tabla siguiente, donde además se indica la frecuencia con que cada grupo terapéutico se relaciona con los RNM⁹²

Tabla 25. Distribución de los grupos terapéuticos por RNM

	n	Porcentaje respecto RNM	Porcentaje respecto al total
Sistema cardiovascular (C)	34	37,8	10,6
Sistema Respiratorio (R)	20	22,2	6,2
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	11	12,2	3,4
Tracto alimentario y metabolismo (A)	6	6,7	1,9
Antiinfecciosos uso sistemático (J)	5	5,6	1,6
Sistema Nervioso (N)	5	5,6	1,6
Sistema musculoesquelético (M)	4	4,4	1,2
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	3	3,3	,9
Dietoterápicos (H)	1	1,1	,3
Varios (S)	1	1,1	,3
Total	90	100,0	28,0
No RNM	232		72,0
Total	322		100,0

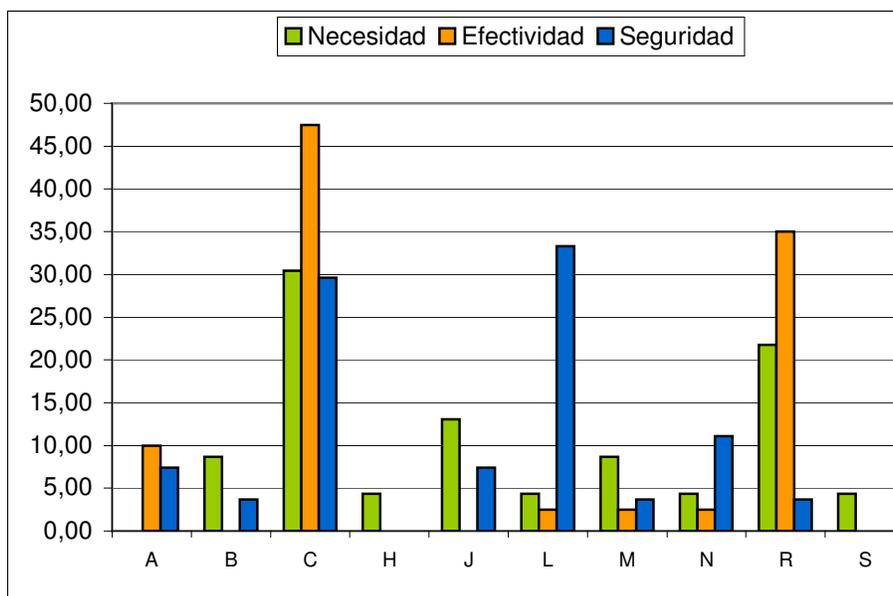
Los grupos terapéuticos que más frecuentemente han estado relacionados con la aparición de RNM han sido, los del sistema cardiovascular (37,8%), seguidos del sistema respiratorio (22,2%)

Gráfica 31. Distribución porcentual de los grupos de medicamentos en RNM



4.7.1 Análisis por Categoría RNM y Tipo de RNM

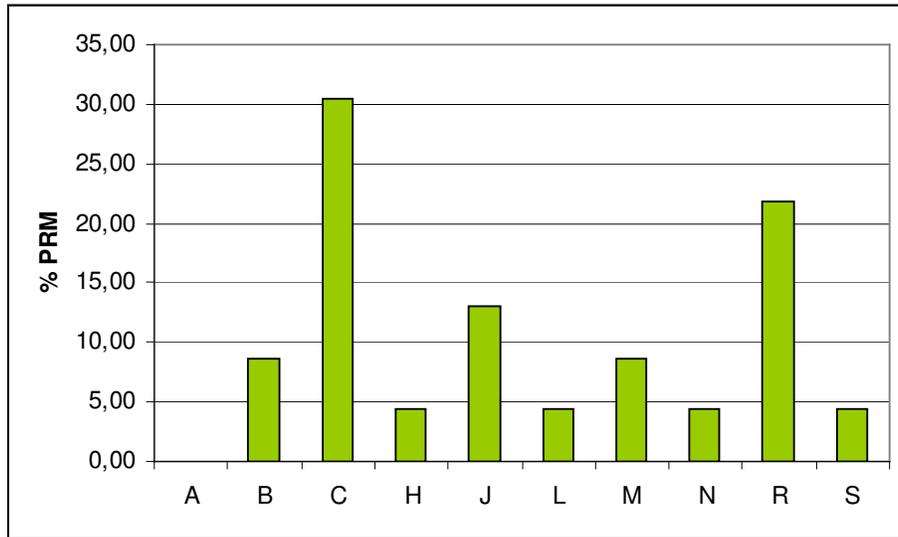
Gráfica 32. Distribución de la Categoría y el Tipo de RNM según los grupos de medicamentos



4.7.1.1. Necesidad

El grupo más frecuente dentro los RNM de necesidad fue el grupo C del sistema cardiovascular, seguido del grupo R del aparato respiratorio

Gráfica 33. Distribución de frecuencias de los grupos terapéuticos según los RNM de Necesidad

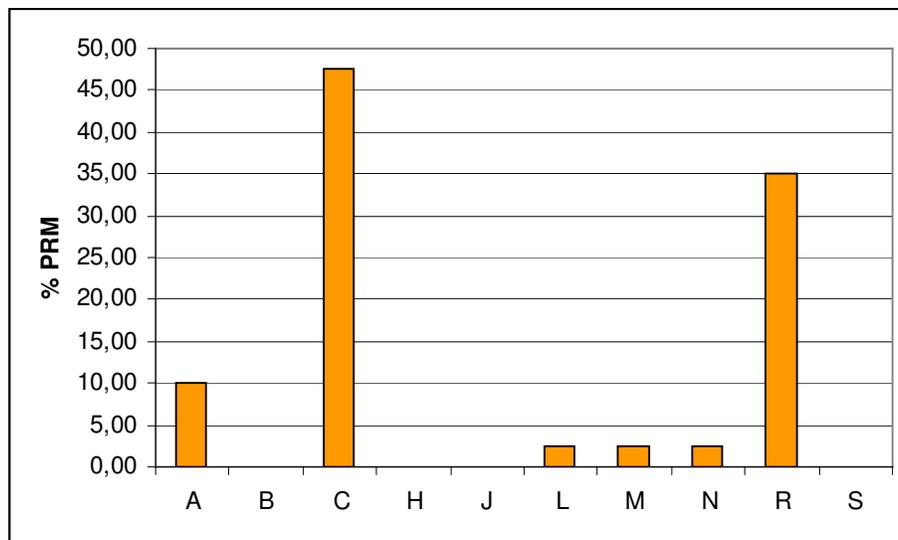


	% RNM	IC 95	
		Min	Max
A	0,0%	0,0%	0,0%
B	8,7%	0,0%	20,2%
C	30,4%	11,6%	49,2%
H	4,3%	0,0%	12,7%
J	13,0%	0,0%	26,8%
L	4,3%	0,0%	12,7%
M	8,7%	0,0%	20,2%
N	4,3%	0,0%	12,7%
R	21,7%	4,9%	38,6%
S	4,3%	0,0%	12,7%

4.7.1.2. Efectividad

Al igual que con la categoría de necesidad, el grupo C del sistema cardiovascular y el grupo R del sistema respiratorio fueron los más relacionados con los RNM de efectividad. Cabe destacar que el grupo A de tracto alimentario y metabolismo, originó el 10% de los RNM de efectividad.

Gráfica 34. Distribución de frecuencias de los grupos terapéuticos según los RNM de Efectividad



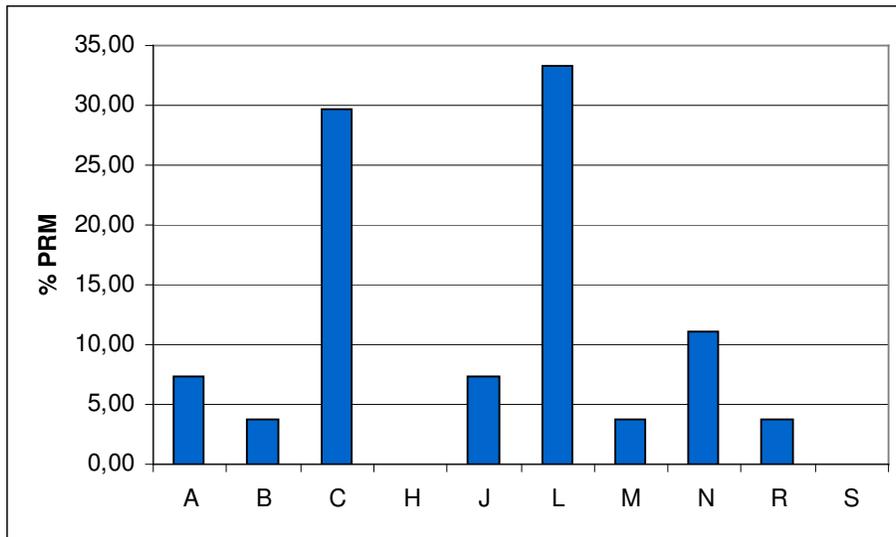
	% RNM	IC 95	
		Min	Max
A	10,0%	0,7%	19,3%
B	0,0%	0,0%	0,0%
C	47,5%	32,0%	63,0%
H	0,0%	0,0%	0,0%

J	0,0%	0,0%	0,0%
L	2,5%	0,0%	7,3%
M	2,5%	0,0%	7,3%
N	2,5%	0,0%	7,3%
R	35,0%	20,2%	49,8%
S	0,0%	0,0%	0,0%

4.7.1.3. Seguridad

El grupo L de antineoplásicos fue el más implicado en los RNM de seguridad. En segundo lugar vuelve a aparecer el grupo cardiovascular, responsable del 11,8% de los RNM de seguridad.

Gráfica 35. Distribución de frecuencias de los grupos terapéuticos según los RNM de Seguridad



	% RNM	IC 95	
		Min	Max
A	7,4%	0,0%	17,3%
B	3,7%	0,0%	10,8%
C	29,6%	12,4%	46,9%
H	0,0%	0,0%	0,0%
J	7,4%	0,0%	17,3%
L	33,3%	15,6%	51,1%
M	3,7%	0,0%	10,8%
N	11,1%	0,0%	23,0%
R	3,7%	0,0%	10,8%
S	0,0%	0,0%	0,0%

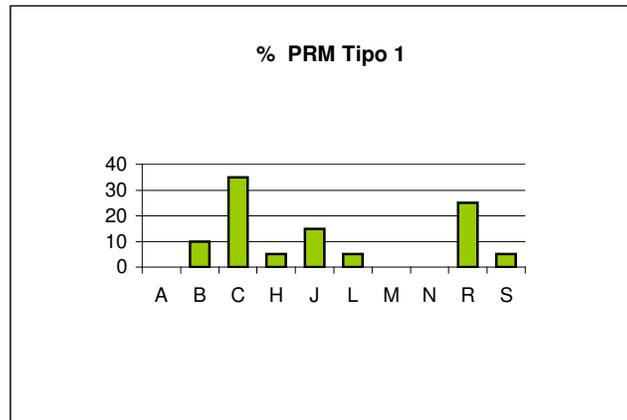
Tipo de RNM

Tabla 26. Distribución de los grupos terapéuticos implicados en cada Tipo de RNM

	% RNM	% Necesidad		% Efectividad		% Seguridad	
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6
A	6,7	0	0	0	18,2	5	14,3
B	3,3	10	0	0	0	5	0
C	37,8	35	0	44,4	50	20	57,1
H	1,1	5	0	0	0	0	0
J	5,6	15	0	0	0	10	0
L	12,2	5	0	5,6	0	40	14,3
M	4,4	0	66,7	5,6	0	5	0
N	5,6	0	33,3	0	4,5	10	14,3
R	22,2	25	0	44,4	27,3	5	0
S	1,1	5	0	0	0	0	0

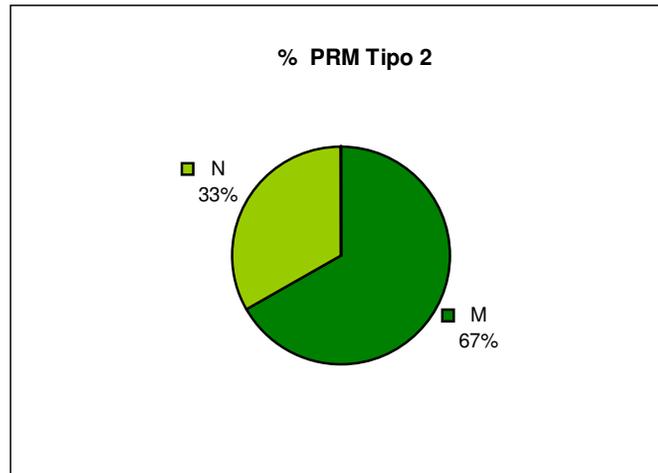
Los RNM Tipo 1, asociados a no recibir una medicación necesaria por la falta de tratamiento como por abandono del mismo, fueron mayoritariamente debidos a medicamentos de los grupos C, R y J.

