



Original

## [Artículo traducido] Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias y factores de riesgo de hospitalización



David Brandariz-Núñez<sup>a,\*</sup>, Manuel Ferreiro-Gómez<sup>b</sup>, Jorge Suanzes<sup>c,d</sup>, Luis Margusino-Framiñán<sup>a,d</sup>,  
María de la Cámara-Gómez<sup>b</sup>, José Manuel Fandiño-Orgueira<sup>b</sup> y María Isabel Martín-Herranz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-CHUAC, A Coruña, España

<sup>b</sup> Departamento de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-CHUAC, A Coruña, España

<sup>c</sup> Unidad de Apoyo a la Investigación, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-CHUAC, A Coruña, España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña-INIBIC, A Coruña, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de julio de 2022

Aceptado el 29 de octubre de 2022

On-line el 30 January 2023

#### Palabras clave:

Reacciones adversas a medicamentos

Servicio de urgencias

Agentes antitrombóticos

Trastornos gastrointestinales

Hospitalización

### R E S U M E N

**Objetivos:** las reacciones adversas a medicamentos aumentan la morbimortalidad, prolongan la estancia hospitalaria y aumentan los costes sanitarios. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de visitas por reacciones adversas a medicamentos al servicio de urgencias y describir sus características. El objetivo secundario fue determinar las variables predictoras de hospitalización por reacciones adversas a medicamentos asociadas a visitas al servicio de urgencias.

**Métodos:** estudio observacional y retrospectivo de las reacciones adversas a medicamentos registradas en un servicio de urgencias, realizado del 15 de noviembre al 15 de diciembre de 2021. Se describieron las características demográficas y clínicas de los pacientes, los medicamentos involucrados y las reacciones adversas a medicamentos. Se realizó una regresión logística para identificar los factores relacionados con la hospitalización por reacciones adversas a medicamentos.

**Resultados:** 10.799 pacientes visitaron el servicio de urgencias, de los que 216 (2%) presentaban reacciones adversas a medicamentos. La edad media fue de  $70 \pm 17,5$  (18-98) años y el 47,7% de los pacientes fueron hombres. Un 54,6% de los pacientes requirieron hospitalización y el 1,6% fallecieron a causa de una reacción adversa a medicamentos. El número total de fármacos involucrados fue de 315, con 149 fármacos diferentes. El grupo farmacológico correspondiente al sistema nervioso constituyó el grupo más representativo ( $n = 81$ ). Medicamentos de alto riesgo, como los antitrombóticos ( $n = 53$ ), fueron el subgrupo de medicamentos que causó más visitas a urgencias y hospitalizaciones. El acenocumarol ( $n = 20$ ) fue el principal fármaco implicado. Los trastornos gastrointestinales ( $n = 62$ ) fueron mayoritarios. La diarrea ( $n = 16$ ) fue la reacción adversa más frecuente, mientras que la hemorragia gastrointestinal ( $n = 13$ ) causó el mayor número de hospitalizaciones. El índice de comorbilidad de Charlson se comportó como un factor de riesgo independiente para hospitalización (aOR 3,24; IC 95%: 1,47-7,13;  $p = 0,003$ ; en índice de comorbilidad de Charlson de 4-6, y aOR 20,07; IC 95%: 6,87-58,64 en índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 10$ ).

**Conclusiones:** la prevalencia de visitas al servicio de urgencias por reacciones adversas a medicamentos continúa siendo un problema sanitario no despreciable. Medicamentos de alto riesgo como los agentes antitrombóticos fueron el principal subgrupo terapéutico implicado. El índice de comorbilidad de Charlson se comportó como un factor independiente de hospitalización, mientras que la hemorragia gastrointestinal fue la reacción adversa con mayor número de ingresos hospitalarios.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.10.002>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vrandariz@gmail.com](mailto:vrandariz@gmail.com) (D. Brandariz-Núñez).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.12.007>

1130-6343/© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Prevalence of adverse drug reactions associated with emergency department visits and risk factors for hospitalization

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Adverse drug reactions  
Emergency department  
Antithrombotic agents  
Gastrointestinal disorders  
Hospitalization

**Objective:** Adverse drug reactions increase morbidity and mortality, prolong hospital stay and increase healthcare costs. The primary objective of this study was to determine the prevalence of emergency department visits for adverse drug reactions and to describe their characteristics. The secondary objective was to determine the predictor variables of hospitalization for adverse drug reactions associated with emergency department visits.