Gráfica 36. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 1



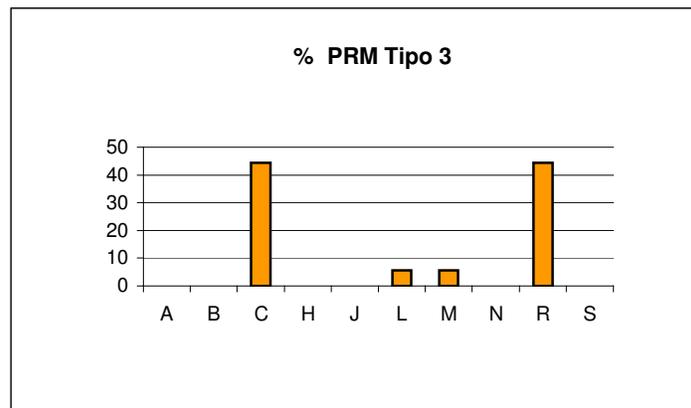
Los RNM Tipo 2, asociados a recibir una medicación innecesaria, relacionados generalmente con la automedicación de los pacientes, estuvieron relacionados en su totalidad con medicamentos del sistema musculoesquelético o sistema nervioso.

Gráfica 37. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 2



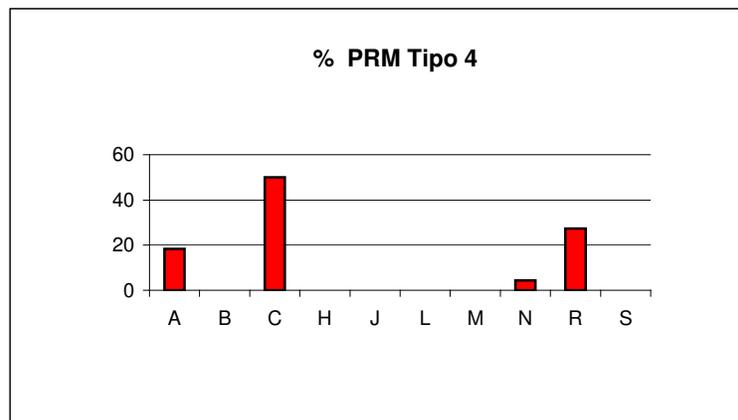
Los RNM tipo 3, que se originan como consecuencia de ineffectividades no cuantitativas de los tratamientos, generalmente ante la necesidad de cambiar la estrategia terapéutica, estuvieron relacionados en un 40% con medicamentos pertenecientes al grupo del sistema respiratorio, seguidos de un 23,5% del sistema cardiovascular.

Gráfica 38. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 3



Los RNM tipo 4, que se originan como consecuencia de ineffectividades cuantitativas de los tratamientos, debido en muchas ocasiones al incumplimiento parcial por parte de los pacientes del tratamiento prescrito, también estuvieron relacionados mayoritariamente con medicamentos del sistema cardiovascular y medicamentos del sistema respiratorio. Además en esta ocasión el grupo del tracto alimentario y/o metabolismo fue responsable del 18%.

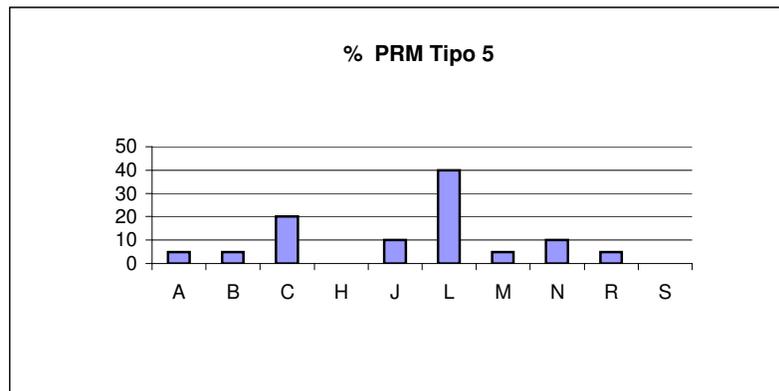
Gráfica 39. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 4



Los RNM tipo 5, que se originan como consecuencia de inseguridades no cuantitativas de los tratamientos, debido en muchas ocasiones a los propios efectos secundarios de los medicamentos, estuvieron relacionados

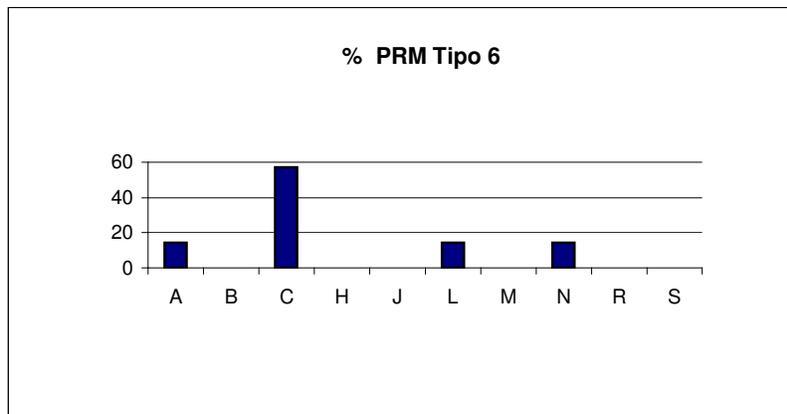
mayoritariamente con medicamentos del grupo de los antineoplásicos, el sistema cardiovascular y los antiifecciosos junto a medicamentos del sistema nervioso.

Gráfica 40. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 5



Los RNM tipo 6, que se originan como consecuencia de inseguridades de los medicamentos, generalmente medicamentos de estrecho margen terapéutico entre otros, estuvieron relacionados mayoritariamente con medicamentos del grupo del sistema cardiovascular, sistema nervioso, y antineoplásicos.

Gráfica 41. Grupos terapéuticos implicados en la aparición de RNM 6



4.8. CAUSAS RNM

Las causas de los RNM fueron:

Tabla 27. Distribución de las causas de los RNM

		n	% respecto total RNM	% Respecto Total
Con RNM	Medicamento	28,9	26	8,1
	Paciente	30,0	27	8,4
	Médico	31,1	28	8,7
	Sistema	10,0	9	2,8
	Total	100,0	90	28,0
Sin RNM			232	72,0
Total		322		100,0

4.8.1 Análisis de las causas que origina los RNM, según las categorías de RNM

El 56,6% (IC 95: 36,3% a 76,8%) de los RNM de Necesidad fueron debidos al paciente, por incumplimiento en la mayoría de las ocasiones de los tratamientos, o por no acudir a recibir asistencia sanitaria.

En cuanto a los RNM de Efectividad, el 52,5% (IC 95: 37% a 68%) fueron debidos al médico, generalmente por no haber modificado la estrategia terapéutica, aunque el paciente también es responsable del 32,5% (IC 95: 18% a 47%) Mientras que el 85,2% (IC 95: 71,8% a 98,6%) de los RNM de seguridad fueron debidos a los propios medicamentos.

Tabla 28. Distribución de las categorías de los RNM según sus causas

		Categoría			Total
		Necesidad	Efectividad	Seguridad	
Causa	Medicamento	0 0,0%	3 7,5%	23 85,2%	26 28,9%
	Paciente	13 56,5%	13 32,5%	1 3,7%	27 30,0%
	Médico	4 17,4%	21 52,5%	3 11,1%	28 31,1%
	Sistema	6 26,1%	3 7,5%	0 ,0%	9 10,0%
Total		23 100,0%	40 100,0%	27 100,0%	90 100,0%

4.8.2 Análisis de las causas que origina los RNM, según los tipos de RNM

El 50% de los RNM asociados a no recibir una medicación necesaria (tipo 1) fueron causados por el paciente, y un 30% por el sistema. Todos los RNM asociados a recibir un medicamento que no necesita (tipo 2) fueron causados por el paciente. En cuanto a los RNM asociados a ineffectividad no cuantitativa de la medicación (tipo 3) es el médico el principal responsable, mientras que es el paciente cuando se trata de ineffectividades cuantitativas (tipo 4).

Por otra parte los RNM asociados a una inseguridad no cuantitativa (tipo 5) fueron originados en su mayoría por los medicamentos, de igual manera que los asociados a inseguridades cuantitativas (tipo 6).

Tabla 29. Distribución de los Tipos de RNM según sus causas

	Tipo					
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5	Tipo 6
Medicamento	0	0	1	2	17	6
	0,0%	0,0%	5,6%	9,1%	85,0%	85,7%
Paciente	10	3	0	13	1	0
	50,0%	100,0%	,0%	59,1%	5,0%	,0%
Médico	4	0	14	7	2	1
	20,0%	,0%	77,8%	31,8%	10,0%	14,3%
Sistema	6	0	3	0	0	0
	30,0%	,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%
Total	20	3	18	22	20	7
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4.9. EFICACIA FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O RESOLVER

RNM

A lo largo del periodo de estudio, se han revisado 2.248 historias clínicas. El número total de intervenciones farmacéuticas acerca de la detección de RNM reales y /o potenciales fue de 909. De éstas el médico aceptó 784, lo que equivale un porcentaje de aceptación del 86,2%.

El porcentaje de evitabilidad de los RNM ha sido del 40,43%, mientras que la evitabilidad efectiva de los RNM, es decir, aquellas generaron la resolución del RNM fue del 34,87%

El tipo de intervenciones realizadas así como el porcentaje de intervenciones aceptadas por el médico, se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 30. Intervenciones farmacéuticas

		n	Aceptación (%)
De prescripción del medicamento			
Incorrecto	No indicado por patología	12	100
	No indicado por características del paciente (IR, IH)*	68	92
	Alergia	4	100
Omitido	Indicación no tratada	40	90
	No administrar terapia adyuvante o profiláctica	4	100
Posología	Infradosificado	76	100
	Sobredosificado	48	100
	Frecuencia no adecuada	24	73
De prescripción de medicación (tratamiento)			
Duplicidades		8	100
Interacciones	Medicamento-medicamento	12	100
	Medicamento-alimento.	-	-
Incompatibilidades	Medicamento-suero	2	100
	Medicamento-MIV	-	-
	Medicamento-SNG	3	100
	Medicamento-material de administración	-	-
De Administración		28	100
Tipos de intervenciones para la adecuación a la política del centro			
Medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica		384	75
Uso del Programa de Equivalentes terapéuticos		140	90

Control de indicación para medicamentos de uso restringido	56	100
--	----	-----

4.10. COSTES

El coste total aproximado durante 6 meses de entre todos los pacientes cuya causa de traslado a la unidad de observación del servicio de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias fue un RNM ha sido de 213.452,48 € .