**Methods:** Observational and retrospective study of adverse drug reactions registered in an emergency department, carried out from November 15th to December 15th, 2021. The demographic and clinical characteristics of the patients, the drugs involved and the adverse drug reactions were described. Logistic regression was performed to identify factors related to hospitalization for adverse drug reactions.

**Results:** 10,799 patients visited the ED and 216 (2%) patients with adverse drug reactions were included. The mean age was  $70 \pm 17.5$  (18–98) years and 47.7% of the patients were male. A total of 54.6% of patients required hospitalization and 1.6% died from adverse drug reactions. The total number of drugs involved was 315 with 149 different drugs. The pharmacological group corresponding to the nervous system constituted the most representative group ( $n = 81$ ). High-risk medications, such as antithrombotic agents ( $n = 53$ ), were the subgroup of medications that caused the most emergency department visits and hospitalization. Acenocumarol ( $n = 20$ ) was the main drug involved. Gastrointestinal ( $n = 62$ ) disorders were the most common. Diarrhea ( $n = 16$ ) was the most frequent adverse drug reaction, while gastrointestinal bleeding ( $n = 13$ ) caused the highest number of hospitalizations. Charlson comorbidity index behaved as an independent risk factor for hospitalization (aOR 3.24; 95% CI: 1.47–7.13;  $p = 0.003$ , in Charlson comorbidity index 4–6, and aOR 20.07; 95% CI: 6.87–58.64;  $p = 0.000$ , in Charlson comorbidity index  $\geq 10$ ).

**Conclusions:** The prevalence of emergency department visits for adverse drug reactions continues to be a non-negligible health problem. High-risk drugs such as antithrombotic agents were the main therapeutic subgroup involved. Charlson comorbidity index was an independent factor in hospitalization, while gastrointestinal bleeding was the adverse drug reaction with the highest number of hospital admissions.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Según una reciente definición, las reacciones adversas son respuestas nocivas y no deseadas a los medicamentos<sup>1,2</sup>. Las principales consecuencias negativas de las reacciones adversas a medicamentos son una mayor incidencia de morbimortalidad, una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento de los costes sanitarios<sup>3,4</sup>. Por otro lado, las reacciones adversas a medicamentos son una importante causa de visitas a urgencias, muchas de ellas evitables<sup>5,6</sup>. Un paso esencial en la prevención de los daños causados por las reacciones adversas a medicamentos es la continua investigación y caracterización de dichas reacciones, que contribuye a la implementación de intervenciones apropiadas<sup>7</sup>. Una estrategia de acción para minimizar las reacciones adversas a medicamentos se basa en el uso de los criterios de Beers, encaminados a reducir el riesgo de prescripciones potencialmente inapropiadas en los pacientes de edad avanzada<sup>8</sup>.

Los servicios de urgencias son un punto de contacto entre los centros hospitalarios y el medio ambulatorio, al tiempo que constituyen una valiosa fuente de información para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos<sup>9</sup>. Aunque se han publicado numerosos estudios cuyo objetivo ha sido describir las reacciones adversas a medicamentos que motivan visitas a los servicios de urgencias, no se ha profundizado en los factores de riesgo que contribuyen a la hospitalización de los pacientes<sup>10–12</sup>.

El principal objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las visitas a urgencias por reacciones adversas a medicamentos y describir sus características. El objetivo secundario fue determinar las variables predictoras de hospitalización por las reacciones adversas asociadas a visitas a urgencias.

## Métodos

### Ámbito del estudio y participantes

Estudio observacional y retrospectivo llevado a cabo en el servicio de urgencias de un hospital universitario de tercer nivel, que atiende un

área sanitaria de aproximadamente 550.000 habitantes. El período de estudio se prolongó desde el 15 de noviembre al 15 de diciembre de 2021. Todos los pacientes incluidos eran personas mayores de 18 años que acudieron al servicio de urgencias debido a una reacción adversa a medicamentos. Se consideró una reacción adversa a medicamentos a «cualquier reacción ostensiblemente nociva o desagradable debida a una intervención relacionada con el uso de un medicamento, cuyas características hacen predecir un riesgo de una futura administración y que requieren prevención o tratamiento específico, modificación de la pauta posológica o retirada del medicamento»<sup>13</sup>. Se excluyeron las reacciones adversas a medicamentos provocadas por intentos de autolesión o exposición a drogas de uso recreativo, o aquellas que ocurrieron cuando el paciente permanecía en el servicio de urgencias.