El 28% tras asistencia sanitaria en la unidad de observación fueron dados de alta y el resto acabó ingresando en el hospital. Sólo el 7,1% (15.161€) del coste global correspondía a la atención en la unidad de observación de urgencias.

En 6 meses, el Hospital Universitario Príncipe de Asturias invirtió 151.764,71 € en resolver los RNM que no deberían haberse producido.

Coste por ingreso:

Se observa cómo los ingresos son los responsables de la mayor parte del coste.

Así el coste medio de un RNM atendido en urgencias sin ingreso es 168,9 € mientras que el coste medio de un RNM con ingreso es de 3.065 €

- El análisis por categorías indica que los RNM de Efectividad han generado el mayor coste, seguidos de los de Seguridad y finalmente los de Necesidad

Tabla 31. Coste medio por ingreso por Categorías y Tipo de RNM

Categoría RNM	Coste (€)	Tipo RNM	Coste (€)
Necesidad	48.005,72	Tipo 1	48.005,72
		Tipo 2	0
Efectividad	91.386,09	Tipo 3	44.786,84
		Tipo 4	46.599,25
Seguridad	58.899,67	Tipo 5	33.578,16
		Tipo 6	25.321,51
Total	198.291,48	Total	198.285,54

- El coste medio de los RNM evitables supuso el 74,9% (147.586,54€) del de todos los pacientes que eran ingresados por un RNM desde la unidad de observación del servicio de urgencias.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, arrojan una prevalencia muy elevada de Resultados Negativos de la Medicación vinculados con el diagnóstico principal, motivo de traslado a la unidad de observación del área de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Una prevalencia de RNM del 28%, implica prácticamente a uno de cada tres pacientes.

Aunque son numerosos los estudios publicados en la literatura acerca de la detección de RNM, bien como causa de consulta de urgencias^{16,17,18,19,21}, como en pacientes hospitalizados^{96,97} así como en el medio ambulatorio,^{42,103} apenas hay resultados de estudios realizados en la unidad de la observación, por lo que resulta complicado la comparación.

Los datos de prevalencia publicados de la unidad de observación son superiores a los encontrados por nosotros. Campos⁹³ llegó a obtener una prevalencia de RNM del 73,6%, Cubero-Caballero y col⁹⁴ del 56,8% y Calderón y col del 46%²⁷. Una posible explicación es que estos datos no sólo miden RNM, relacionados con el diagnóstico médico principal, motivo por el cual el paciente había ingresado en la unidad de observación, sino que en sus resultados se incluyen también otros RNM secundarios. De este modo, cuando los mismos autores hacen únicamente

referencia a los RNM relacionados con el diagnóstico principal, refieren prevalencias desde el 27,2% hasta el 31,25%, en la misma línea que nuestro 28% detectado.

Por proximidad, en el ámbito de urgencias, las prevalencias detectadas van desde el 2,9% al 33,17%.^{5,16,17,18,19,20,21,22,23,24,26,32,95} Las diferencias en la variabilidad de estos resultados son debidas a un conjunto de diferencias en metodología, población, lugar de recogida de datos así como diferencias en la definición y clasificación de los RNM. Por citar algunos ejemplos, Prince y col¹⁶ detectaron un 2,9% de RNM, definidos como reacciones adversas, sobredosis, intoxicaciones, incumplimientos, interacciones o toxicidades. Un 8,6%, fue la prevalencia detectada por Dennehy y col¹⁷, quienes consideraron RNM a prescripción inadecuada, incumplimiento, reacción adversa o interacciones. Prevalencias más elevadas fueron las encontradas por Nelson y col (16,2%) al medir reacciones adversas o fallos de la farmacoterapia¹⁸.

Otros autores se limitaron a determinar acontecimientos adversos inducidos por medicamentos que ocasionan consultas a servicios de urgencias, como es el caso de Raschetti y col y Otero y col, con prevalencias del 4,3% y 22,5% respectivamente^{19,20}

Ya en territorio español, Güemes y col, se limitaron a estudiar intoxicaciones, agravamientos del cuadro clínico por supresión del medicamento y tratamientos inadecuados, detectando un 3,9% de RNM²¹

Ahora bien, los estudios que utilizan un cuestionario para entrevistar al paciente y una clasificación de RNM igual o similar a la del Tercer Consenso de Granada, obtienen prevalencias más similares a las obtenidas por nosotros, que arrojan cifras desde el 19%²², 24,3%⁴⁴ 28,1%²³ y 33,17%⁵

El uso de un criterio estandarizado puede reducir la subjetividad en la evaluación de pacientes con RNM. En esta misma línea, la metodología empleada para la obtención de la información, puede influir a la hora de detectar un mayor número de RNM: así cuando además de la información recogida en la historia clínica se utiliza la recabada a través de la entrevista con el paciente, se consigue mayor información relativa a los medicamentos, que posteriormente podría ayudar a determinar incumplimientos, automedicaciones, etc... que finalmente terminarían incrementando el número de RNM detectados. De igual manera, es fundamental el uso de la misma definición y clasificación de RNM, para su determinación.

Como ya hemos comentado, otros autores españoles han estudiado RNM en pacientes hospitalizados.^{96,97} Así, Campos Viera y col, detectaron 2,7 RNM por paciente ingresado en un Servicio de Medicina Interna y Gorgas Torner y col 1,51 RNM por paciente hospitalizado en unidades de Medicina Interna, Cirugía General, Traumatología, Ginecología Pediatría y Geriatría.⁹⁶

La distribución de **RNM por categoría**, demuestra que los problemas de la farmacoterapia están relacionados, mayoritariamente con la efectividad de los tratamientos. De cada 100 pacientes con RNM, casi 45 de ellos fueron de efectividad. En segundo lugar fueron los RNM de seguridad los más prevalentes (30,4%), seguidos por los de necesidad (25,6%).

Igualmente, volvemos a coincidir con los autores de trabajos realizados en la unidad de observación, donde son los RNM de efectividad los más prevalentes.

Entrando en un mayor detalle y dentro de la **categoría de efectividad**, en un 44,4% de los casos no se consiguió el objetivo terapéutico para lo que fue prescrito el tratamiento farmacológico; un alto porcentaje de los pacientes si estaban tratados adecuadamente para su patología, no obstante, la pauta, posología, etc. no era la correcta, lo que conllevó que acudieran al Hospital y fueran trasladados a la unidad de observación del área de urgencias.

Los RNM asociados a inefectividades cuantitativas de la medicación (tipo 4) fueron algo más prevalentes que los asociados a inefectividades no cuantitativas (tipo 3), 24,4% frente 20% respectivamente. La mayoría de los primeros fueron debidos a incumplimientos parciales de los tratamientos por parte de los pacientes a pesar de estar correctamente prescritos. Estos datos coinciden con las cifras recogidas por otros autores que también habían aplicado el método Dáder adaptado a Hospitales ^{5,22,27,93}

Respecto a los **RNM de seguridad**, podría sorprender que tan sólo se hayan encontrado un 7,8% asociados a inseguridades cuantitativas de los medicamentos (tipo 6). Sin embargo, uno de los criterios de exclusión del estudio fueron las intoxicaciones voluntarias con drogas o alcohol; intentos autolíticos, ya que no se consideraron RNM puesto que el uso de los medicamentos no era con fines terapéuticos. Las cifras superiores de otros estudios fuera de la unidad de observación incluyen las incidencias de intoxicaciones de cualquier tipo.^{16,98,99,100,101} Por otra parte, la estancia media en la unidad de observación puede no resultar lo suficientemente larga como para poder confirmar la existencia de una reacción adversa al medicamento. De nuevo nuestros resultados van en la misma dirección que la de los demás autores, con bajas cifras de proporciones.

El 22,2% de RNM fueron debidos a una inseguridad no cuantitativa de la medicación (Tipo 5), cifra muy similar a la obtenida por Campos (25%) y Calderón (17,39%) en la unidad de observación. Ahora bien, si tenemos en cuenta aquellos estudios que determinan la incidencia de RAM en el servicio de urgencias, ésta se sitúa alrededor del 1-5% de todos los pacientes asistidos²¹

En tercer lugar, y no por ello menos importantes, los **RNM de necesidad**. La gran mayoría fueron debidos a la falta de tratamiento: el 22,2% de los pacientes que se trasladaron al área de observación presentó un RNM asociado a no recibir una medicación necesaria (tipo 1) por tener un problema de salud de más de una

semana de evolución y carecer del tratamiento farmacológico para el mismo. El incumplimiento total del tratamiento así como la decisión de acudir o no al médico, son básicamente los principales responsables de este tipo de RNM. Sólo el 3,3% de los RNM de necesidad se ocasionaron por el uso de tratamientos innecesarios (tipo 2), todos ellos automedicaciones no responsables.

Respecto a los RNM de necesidad, se observa que en todos los trabajos, son mayoritarios los de tipo 1 frente a los de tipo 2.

Nuestros resultados, coinciden con los de otros estudios que presentan datos similares: en la unidad de observación, Cubero Caballero y col, señalan que los RNM tipo 2 fueron los de menor magnitud y fundamentalmente asociados a automedicaciones incorrectas por el propio paciente y los de tipo 1 generalmente motivados por el incumplimiento del tratamiento.⁹⁴

Otros colegas, en el ámbito de la observación, como Calderón y col tan sólo encontraron un 21,73% de RNM tipo 1 y Campos y col del 28,95%^{27,93}

No obstante las causas que originaron los RNM las comentaremos con mayor detalle más adelante.

RNM e Ingreso Hospitalario:

Dada la alta prevalencia de RNM detectados, buscamos la posible asociación entre que el motivo de consulta y el traslado a la unidad de observación fuera tener RNM y el posterior ingreso en el Hospital. Se produjeron un 71,1% de

ingresos entre los pacientes con RNM. Se podría decir que los pacientes con RNM tienen un 15,5 veces más riesgo de ingresar en el hospital que los que no tienen RNM.

Además, se debe prestar especial atención a los RNM de efectividad ya que resultaron ser un factor de riesgo para ingresar comparado con no tener RNM. Los RNM de seguridad, aunque sin poder confirmarlo también podrían serlo, por lo que también deberían vigilarse estrechamente, mientras que los RNM de necesidad no mostraron ningún indicio de serlo.

Tras revisar la literatura, y a pesar de la variabilidad en las definiciones de RNM, también encontramos altos porcentajes de ingresos en hospitales, debidos a RNM. Los datos en España presentan una gran dispersión oscilando entre el 9,6% y el 41 %^{65,21} Esta orquilla se cierra notablemente cuando los estudios solo determinan RAM que producen ingresos en hospitales, así Alonso Hernández y col, recopilan diversos estudios españoles cuyos datos van desde un 1,1% hasta un 3,9%.²⁵

En el caso de países extranjeros, encontramos porcentajes que van desde el 5,1% hasta el 24%. ^{16,17,18,19,95, 102,103,104,105}

Centrándonos en nuestro ámbito del estudio, según Cubero-Caballero y col⁹⁴ el 50% de los pacientes con RNM ingresaron en el Hospital, valor algo inferior, pero que también resulta de una magnitud considerable.

Respecto a las frecuencias de los **ingresos en función de la categoría o el tipo de RNM**, existe cierta similitud con respecto a nuestros datos, si bien

suelen ser mayores los datos de ingresos por RNMs de seguridad que por RNMs de efectividad. Una explicación a esta diferencia es debida a la heterogeneidad entre definiciones de RNM de los estudios revisados. Además cuando se estima la incidencia de ingresos, generalmente se hace referencia a RAM o acontecimientos adversos de mismos y no tanto a inefectividades de los medicamentos. En esta línea, Guemes y col encuentran que el 47% de pacientes atendidos en el servicio de urgencias necesitaron ser hospitalizados por un RNM de seguridad, seguidos de un 36% por RNM de efectividad.²¹ Prince y col, también encuentran relación estadísticamente significativa entre las intoxicaciones y toxicidades y los ingresos en el hospital (32,7% y 30,4%), seguidas de incumplimientos (18%) y acontecimientos adversos a medicamentos (17%).¹⁶

También debemos considerar la influencia del emplazamiento del estudio, ya que no es lo mismo que los ingresos se refieran a todo el hospital, sólo a unidades quirúrgicas o a unidades médicas.

Respecto a la evitabilidad de los RNM, cabe destacar que la proporción de RNM prevenibles entre los pacientes seleccionados que fueron trasladados a la unidad de observación del área de urgencias fue del 71,1%. Este dato revela que una importante proporción de traslados a la unidad de observación procedente del servicio de urgencias, por visitas al hospital por medicamentos, se podría llegar a evitar si se desarrollan estrategias efectivas dirigidas a su prevención. Estos datos dan una idea de la gravedad del problema y de los beneficios que se

podrían obtener incidiendo de manera adecuada. Nos permiten asegurar que los pacientes necesitan no sólo un adecuado diagnóstico y una adecuada prescripción de medicamentos en caso necesario, sino que también requieren un adecuado seguimiento farmacoterapéutico. ^{17,20,23,106}

El resultado está muy en consonancia con el obtenido en otros estudios realizados también en unidades de observación de urgencias que hablan del 64,7%⁹⁴ y del 65,21%²⁷ o en el servicio de urgencias que hablan del 66%¹⁷ 67,8%²² y 72,1%¹⁰⁵

La proporción de RNM prevenibles encontrada está muy por encima de la registrada en estudios llevados a cabo en pacientes hospitalizados (15-28%)^{37,107} o ambulatorios (11-28%)^{42,110}.

Esta diferencia en los datos, pone de manifiesto que muchos de los problemas de salud detectados podrían solucionarse en otros ámbitos distintos al hospitalario, véase en la farmacia comunitaria o en atención primaria por parte del médico responsable del paciente. Mientras se sigan utilizando las urgencias hospitalarias de manera innecesaria es fundamental la presencia de un equipo encargado en modificar comportamientos y anticiparse a los fallos en la farmacoterapia.

El *análisis por categorías* nos indica que la totalidad de los RNM de necesidad, el 80% de los RNM de efectividad y el 33,3% de los RNM de seguridad se podían haber evitado.

En el caso de los RNM de necesidad, era de esperar estos resultados, ya que se corresponde con los incumplimientos, abandonos de tratamientos, automedicaciones irresponsables, o bien problemas de salud con más de 7 días de evolución, etc. Situaciones todas ellas que no deberían producirse bajo un adecuado seguimiento farmacoterapéutico y por lo tanto evitables en su totalidad. Al igual que nosotros, Tafreshi y col encontraron que el 100% de los RNM asociados a recibir un medicamento innecesario eran evitables, ya que si se hubieran conocido las automedicaciones incorrectas de los pacientes, se hubieran modificado las mismas sin que se llegaran a ocasionar el RNM.²³

En esta misma dirección, Otero y col¹⁰⁸ encuentran que la automedicación motivó un 9,3% de los acontecimientos adversos a medicamentos detectados y Martin y col, señalan que el 65,3% de los RNM evitables fueron motivados por el mal cumplimiento que afectaba principalmente a broncodilatadores, antiasmáticos y diuréticos.²⁹

La evitabilidad de los tipos de RNM de efectividad, fue del 66,7% y del 90,9% para los asociados a inefectividades no cuantitativas y cuantitativas (tipo 3 y 4) respectivamente.

La mayor proporción fue debida a los RNM tipo 4, que se asocian a incumplimientos parciales de los tratamientos prescritos. Podría resultar chocante la alta proporción de RNM tipo 3 evitables, pues se tratan de inefectividades no cuantitativas de los tratamientos, es decir situaciones en las que ha fracasado el tratamiento farmacológico impuesto, y que por tanto requiere ser modificado. No

obstante, en nuestro caso, el porcentaje de evitabilidad resultó muy elevado debido a que se consideró que había transcurrido el tiempo suficiente como para que se hubiera revisado la estrategia farmacológica.

Al analizar la evitabilidad dentro de la categoría de seguridad, los RNM asociados a inseguridades no cuantitativas de un medicamento (tipo 5) fueron los que presentaron las cifras más bajas (15%), mientras que en el caso de los asociados a inseguridades cuantitativas (tipo 6), volvimos a obtener porcentajes muy elevados (85,7%) puesto que dependen de la cantidad del medicamento. Generalmente se corresponden con medicamentos de estrecho margen terapéutico, o bien determinadas situaciones del paciente, como insuficiencia renal o hepática, que requieren un ajuste de dosis de los medicamentos prescritos. En ambas situaciones, el adecuado seguimiento farmacoterapéutico, permitiría nuevamente su evitabilidad.

La evitabilidad total de los RNM de seguridad fue del 33,3%, cifra algo superior a la encontrada en la literatura para aquellos estudios que recogían principalmente RAM como motivo de consulta a urgencias^{109,110} si bien autores que utilizan la misma definición de RNM además de una metodología de trabajo similar obtienen prevalencias en torno al 23%, más cercanas a nuestro resultado.⁵

Al revisar la literatura, pocos autores han tratado de relacionar cuáles eran los RNM evitables y cuáles no. Así Tafreshi y col²³, determinan que las reacciones adversas a medicamentos supusieron el mayor porcentaje de RNM evitables,

seguido de prescripciones de medicamentos a dosis superiores de acuerdo al peso, edad, patología, etc..

Otra de las variables analizadas fue la *evitabilidad de los RNM según la edad* de los pacientes, sin encontrar relación entre ambas variables. La edad media de cada uno de los pacientes que presentaron un RNM no evitable fue de 63,7 años y la de los pacientes que presentaron un RNM evitable de 67,2 años. Este resultado no es el que cabría esperarse, ya que muchos RNM son provocados por los propios pacientes, y tener edades avanzadas, puede facilitar los olvidos en la toma de medicación, favoreciendo los incumplimientos ⁹⁵ Además la población mayor suele requerir ajustes posológicos de los medicamentos al tener mayores alteraciones fisiológicas tales como insuficiencia renal, etc... No obstante hemos de decir en nuestro favor que la población del estudio estaba sesgada hacia los 62 años, lo que puede haber influido en la no asociación.

Ahora bien, cuando agrupamos la edad en categorías encontramos que para aquellos pacientes con edades superiores a 65 años o inferiores a 40 años, las proporciones de RNM evitables son mayores. En el caso de los jóvenes (hasta 40 años), la automedicación, el no acudir al médico, así como el incumplimiento de los tratamientos es muy habitual. De manera parecida, las personas mayores son las más incumplidoras y requieren una mayor vigilancia farmacoterapéutica por su estado de salud. Otero y col, aunque hacen referencia a acontecimientos adversos por medicamentos, encuentran un incremento en la frecuencia de

acontecimientos adversos prevenibles al aumentar la edad de los pacientes, de manera que en la categoría de edad mayor o igual a 75 años, el porcentaje fue aproximadamente el doble que en pacientes con edades comprendidas entre los 65 y 74 años o aquellos pacientes con edades inferiores a 64 años. ¹¹¹

Los resultados de otros estudios, obtienen cifras diferentes, e incluso encuentran tendencias lineales entre la edad y la evitabilidad: a mayor edad, menor evitabilidad de los RNM ⁵

Cuando analizamos *la evitabilidad de los RNM y el número de medicamentos*, así como la *evitabilidad de RNM y el sexo*, al igual que otros colegas tampoco encontramos asociación entre ambas variables. ^{20,111}

De igual manera, tampoco encontramos evidencia de que los pacientes con RNM evitables ingresen más que los que presentaban RNM inevitables. (8% diferencia $p=0,45$) La *evitabilidad de los ingresos* por RNM fue del 73,4%, resultado prácticamente idéntico al obtenido por Baena y col, que dieron cifras de evitabilidad de los ingresos del 74,3%, y muy similar al de otros autores con proporciones en torno al 67% ^{29,65}

Finalmente tampoco encontramos asociación entre la *evitabilidad de los RNM y su gravedad*, pudiéndose haber evitado el 64,7% de los RNM leves, el 73,8% de los RNM moderados y el 66,7% de los RNM graves. Estos datos están en una dirección opuesta a lo encontrado en la literatura, ya que estudios realizados en

España, indican que a mayor gravedad del RNM, mayor evitabilidad del mismo^{5,20}. Generalmente la mayor proporción de RNM graves o potencialmente mortales son prevenibles, y la proporción de RNM leves suele ser mayor cuando no se pueden evitar^{37,111}

Así Bates y col¹¹², identifican 6,5 efectos adversos por cada 100 ingresos, durante 6 meses. De éstos, el 1% fueron clasificados como fatales, el 12% comprometían la vida del paciente, el 30% eran serios y el 57% importantes. El 28% de los importantes fueron considerados prevenibles, frente al 42% de los que comprometían la vida del paciente. En esta misma línea, Gurwitz et al⁴² identificaron 227 acontecimientos adversos por 1000 paciente/año. De éstos un 1% fueron fatales, un 6% comprometían la vida del paciente, el 38% eran serios y el 56% importantes. Pues bien, el 51% de los importantes se clasificaron como prevenibles frente al 72% que comprometían la vida del paciente.

A pesar de las discrepancias, resulta difícil establecer comparaciones directas entre nuestro estudio y otros publicados, por el hecho de haberse realizado en ámbitos distintos a la unidad de observación y con poblaciones diferentes. No obstante y a pesar de no haber encontrado una relación entre evitabilidad de RNM y gravedad, no debemos de olvidar que se produjeron un alto porcentaje de RNM graves, que podrían haber comprometido la vida del paciente, por lo que cualquier medida que se sirva para evitarlos es poca.

En cuanto a la gravedad de los RNM, la mayoría resultaron moderados (66,7%) Nuestros resultados son más acordes con estudios realizados en EEUU que también arrojan cifras superiores para los RNM moderados ^{17,46} que con datos procedentes de estudios realizados en las urgencias de los hospitales españoles, que obtienen proporciones superiores para la categoría de leves.^{17,22,101} El uso de distintas escalas para clasificar la relevancia clínica, podría ser uno de los motivos de esta discordancia. Otra posible explicación, podría deberse a que los pacientes de este estudio ya han pasado previamente un filtro en la urgencia del hospital, generalmente han sido vistos por un internista, que al considerar su mayor gravedad los deriva a la unidad de observación, lo que podría justificar que los RNM fueran clasificados de gravedad moderada en su gran mayoría. El distinto modelo sanitario americano corroboraría el indicador de que las atenciones médicas realizadas en unos servicios o en otros varían en cuanto a la gravedad de las consultas que se realizan.

Al estudiar la *gravedad de los RNM por categorías*, Los RNM de seguridad tuvieron la mayor gravedad, los RNM de necesidad fueron más leves que el resto y los RNM de efectividad resultaron moderados, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de los RNM de seguridad, los asociados a una inseguridad cuantitativa de la medicación (tipo 6) fueron los más graves, que conllevan a intoxicaciones por medicamentos y los RNM asociados a una inseguridad no cuantitativa (tipo 5) fueron en su mayoría clasificados como moderados.

Cabe destacar que dentro de los RNM de necesidad, la totalidad de los RNM por exceso de tratamiento (tipo 2) fueron leves, mientras que los asociados a no recibir una medicación necesaria (tipo 1) se repartieron fundamentalmente entre leves (30%) y moderados (65%).

Respecto la categoría de efectividad, tanto los RNM asociados a ineffectividades no cuantitativas o cuantitativas de los medicamentos (tipo 3 o tipo 4) fueron clasificados en su mayoría como moderados (83,3% y 86,4%)

No hubo relación entre la *gravedad de los RNM y el sexo* de los pacientes, tal y como era de esperar. Pocos autores han indagado en esta asociación pero los pocos datos que hay al respecto coinciden con nuestro hallazgo.⁴⁵

Sin embargo si hubo asociación estadísticamente significativa entre la *gravedad de los RNM y el ingreso hospitalario*: los RNM leves producen porcentualmente menos ingresos, que los moderados o graves (3,1% frente 81,3% y frente 15,6% respectivamente). Hay muy pocos estudios publicados que analizaron esta asociación, pero en todos ellos los resultados concuerdan con los nuestros⁵

A pesar de no encontrar relación entre la gravedad del RNM y la edad, los pacientes con RNM moderados presentaron una edad media superior al resto. Al igual que con el sexo, tampoco hemos encontrado estudios que analizaran esta relación.

De igual manera, tampoco encontramos asociación entre la gravedad del RNM y el nº de medicamentos que tomaban los pacientes.

Análisis de los factores asociados a la aparición de RNM:

Numerosos son los factores relacionados con los medicamentos que pueden afectar a su uso seguro de los medicamentos, desde factores fisiológicos, psicológicos, y socioeconómicos.

Las características de la unidad de observación difieren mucho de cualquier otro servicio; la mayoría de los pacientes atendidos en esta unidad, se caracterizan por su edad avanzada, lo que implica que resulte difícil seguir correctamente el tratamiento prescrito. Además, la mayoría suele presentar más de una patología lo que les obliga a estar polimedicados. Por otra parte, se han de tener en cuenta problemas farmacocinéticos que ocurren porque las dosis utilizadas resultan demasiado altas para los ancianos. Estos pacientes son complejos de abordar, especialmente cuando se trata de pacientes con insuficiencia renal o hepática y con enfermedades crónicas en tratamiento con estrategias farmacológicas amplias.

- *La edad:*

Los pacientes con RNM son mayores que los pacientes sin RNM: la diferencia de medias entre tener o no RNM es de 6,61 años. Son numerosos los estudios que han encontrado asociación entre la edad y la aparición de RNM ^{5,19, 22,}

26,103,113,108,114,115,116,117,118, 119

Sin embargo, esta asociación desaparece cuando estudiamos la edad media según categorías de RNM. No obstante la media de edad de los pacientes con RNM de efectividad suele ser mayor que la de los pacientes con RNM de seguridad, que a su vez resultó mayor que la de los pacientes con RNM de necesidad, y mayor que la de los pacientes sin RNM.

Al agrupar la edad en grupos de tres categorías, vimos que los RNM de necesidad fueron más frecuentes en los pacientes menores de 40 años, lo que corrobora que también sea en este grupo de edad los más evitables. Los adultos con edades comprendidas entre 41 y 65 años presentaron más RNM de seguridad, mientras que los RNM de efectividad se dieron en los mayores de 65 años o en aquellos con edades comprendidas entre los 18 y 40 años, si bien estos resultados no resultaron significativos desde el punto de vista estadístico.

Al detallar los RNM por tipos, observamos que los asociados a inseguridades cuantitativas de los medicamentos (tipo 6) únicamente se produjeron en pacientes mayores de 65 años, igual que lo obtenido por Baena y col⁵ y los de asociados a inseguridades no cuantitativas (tipo 5) fueron más prevalentes en adultos con edades comprendidas entre 41 y 65 años. Estos resultados son coherentes con el hecho de que problemas de seguridad de medicamentos se den en personas mayores, por el propio proceso fisiológico de la edad sobre el organismo.

En cuanto a los RNM de necesidad, los RNM asociados a recibir un medicamento que no es necesario (tipo 2) se dieron fundamentalmente en la población inferior a 40 años. Esto podría estar asociado al modo de vida, mientras que los asociados a la falta de tratamiento (tipo 1) se distribuyeron de una manera muy similar para cada grupo de edad.

La inefectividad cuantitativa (RNM tipo 4) de los medicamentos fue más frecuente en pacientes mayores de 65 años.

- *El sexo:*

Los resultados de nuestro estudio señalan como hipótesis que el hecho de ser hombre, podría tratarse de un factor de riesgo para desarrollar un RNM (31% RNM en hombres frente a 24,3% RNM en mujeres). Sin embargo, no podemos llegar a concluirlo puesto que no terminamos de encontrar asociación estadística entre el sexo y los RNM.

Al revisar la literatura, nos encontramos con grandes discrepancias. Numerosos autores coinciden con los resultados de nuestro estudio en que no hay relación entre el sexo y la aparición de RNM.^{18, 19,20,22, 23,24,29, 65,108,110, 110, 124} Sin embargo otros muchos si la encuentran y generalmente la atribuyen al hecho de ser mujer^{19,29,50, 103}. En este caso y por citar algún dato, Baena y col, encuentran tras realizar un análisis bivalente que ser mujer tiene un 47% más riesgo de tener un RNM que ser hombre, y lo justifican principalmente en base a las diferencias hormonales entre el hombre y la mujer ya que ésta última empieza antes a

tomar medicación crónica.⁵ Martin y col observan mayor frecuencia de ingresos por RNM en mujeres que en varones, y señalan como posibles causas un mayor consumo de medicamentos por parte de las mujeres y/o una predisposición condicionada genéticamente.

- *La polimedición:*

El número medio de medicamentos mostró una relación positiva con los RNM. Además encontramos indicios de que en la población haya diferencias entre las categorías de RNM en cuanto al número de medicamentos que tomaban los pacientes. Así los pacientes con RNM de efectividad y seguridad tomaban ligeramente más fármacos que los pacientes con RNM de Necesidad.

Otros autores como Nelson y col identifican a la polimedición como factor que predispone a la aparición de RNM.¹⁸

Baena y col hablan de que al aumentar el número de medicamentos aumenta el número de RNM e indican que los pacientes polimedificados tienen 7 veces más riesgo de tener un RNM que los no polimedificados²². En esta misma línea Gandhi y col afirman que por cada medicamento más que consume un paciente, el riesgo de desarrollar un problema se incrementa en un 10%.¹¹⁰

Sin embargo también existen estudios que no han podido mostrar diferencias significativas.²³

Análisis multivariante:

El modelo final de regresión logística realizado mantuvo el sentido del efecto que se anticipaba en el análisis bivariante. Los individuos con RNM tienden a ser mayores y a tomar más medicamentos que los individuos sin RNM.

Los individuos de más edad, y los individuos que toman más medicamentos tienden a tener más RNM. Ahora bien cuando concurren ambas circunstancias, el incremento del riesgo total es algo inferior a la unión de los dos efectos.

Tipos de medicamentos:

Muchos de los artículos revisados, hacen especial hincapié en identificar qué tipo de medicamento o cuál de los procesos del uso de los medicamentos, están implicados en la aparición de los RNM, con el fin de implantar medidas para intentar evitarlos^{16,17,19, 22,27,95,104,120,115}

Por poner un ejemplo, Classen y col indican que los grupos de medicamentos que con mayor frecuencia se asociaron con efectos adversos a medicamentos fueron las pertenecientes al aparato cardiovascular, los antibióticos, diuréticos analgésicos y anticoagulantes.¹¹⁵

Los medicamentos, clasificados según la ATC, como sistema cardiovascular estuvieron implicados en el 37,8% de los RNM detectados, seguidos por los medicamentos del sistema respiratorio en un 22,2%. Datos revisados coinciden

con nuestros resultados en que los medicamentos del grupo C son los que con mayor frecuencia se asocian a la aparición de RNM ^{23,42,95,104,121}

El grupo C aparece en todas y cada una de las categorías de RNM, necesidad, efectividad y seguridad. Dentro de los tipos de RNM, los RNM1, asociados tanto a la falta de tratamiento como al abandono del mismo, fueron mayoritariamente debidos a los grupos C, R y J. Silva de Castro y col, a pesar de que lo que miden son RNM en pacientes ingresados en un servicio de Cirugía, encuentran también que los RNM tipo 1 estuvieron relacionados con patología hipertensiva.¹²²

Los RNM originados como consecuencia de inefectividades no cuantitativas de los tratamientos, también estuvieron relacionados con los grupos C y R. Quedan bien recogidos en la literatura, que la terapia con aerosoles no siempre es efectiva pues su administración es irregular en muchos casos y en determinadas ocasiones se omite, lo que conlleva a reagudizaciones de la enfermedad de base, tipo asma o EPOC que obliga a que el paciente acuda al hospital y termine siendo derivado a la unidad de observación para evaluar su evolución clínica.¹²¹

Los RNM de tipo 2, relacionados generalmente con la automedicación de los pacientes estuvieron relacionados en su totalidad con medicamentos del sistema musculoesquelético o sistema nervioso. Estos dos grupos de medicamentos, junto con el grupo del tracto alimentario y/o metabolismo, se vieron implicados en RNM originados como consecuencia de inefectividades cuantitativas de los tratamientos, tanto por incumplimientos parciales, como por necesidad de ajustes posológicos.

En cuanto a los tipos de RNM de seguridad, los efectos adversos de fármacos antineoplásicos son los más prevalentes en los pacientes de la unidad de observación, seguidos de fármacos del sistema cardiovascular así como antiinfecciosos y medicamentos del sistema nervioso.

Causas:

El conocimiento de los procesos y los tipos de causas es útil para saber dónde se han originado los fallos en la farmacoterapia, y qué es lo que ha sucedido, especialmente cuando alcanzamos los fallos latentes que subyacen en el sistema y que han posibilitado que llegue a ocurrir el RNM. Para clasificarlas, es necesario identificar unívocamente la causa de cada resultado negativo.

Así los factores que han contribuido a que se produzcan los RNM han sido en un 8,7% los prescriptores, seguidos por los pacientes (8,4% de los casos) y los propios medicamentos (8,1%). Finalmente el sistema fue responsable del 2,8% de los RNM detectados.

Como puede observarse la distribución obtenida es bastante homogénea, entre prescriptores, pacientes y medicamentos, y ya muy alejada están los factores contribuyentes del sistema. Esto podría ser debido a que no se haya dispuesto de la información suficiente para poder establecer del todo esta última causa respecto a las demás o a que evidentemente ésta sea mucho menos responsable.

Cuando analizamos las causas que originaron los RNM, según las categorías de RNM ya no encontramos tanta homogeneidad. Así cuando hablamos de necesidad, son los pacientes los principales responsables de los RNM por incumplimiento de los tratamientos o por no acudir a recibir asistencia sanitaria. (56,6% de los casos)

Los prescriptores, generalmente por no modificar estrategias terapéuticas (52,5%), y el paciente (32,5%) de nuevo por falta de adherencia a los tratamientos, originan los RNM de efectividad.

Los medicamentos se hacen responsables del 82% de los RNM de seguridad.

Nuestros resultados coinciden con los publicados en la literatura. Tafreshi y col, determinaron que el incumplimiento por parte del paciente fue responsable del 46% de las visitas evitables a urgencias y la prescripción o monitorización inadecuada fue responsable del 44%.²³ Dennehy C y col encontraron que el 58% de RNM eran por incumplimiento y el 10% debido a inadecuada prescripción, así como un 32% por RAM.¹⁷ Nelson y col encuentran que el incumplimiento de los pacientes conlleva ingreso hospitalario por RNM más que por cualquier otra causa (65,8% vs 15,7% respectivamente)¹⁸. Tras el incumplimiento es la propia iatrogenia la que origina mayor número de RNM e ingresos. Mc Donald CJ y col, establecen determinadas recomendaciones, entre ellas estrategias para fomentar la adherencia a los tratamientos por los pacientes y así evitar los fallos en la farmacoterapia¹²³

Una prescripción inadecuada ha sido ampliamente estudiada. Con tantos medicamentos comercializados es imposible un buen conocimiento de todos y cada uno de ellos.^{124,125}

Otro motivo que hemos detectado es el incumplimiento, generado no sólo por problemas de comunicación sino por la falta de conocimiento sobre los medicamentos.

Todos estos datos ponen de manifiesto que tanto los problemas de tipo organizativo, como la falta de definición de muchas competencias y funciones de profesionales, la sobrecarga de trabajo, etc. contribuyen a fallos en la farmacoterapia, nada despreciables. Esto exige establecer y normalizar los procedimientos, asignar responsabilidades y formar adecuadamente a los profesionales. Es pues muy importante llevar a cabo un exhaustivo seguimiento farmacoterapéutico, para influir en estas causas y en la medida de lo posible corregirlas, antes de que originen los fallos en la farmacoterapia.

Costes:

Las visitas a urgencias contribuyen significativamente a incrementar los costes de la atención sanitaria. El Hospital Universitario Príncipe de Asturias invirtió en un periodo de 6 meses 213.452,48 euros en tratar a pacientes con RNM. Esta cifra se vuelve aún más escandalosa cuando vemos que el 70% de dichos resultados negativos de la medicación no deberían haberse producido. Es decir, que el

Hospital se gastó 151.764,71 € de más en tratar problemas de salud prevenibles, en lugar de destinar este recurso económico en otras necesidades.

El coste real relativo de los resultados negativos asociados a la medicación que le supone a nuestro sistema de salud, es desconocido. Además los cálculos económicos son tediosos de revisar y varían ampliamente de unos estudios a otros, de unos países a otros, en función de los distintos sistemas sanitarios, definiciones, etc...^{106,126,127}

Los EEUU invierten en el tratamiento de los RNM 140 billones de dólares americanos¹²⁵ Dennehy y col estimaron que el coste de una visita a urgencias de un paciente con RNM era de 696 \$, que se traduce en un coste anual de 602,597 \$ y en el caso de un RNM evitable: 678\$, lo que también se traduce 391,342\$ al año¹⁷ Siguiendo en EEUU, Schenider y cols en un hospital universitario estimaron un coste de 1, 5 millones de dólares para los 1.911 RNM detectados en un año⁸³

En Europa, Goettler mantiene que el 30% de las RAM producidas en los hospitales alemanes podrían haberse evitado, lo que habría supuesto unos 178,95 millones de euros¹²⁸

En España, Climente Martí y cols han analizado la prevalencia, características y factores de riesgo asociados a los RNM que requieren ingreso hospitalario del paciente y han establecido que el impacto económico estimado es de 2300 estancias y el coste aproximado es de 60 millones de pesetas al año.⁶⁵ El análisis económico realizado por Baena y col en pacientes que acudían a urgencias por un RNM alcanzó los 11.869,333 €, una media de 280€ por RNM siendo los RNM de seguridad los más caros, 702€.⁵

Eficacia farmacéutica

La integración del fármaco en los equipos de urgencias es una de las medidas efectivas para reducir los fallos en la farmacoterapia, tal y como se deduce del elevado número de intervenciones registradas así como del porcentaje de aceptación de las mismas durante el periodo de estudio.

La atención farmacéutica tiene como objetivo clínico final prevenir la morbimortalidad ocasionada por los medicamentos, contribuir a la efectividad de la farmacoterapia y mejorar la calidad en la atención.

Ya hemos visto que una parte importante de los pacientes que son trasladados a la unidad de observación del servicio de urgencias lo hacen como consecuencia de un RNM, que en un altísimo porcentaje dichos RNM eran evitables y que el prescriptor es el principal responsable.

Se ha escrito que el problema de salud más importante para el paciente de urgencias, y por extensión para el que permanece en observación, así como para el médico que lo trata, es en ese momento el que le ha hecho acudir al hospital. Por tanto, podrían pasar desapercibidos otros problemas de salud, que en condiciones normales tendrían una valoración más relevante. La mayoría de los estudios que han analizado este fenómeno coinciden en afirmar que pueden subestimar la morbilidad relacionada con medicamentos, porque ignoran los efectos adversos que no llevan al paciente hasta urgencias. Estaríamos hablando

de aquellos que el paciente puede presentar en relación con su tratamiento crónico o con el tratamiento prescrito durante su estancia en la unidad de observación.

Diversos autores han reconocido que una de las posibles causas de las bajas prevalencias de RNM detectadas, podría deberse a que era el médico quien primero veía al paciente y determinaba si éste presentaba alguna RAM, siendo entonces cuando el farmacéutico pasaba a analizarlo.¹⁰³

Probablemente, por lo que ya hemos comentado, el médico pasara por alto RNM secundarios del paciente. El sentido común nos lleva a sospechar que hay más RNM de los que detecta la literatura, por lo que el farmacéutico debe en la unidad de observación contribuir a su detección, para así poder minimizar posibles problemas de salud futuros.^{16, 129, 130}

Además la necesidad de llevar a cabo una terapia medicamentosa individualizada por paciente, justifica el seguimiento del tratamiento farmacológico y requiere contar con un experto en medicamentos desde la perspectiva integral de la atención sanitaria.

Intervenciones farmacéuticas:

Ya no se discute que la presencia del farmacéutico en el pase de visita, mejora la seguridad de la farmacoterapia, además de establecer una nueva relación de

colaboración farmacéutico-médico-paciente que se traduce en una mejor calidad, seguridad y eficiencia en el cuidado del paciente^{131,132}

Kaboli y col recogen en una revisión de la literatura científica, la eficacia de las intervenciones de los farmacéuticos clínicos en planta, que incluyen los servicios de UCI, medicina general, cirugía, psiquiatría y geriatría. También recogen la intervención del farmacéutico clínico al alta hospitalaria. Sin embargo, no mencionan ningún estudio que evalúe la intervención del farmacéutico en un servicio de urgencias.¹³³

En nuestro estudio, el 86,2% de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas por el equipo sanitario de la unidad de observación del servicio de urgencias, y aproximadamente en un 35% de los casos sirvieron para resolver RNM. Silva Castro y col, aunque en pacientes ingresados, siguieron la misma metodología que nosotros y realizaron un 89% de intervenciones farmacéuticas, logrando resolver el 42% de RNM identificados.¹²²

Otros estudios obtienen porcentajes inferiores, si bien no se trata de estudios prospectivos. Queno JL y col indican que la recogida de datos prospectiva es más adecuada para mostrar cómo los errores cometidos por los equipos sanitarios contribuyen a la aparición de fallos en la farmacoterapia, además de servir para implantar programas que reduzcan dichos riesgos.¹³⁴

Nuestro estudio no fue diseñado como un estudio de seguimiento en el que comparar un grupo control donde no se hubiera hecho la intervención farmacéutica y otro en el que sí, sin embargo la información obtenida durante el

periodo de estudio basta para afirmar que la actividad del farmacéutico resultó efectiva a la hora de detectar, resolver y prevenir RNM.

Las clasificaciones de intervenciones farmacéuticas que hemos encontrado en la literatura son diversas y además no existe una única definición de intervención. Sabater D y col definen intervención farmacéutica, como que tiene que iniciarse una acción que surge de una toma de decisión previa y que trata de modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo usa, o de las condiciones que lo envuelven.¹³⁵

La Cochrane en una revisión acerca de la expansión del papel de los farmacéuticos, los efectos sobre el uso de los servicios de salud, costos y resultados en pacientes, concluye que en la mayoría de los casos, el costo de la intervención no es calculado. También señalan como dificultad al interpretar los hallazgos de los estudios la naturaleza habitualmente incierta de las intervenciones estudiadas. Generalmente, las intervenciones son poco definidas, y cuando lo están incluyen a menudo numerosos componentes diferentes¹³⁶

La contribución de los farmacéuticos a la atención del paciente ingresado, ha demostrado reducir costos asistenciales, por lo que también debería hacerlo en urgencias.^{87,88}

Álvarez de Toledo y col mencionan que la intervención farmacéutica, además del beneficio clínico, genera resultados económicos positivos al liberar recursos económicos. Y en aquellos casos en que la intervención conlleva la modificación

del tratamiento, puede suponer un ahorro neto en términos de gasto de medicamentos. Dicen que una intervención bien establecida, especialmente cuando se efectúa sobre pacientes de riesgo (ancianos, sujetos polimedicados, etc.) supone un importante beneficio terapéutico, así como una disminución del gasto farmacéutico, y por tanto un ahorro de recursos económicos para el sistema, susceptibles de otros empleos.⁵³

Los autores de otro estudio realizado en el mismo ámbito que el nuestro, pero en Cataluña analizan las repercusiones de la Atención Farmacéutica y observan que en más de la mitad de las ocasiones (53,4%) se consiguió mejorar la relación coste-efectividad del tratamiento. Señalan a modo de ejemplos de intervenciones coste efectivas: evitar una duplicidad de fármacos, ajustar dosis y aplicar una terapia secuencial.¹³⁷

Con objeto de unificar criterios dentro de las urgencias de los hospitales, y más en concreto en las unidades de observación, el farmacéutico debe hacerse responsable de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de RNM, de manera continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con los demás profesionales del sistema de salud, tal y como queda reflejado en el documento consenso de Atención Farmacéutica de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad¹³⁸

A pesar de las divergencias en cuanto a clasificaciones, son numerosos los autores que clasifican de manera parecida a la nuestra las intervenciones farmacéuticas, destinadas a prevenir o resolver resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. Así se establecen categorías de intervenciones sobre la cantidad de medicamento, sobre la estrategia farmacológica y sobre la educación al paciente¹³⁵

Durante los meses del estudio, un aspecto a destacar es el número elevado de intervenciones farmacéuticas realizadas por encontrar RNM debido a la prescripción de medicamentos incorrectos, por carecer del ajuste posológico necesario, en situaciones de insuficiencia renal o hepática, o bien respecto a prescripciones de medicamentos infradosificados. Otras intervenciones numerosas fueron el abordaje de duplicidades terapéuticas, interacciones e incompatibilidades de los tratamientos. También se recomendó reintroducir, suspender o pautar medicamentos necesarios.

Además se llevaron a cabo 28 intervenciones acerca del manejo y administración de los medicamentos, para tratar así de reducir los errores de medicación asociados a los tratamientos de urgencias. Schenkel y Brown explican que uno de los filtros que reducen el número de errores de medicación antes de que alcancen al paciente es la inclusión de farmacéuticos dentro de los equipos multidisciplinares de las urgencias.^{139,140}

La medicación que se asoció a una mayor proporción de RNM fue principalmente, medicamentos que requieren una adherencia exhaustiva, ya que en cuanto se suspenden o se reducen las dosis por un mal cumplimiento, conllevan a la exacerbación de la enfermedad, tal como EPOC, asma, crisis hipertensivas, insuficiencia cardiaca, diabetes, etc.

El incumplimiento del tratamiento farmacoterapéutico fue una causa de RNM identificada con frecuencia en este estudio así como en la mayoría de los estudios revisados¹⁶ Por lo que este tipo de medicamentos debe suponer una diana de actuación para evitar los RNM. Nelson y col señalan la importancia del seguimiento farmacoterapéutico para educar y realizar la conciliación de la medicación sobre todo en pacientes polimedicados e incumplidores.¹⁸ Otros autores hablan de que el seguimiento farmacoterapéutico es un medio para concienciar de la importancia del problema al proporcionar información sobre la realidad de la farmacoterapia.⁴¹

Por otra parte, la presencia de un farmacéutico puede incluso reducir costes. Así Bootman y col, indica que el coste de la morbi y mortalidad asociada a la farmacoterapia se reduce casi a la mitad al contar con un farmacéutico en el equipo, ya que pasa 7,6 billones de dólares a 4 billones de dólares.¹²⁶

Nuestro estudio no trata de cuantificar en términos económicos el trabajo del farmacéutico en la unidad de observación del servicio de urgencias. Sin embargo y dado que en este punto todo lo publicado en la literatura es homogéneo, suponemos que si lo hubiéramos medido también habríamos conseguido reducir costes asociados a los fallos de la farmacoterapia.

En resumen, los distintos estudios publicados en la literatura, a pesar de utilizar metodologías y definiciones de RNM diferentes coinciden: Los RNM están implicados en las visitas a urgencias, los traslados a la unidad de observación así como en los ingresos hospitalarios. Los RNM se asocian con un aumento de la morbilidad y en algunos casos de la mortalidad. En muchos casos podrían haber sido evitados y contribuyen sustancialmente en el coste hospitalario.

La información proporcionada en este estudio corrobora la necesidad de poner en marcha prácticas que permitan mejorar el uso de los medicamentos, dirigidas a una mejora en la calidad de la prescripción, un adecuado seguimiento de los tratamientos así como promover la educación sanitaria de la población y fomentar la adherencia a los tratamientos farmacológicos.

Los RNM son problemas de salud muy prevalentes. El seguimiento del tratamiento farmacológico es una medida que ha conseguido evitar RNM y el farmacéutico como experto en el medicamento debe ser el principal responsable del mismo. La inclusión del mismo en el equipo multidisciplinar de la observación del área de urgencias, puede ayudar a identificar los resultados negativos de la medicación^{41,141}

La metodología sistemática que se ha empleado en la unidad de observación del servicio de urgencias del hospital Príncipe de Asturias, permite el estudio integral del paciente y de su tratamiento farmacológico, además de contribuir a identificar o resolver posibles resultados negativos asociados a la medicación.

6. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados se puede concluir que:

- 1.** Un 28% de los pacientes fueron trasladados a la unidad de observación de urgencias del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por un RNM, principalmente debido a la ineffectividad de los tratamientos
- 2.** El 71,1% de los RNM podrían haberse evitado y un 67,78% de todos los RNM fueron clasificados de gravedad moderada.
- 3.** Presentar edad avanzada (>65 años) y estar polimedicado (tomar más de 5 medicamentos al día) son factores de riesgo para desarrollar un RNM. Además el efecto conjunto de la edad y la polimedicación incrementa aún más el riesgo de presentar un RNM.
- 4.** Los fármacos de los grupos del sistema cardiovascular y sistema respiratorio, de la clasificación de la ATC, contribuyen en mayor medida a la aparición de RNM.
- 5.** Los prescriptores y los pacientes son junto a los propios medicamentos, las principales causas de los fallos en la farmacoterapia. Revisar las estrategias terapéuticas y fomentar la adherencia a los tratamientos podrían reducir los RNM
- 6.** El Hospital invirtió 213.453€ en tratar a pacientes con RNM. El coste medio de de un RNM por paciente ingresado es de 3.065€

7. El farmacéutico mediante seguimiento farmacoterapéutico, es eficaz para resolver y prevenir RNM, y por tanto reducir la morbilidad asociada a la farmacoterapia.

7. ANEXOS

ANEXO I: HOJA RECOGIDA DE DATOS

Fecha:

Nº pte:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS DEMOGRÁFICOS:

Nombre paciente	NHC	Edad	Peso/talla	Médico/ Servicio

DATOS CLÍNICOS:

Motivo de consulta	
Diagnóstico	
Antecedentes	
Alergias	

DATOS ANALÍTICOS RELEVANTES

OBSERVACIONES :

Fecha:

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO CRONICO

Problema de salud	Mto	Posología	MNIG	Cumple	N	E	S	Tipo RNM	Alternativa	Dosis

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PRESCRITO EN LA OBSERVACIÓN- URGENCIAS

Problema de salud	Mto	Posología	MNIG	N	E	S	Tipo RNM*	Alternativa	Dosis

***ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO***

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

TITULO DEL ESTUDIO: DETECCION DE RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN DEL PACIENTE DE LA UNIDAD DE OBSERVACIÓN DEL ÁREA DE URGENCIAS

Se está realizando un estudio para conocer los Resultados negativos de la medicación de los pacientes que acuden a la observación de la urgencia de este Hospital.

Usted ha sido seleccionado por su farmacéutico para participar en el estudio.

Si usted quiere participar en el estudio sólo deberá contestar un cuestionario breve acerca de los medicamentos que toma en casa. Se le va a pedir que facilite su número de teléfono, por si hace falta rellenar alguna información adicional a la recabada de la entrevista y de su historia clínica.

Su participación en el estudio no exige la realización de pruebas adicionales. Además es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, la relación con su farmacéutico y o médico en el hospital no se va a ver influenciada de manera negativa.

Los datos que se obtengan de su colaboración en este estudio serán tratados de forma absolutamente confidencial.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo..... (Nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha dado

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con..... (Nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1. Cuando quiera**
- 2. Sin tener que dar explicaciones**
- 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos**

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha:

Firma del participante

Firma del investigador

ANEXO 3:ESTADO DE SITUACIÓN

PACIENTE:	FECHA:
------------------	---------------

SEXO:	EDAD:	IMC:	Alergias:
--------------	--------------	-------------	------------------

ESTADO DE SITUACIÓN						EVALUACIÓN			
PROBLEMAS DE SALUD		MEDICAMENTOS				N	E	S	Sospecha
Problemas de Salud	Controlado	Inicio	Medicamento (p.a.)	Pauta	Cu/Cu				

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en:
<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/home.htm>

² Artículo 16 de la ley 16/2003 de Cohesión y Calidad

³ Proceso de introducción de un nuevo fármaco. En: Manual para la evaluación de nuevos medicamentos en el Hospital, Versión nº4. Abril 2004 Hospital Son Dureta y Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

⁴ Agencia Española de Medicamentos. Disponible en:<http://www.agemed.es/>

⁵ Baena M I, Faus MJ, Fajardo PC, Luque MF, Sierra F, et al. Medicine related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 387-393

⁶ Brodie DC. Drug Use Control: keystone to pharmaceutical service. *Drug Intell Clin Pharm* 1967; 1: 63-65

⁷ Bergman U, Wiholm BE. Drug related problems causing admission to medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 20: 193-200

⁸ Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother.* 1990; 24: 1093-1097

⁹ Panel de Consenso. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1(2): 107-112

¹⁰ Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002; 43(3-4): 175-184

¹¹ Panel de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica* 2007; 48(1): 5-17

¹² Fernández-Llimós F, Faus MJ, Caelles N, Espejo J, Gastelurrutia MA, Ibáñez J, Machuca M, Tuneu L. Seguimiento Farmacoterapéutico y dispensación activa: diferencias y similitudes. *Pharm Care Esp* 2002; 4(3): 179-185.

¹³ Espejo J, Fernández Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp* 2002; 4(2):122-127.

¹⁴ Machuca M. Fernández – Llimós F. Preguntas y Respuestas sobre Atención Farmacéutica. Grupo SANED. Madrid, 2001

¹⁵ Farris K. Kirking D. Assessing the quality of Pharmaceutical Care. One perspective of quality. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 68-73

¹⁶ Prince BS, Gotees CM, Rin TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:1696-1700

¹⁷ Dennehy CE, Kishi DT, Louie C. Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1422-26

¹⁸ Nelson KM, Talbert RL. Drug-related admissions. *Pharmacotherapy*. 1996; 16(4): 701-707

-
- ¹⁹ Raschetti R, Morutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A y col. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-963
- ²⁰ 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
- ²¹ Guemes M, Sanz E, García M. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73:512-518
- ²² Baena MI, Fajardo P, Luque FM, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A, Jiménez J, Faus MJ. Resultados negativos asociados a la medicación en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 345-357
- ²³ Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1252-57
- ²⁴ Tuneu L, García-Peláez M, López S, Serra G, Alba G, de Irala C y col. Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes que visitan un servicio de urgencias. *Pharm Care Esp* 2000; 2:177-192
- ²⁵ Alonso Hernández P, otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos Hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hospitalaria.* 2002; 26 (2): 77-89

-
- ²⁶ Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scout K A, Walley J T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; 329 (3): 15-19
- ²⁷ Calderón Hernanz B, Calleja Hernández M.A, Faus Dáder MJ. "Detección de Resultados negativos asociados a la medicación del paciente de la unidad de observación del área de urgencias". *Revista de la O.F.I.L.* 2005; 15(2): 39-49
- ²⁸ Análisis prospectivo Delphi. Prescripción y farmacoterapia. *Cuadernos de gestión* 1999; 5 (Supl 1): 79-85
- ²⁹ Martín MT, Codina C, Tuset M, y col. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 205-10.
- ³⁰ Otero MJ, Alonso P, Martin R et al. Analysis of preventable adverse drug events (ADEs) leading to hospital admission: incidence, categorization and cost. 36 th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibits, December 2-6, 2001 New Orleans LA.
- ³¹ ASHP Report. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 305-14.
- ³² Baena Parejo MI, Dáder Faus MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(7): 250-5
- ³³ Panorama Actual del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. 2005; 280.
- ³⁴ Strand L. M. Hepler C. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 1: 35.

-
- ³⁵ López Y, Otero MJ, Martín R y col. Estudio prospectivo de los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) en pacientes hospitalizados. Rev Clin Esp 2000; 200: 106.
- ³⁶ Leape LL, Kabacoff A, Berwick DM, et al. Breakthrough Series Guide: reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998
- ³⁷ Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. J Gen Intern Med 1993; 8: 289-94
- ³⁸ WHO. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva, Switzerland: WHO; 1975
- ³⁹ Lazarou J, Pomeroy B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A meta-analysis of Prospective Studies. JAMA 1998; 279 (15): 1200-1205
- ⁴⁰ Edwards IR, Aroson JK. Adverse Drug Reaction: definitions, diagnosis and management. Lancet 2000; 356: 1255-1259.
- ⁴¹ Martínez-Olmos J, Baena I. La atención farmacéutica como método para mejorar la salud de los pacientes y la coordinación entre los profesionales médicos y farmacéuticos. Pharm Care Esp 2001; 3: 135-139
- ⁴² Gurwitz J H, Field T S, Harrold L R, et al. Incidence and Preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA. 2003; 289 (9): 1107-1116
- ⁴³ Bates D W, Cullen D J, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA. 1995; 274 (1): 29-34

⁴⁴ Baena MI, Martín R, Olmos J, Fajardo P y col. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los Resultados negativos asociados a la medicación. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. Pharm Care Esp 2002; 4:393-396

⁴⁵ Hidalgo A, García del Pozo J, Carvajal A. Mortalidad y morbilidad producidas por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. Pharm Care Esp 1999; 1:179-183

⁴⁶ Smith KM, Mc Adams JW, Frenia HL, Todd MW. Drug-related problems in emergency department patients. Am J Health Syst Pharm 1997; 54 (3): 295-298

⁴⁷ Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. Drug safety 1991; 6(6): 450-59

⁴⁸ 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; Madrid 1998, p: 37-62

⁴⁹ Informe de la reunión de la Organización Mundial de la Salud. El Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud. Ars Pharmaceutica 1995; 36(2):285-292

⁵⁰ Evans R S, Lloyd JF, Stoddard GJ, et al. Risk Factors for Adverse Drug Events: a 10-year analysis. Ann Pharmacother 2005; 39: 1161:8

⁵¹ Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Variabilidad individual e interacciones farmacológicas. En: Farmacología. Harcourt 4 ED. Madrid. 2000. p.804-833

⁵² Grupo de Expertos. Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica. Ministerio Sanidad y Consumo. 2001

-
- ⁵³ Álvarez de Toledo F, Arcos González P, Cabiedes Miragaya L. La nueva atención farmacéutica: ¿Puede la atención farmacéutica mejorar la eficiencia terapéutica? Rev Esp Salud Pública 1995;69;277-282
- ⁵⁴ American Society of Health System Pharmacists ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 1713 -1716
- ⁵⁵ Alvarez de Toledo F, Barbero JA, Bonal de Falgas J, Dago A, Eyaralar T, Faus MJ, et al. Manual de Procedimiento en Atención Farmacéutica. Barcelona. Fundación Pharmaceutical Care España. 1999
- ⁵⁶ Faus MJ, Fernández Llimos F, Martínez Romero F. Programa Dáder de Seguimiento del Tratamiento Farmacológico: Casos Clínicos. Barcelona. Pisen Pharma 2001
- ⁵⁷ Baena MI, Calleja MA, Romero JM, Vargas J, Jiménez J, Faus MJ. Validación de un cuestionario para la identificación de Resultados negativos asociados a la medicación en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. Ars Pharm 2001; 42:3-4
- ⁵⁸ Faus Dáder MJ. El programa Dáder. Pharm Care Esp 2000; 2: 73-74
- ⁵⁹ Martinez-Romero F, Fernández-Llimós F, Gastelurrutia MA, ParrasM, Faus MJ. Programa Dader de Seguimiento del Tratamiento Farmacológico. Resultados de la fase piloto. Ars Pharmaceutica 42:1; 53-65
- ⁶⁰ Nahata M. C. Pharmacist's Role in Health Care. Ann Pharmacother 2002; 36: 527-9

-
- ⁶¹ Fernandez LLimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Tuneau L, Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3):195-205
- ⁶² Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70
- ⁶³ Foli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospital. *Paediatrics* 1987; 79: 718-22
- ⁶⁴ Hanlon J. T. et al. A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Innapropriate Prescribing in Elderly Outpatients With Polypharmacy. *Am J Med* 1996; 100: 428-37
- ⁶⁵ Climente C. Quintana V. Martínez G et al. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm* 2001; 3 (1): 9-22
- ⁶⁶ Hatoum H. T., Akhras K. A 32-year literature review on the value and acceptance of ambulatory care provided by pharmacists. *Ann Pharm* 1993; 27:1106-1119
- ⁶⁷ Carter B L, Helling D K. Ambulatory care pharmacy services: the incomplete agenda. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 701-708.
- ⁶⁸ Carter B L, Helling D K. Ambulatory care pharmacy services: has the agenda changed? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 772-787

⁶⁹ Singhal P K, Raisch D W, Gupchup G V. The impact of pharmaceutical services in community and ambulatory care settings: evidence and recommendations for future research. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1336-1355

⁷⁰ Morrison A, Wertheimer A. I. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacists' clinical services. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58:569-577

⁷¹ Graig S, Crane V S, Hayman J N, Hoffman R, Hatwig C A. Developing a service excellence system for ambulatory care pharmacy services. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 1597-1606

⁷² Tully M P, Seston E M. Impact of pharmacists providing prescription review and monitoring services in ambulatory care or community practice. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1320-1331

⁷³ Baldinger S. L. Chow M. S. S. Gannon R. H. Kelly E. T. Cost savings from having a clinical pharmacist work part-time in a medical intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2811-4

⁷⁴ WHO. Second Meeting on the Role of the Pharmacist in the Health care System (W.H.O./PHARM/94.569); 1993 Aug 31-Sept 1: Tokio. Tokio: World health Organization.1993

⁷⁵ Phillips J. et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58 (1): 1835-41

-
- ⁷⁶ Pitkala K. H. Strandberg T. E. Tilvis R. S. Inappropriate Drug Prescribing in Home-Dwelling, Elderly Patients. *Arch Intern Med* 2002; 162, 12/26: 1707-12.
- ⁷⁷ Calderón Hernanz B. Atención farmacéutica en urgencias. *Atención Farmacéutica*. 2006; 8(2): 109-16
- ⁷⁸ Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997; 277:301-6
- ⁷⁹ Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the costs of illness model. *J Am Pharm Assoc (Wahs)* 2001; 41:192-9
- ⁸⁰ Phillips D. P. Christenfeld N. Glynn LM. Increase in US medication - error deaths between 1983 – 1993. *The Lancet* 1998; 351: 643-644
- ⁸¹ White T. J. Arakelian A. Rho JP. Counting the costs of Drug Related Adverse Events. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 445-458
- ⁸² McDonnell P. J. Jacobs M. R. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-5
- ⁸³ Schneider P. Gift M. Lee Y, et al. Cost of medication – related problems at a university hospital *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2415-2418
- ⁸⁴ Comer J. "Documenting pharmacists' interventions" *Am J Hosp Pharm* 1985; 42; 625-6
- ⁸⁵ Wang J. Muller R. Lucarrelli Ch. A Pharmacy Intervention Program: Recognizing pharmacy's contribution to improving Patient Care. *Hosp Pharm* 1995; 30: 120, 123-126, 129-130

-
- 86 Mutnick A, Sterba K, et al Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 392-60
- 87 Suseno M, Tedeski L, Kent S, Rough S. Impact of Documented Pharmacist's Interventions on Patient Care and Cost. *Hosp Pharm* 1998; 33: 676-681
- 88 Morrison A, Wertheimer A. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacist's clinical services. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 569 - 577
- 89 Sabater D, Silva-Castro MM, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ª Edición 2007. Disponible en: <http://www.atencionfarmaceutica-urg.es>
- 90 Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp. Pharm* 1992; 27:538
- ⁹¹ Contrato Programa de Atención Primaria 2001. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla. 2001
- 92 World Health Organizations, Expert Comitee, 2000. The use of essential drugs. Techniques reports Series; nº 895: 1-16. Geneva: WHO
- ⁹³ Campos Pérez MA, Torres Murillo JM, Calleja Hernández MA, López Malo de Molina MD, Gago Sánchez A, Albornoz López R, et al. Detección de Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes hospitalizados en la unidad de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2003; 27 (Supl. 1): 25.
- ⁹⁴ Cubero-caballero S, Torres-Murillo JM, Campos Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja Hernández MA. Resultados negativos asociados a la medicación en el área

de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2006; 30:187-192

⁹⁵ Smith KM, McAdams JW, Frenia HL, Todd MW. Drug-related problems in emergency department patients. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54(3): 295-298

⁹⁶ Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernos F. Atención farmacéutica en los Resultados negativos asociados a la medicación en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp.* 2003; 27: 280-89

⁹⁷ Vieira Campos N, Bicas Rocha K, Calleja Hernández MA, Faus dader MJ. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp.* 2004; 28: 251-257

⁹⁸ Schwartz MS. Urgencias toxicológicas. En Wilkins EW, *Medicina de Urgencias*. Buenos Aires: Panamericana Publishing Co.1980, p.334-82

⁹⁹ Palop R, Morales F, Fernández Moreno C, espulgues J. Intoxicaciones agudas y medicamentosas. Estudio de 532 casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82:651-655

¹⁰⁰ Sanz E, Boada J. The incidence of drug overdosage in patients admitted to general Hospitals in the Canary Islands. *Arch Toxicol* 1984; 7: 480S-481S

¹⁰¹ Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Viliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2268-72.

¹⁰² Einarson TR. Drug related hospital admissions. *Am Pharmacother* 1993; 27(7-8):832-40

-
- ¹⁰³ Cunningham G, Dodd TRP, Grant DJ, McMurdo T, Richards ME. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospital, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age and ageing* 1997; 28:375-82
- ¹⁰⁴ Darchy B, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admisión to the intensive care unit. *Arch Intern Med* 1999; 159:71-78
- ¹⁰⁵ Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalization in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: a prospective study. *Pharmacotherapy*. 2006; 26 (11): 1578-86
- ¹⁰⁶ Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem?. *Pharmacotherapy* 2002; 22(7): 915-923
- ¹⁰⁷ Otero-López MJ, Alonso Hernández P, maderuelo-Fern.ández JA, Garrido-Corro B, Domínguez Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*2006; 126:81-7
- ¹⁰⁸ Otero L´pez MJ, Alonso Hernandez P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2006; 30(3): 161-170
- ¹⁰⁹ De Abajo FJ, Frias J, Lopo CR, Garijo B, Castro MAS, Carcas A, Suarez S, Gil A. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin* 1989; 92: 530-535

¹¹⁰ Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348:1556-64

¹¹¹ Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez Gil Hurlé, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp* 2006; 30(3). 161-170

¹¹² Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199-205

¹¹³ Major S, Bard S, Bahlawan L, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(4): 450-61.

¹¹⁴ Wiffen PJ, et al. Adverse drug reactions in hospital patients; a systematic review of the prospective studies. *Bandolier Extra*, June 2002. www.jrz.ox.ac.uk/bandolier/extra.html.

¹¹⁵ Zargarzadeh AH, Emami MH, Hosseini F. Drug related hospital admissions in a generic pharmaceutical system. *Clinical and experimental Pharmacology and Physiology*. 2007; 34: 494-498

¹¹⁶ Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Auki FY, Montgomery PR. Drug associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr. Soc* 1988; 36: 1092-1098

-
- ¹¹⁷ Lin SH, Lin MS. A Survey on drug related hospitalization in a community teaching hospital. *Int J Clin Pharmacol* 1993; 31: 66-9
- ¹¹⁸ Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medications errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003; 15: 49-59
- ¹¹⁹ Tierney MC, Charles J, Naglie G, Jaglal S, Kiss A, Fisher RH. Risk factors for harm in cognitively impaired seniors who live alone: a prospective study. *J Am Geriatr Sc* 2004; 52: 1435-1441
- ¹²⁰ Classen D. Medication Safety. *JAMA* 2003; 289 (9): 1154-1156
- ¹²¹ Viktil K, Blix H S, Reikvam A, Moger T A, et al. Comparison of drug related problems in different patient groups. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38: 942-948.
- ¹²² Silva Castro M.M, Calleja Hernández M.A, Tuneau i Valls L, Fuentes Caparrós B, Gutiérrez Sainz J, Faus Dáder M.J. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en Cirugía. *Farm Hosp*. 2004; 28(3): 154-169
- ¹²³ Mc Donald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-2879
- ¹²⁴ Manasse HR Jr. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 929-44
- ¹²⁵ Jonson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost of illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-56

-
- ¹²⁶ Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health cost of drug related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2089-2096, ver si hacienod una búsqueda enpubmed encuetro alguna referencia más reciente
- ¹²⁷ Fernández-Llimós F, Tuneau L, Gracia delgado A Faus MJ. Morbidity and Mortality Associated with Pharamacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug Related Problems. *Current Pharmaceutical design.* 2004; 10: 3947-3967
- ¹²⁸ Goettler M, Scheneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations past II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Sf.* 1997; 6 (Suppl 3): S79-S90
- ¹²⁹ Hallas J, Harvald B, Gram LF et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection and the possibility of prevention. *J Int Med* 1990,228:83-90
- ¹³⁰ Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8
- ¹³¹ Bond CA, Raehl CL, Franke T. Interrelationships among mortality rates, drug costs, total cost of care, and length of saty in United states hospitals: summary and recommendations for clinical pharmacy services and staffing. *Pharmacotherapy* 2001;21:129-141
- ¹³² Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals. . *Pharmacotherapy* 2006; 26(6):735-747

-
- ¹³³ Kaboli Peter J, Hotch A, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care. Arch Intern Med 2006; 166 , May 8: 955-964
- ¹³⁴ Quenon JL, Sarasqyeta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. BMJ 2004;328 (24): 1-5
- ¹³⁵ Sabater D, Fernandez -Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. Seguimiento farmacoterapéutico 2005; 3(2): 90-97
- ¹³⁶ Beney J, Bero LA, Bond C. Expansión del papel de los farmacéuticos: efectos sobre el uso de los servicios de salud, costos y resultados de los pacientes (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005, Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [http:// www.update-software.com](http://www.update-software.com)
- ¹³⁷ Una información mal gestionada, origen de muchos RNM en Urgencias. El correo farmacéutico 25-07-2005. Disponible en: <http://www.correofarmacéutico.com>
- ¹³⁸ Panel de Consenso ad hoc. Consenso en Atención farmacéutica. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001
- ¹³⁹ Schenkel S. Promoting patient safety and preventing medical error in emergency departments. Acad Emerg Med. 2000; 7:1204-22
- ¹⁴⁰ Brown M. Medication safety issues in the emergency department. Crit Care Nurs Clin North Am. 2005 ; Mar 17 (1): 65-9

¹⁴¹ Issetts BJ, Brown LM, Schondelmeyer SW, Lenarz LA. Quality assessment of a collaborative approach for decreasing drug related morbidity and achieving therapeutic goals. Arch Intern Med 2003; 3: 1813-20