Se estableció un sistema mediante el cual el personal asistencial asignado al servicio de urgencias podía registrar posibles reacciones adversas a medicamentos detectadas durante el proceso de diagnóstico de cada paciente mediante la aplicación utilizada por el servicio de urgencias (Umax<sup>®</sup>). La asignación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas con desenlace fatal, fue determinada por el juicio clínico del equipo de investigadores principales, constituido por un farmacéutico (David Brandariz Núñez) y un clínico (Manuel Ferreiro Gómez), aplicando el algoritmo de imputabilidad del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)<sup>14</sup>. Se incluyeron en el análisis las reacciones adversas a medicamentos que obtuvieron una puntuación igual o superior a 4 puntos en el algoritmo, al tratarse de reacciones adversas consideradas como posibles, probables o seguras. Por último, los investigadores principales analizaron retrospectivamente los casos incluidos como reacciones adversas a medicamentos, extrayendo la información necesaria de la historia clínica y farmacoterapéutica de los pacientes.

### Variables

Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, origen del paciente, selección, problemas sociales, dependencia funcional (según

el índice de Barthel), número de reacciones adversas a medicamentos por paciente, principales comorbilidades e índice de comorbilidad de Charlson<sup>15</sup>, número de los medicamentos posiblemente implicados, número de medicamentos administrados en el domicilio, vía de administración, clasificación según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, y Química (ATC), presencia de medicamentos de alto riesgo para hospitales o de medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos, según la clasificación del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos<sup>16</sup>. Además, se describieron las reacciones adversas a medicamentos utilizando la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Por último, se recogieron los datos relativos al número de visitas a urgencias registradas en el último año, al número de hospitalizaciones y su duración, a la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, a la mortalidad atribuida a reacciones adversas a medicamentos, a la mortalidad a los 30 días y a los reingresos en urgencias producidas 30 días tras el alta.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables continuas se describieron como medias, desviaciones típicas y rangos. Se realizaron 2 análisis para identificar factores de riesgo asociados con las hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos. En primer lugar, se evaluaron potenciales predictores demográficos, clínicos y de tratamiento, como la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson, el origen del paciente, su dependencia funcional y los problemas sociales, la selección, el número de reacciones adversas a medicamentos, la vía de administración, los medicamentos de alto riesgo para hospitales y para pacientes crónicos, el número de fármacos administrados en el domicilio y el número de fármacos implicados por paciente, para establecer su relación con la necesidad de ser hospitalizado (variable dependiente). Para las variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y para las categóricas la prueba de Fisher o la de chi cuadrado, dependiendo de las condiciones de aplicación. En segundo lugar, las variables que demostraron una posible asociación ( $p < 0,20$ ) fueron analizadas mediante un modelo de regresión logística multivariante. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de  $p$  era inferior al 0,05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, versión 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### Resultados

Durante el período de estudio, 10.799 pacientes acudieron al servicio de urgencias. De ellos, se seleccionaron 243 pacientes con posibles reacciones adversas a medicamentos. Finalmente, tras un análisis de imputabilidad, se incluyeron 216 pacientes (88,9%). La edad media fue de  $70 \pm 17,5$  (18-98) años y un 47,7% de los pacientes eran varones. Un 54,6% ( $n = 118$ ) de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos tuvieron que ser ingresados. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se describen en la [tabla 1](#).

El número total de medicamentos implicados en las reacciones adversas identificadas fue de 315, con 149 fármacos diferentes y una media de fármacos implicados por paciente de  $1,5 \pm 0,75^{1-5}$ . El grupo de fármacos con actividad sobre el sistema nervioso (grupo N) fue el grupo más representativo ( $n = 81$ ) ([tabla 2](#)). Dentro de este grupo, los agentes antitrombóticos ( $n = 53$ ) fueron el subgrupo más numeroso (23 antagonistas de la vitamina K, 14 anticoagulantes de acción directa, 12 agentes antiplaquetarios y 4 heparinas de bajo peso molecular), seguido de los antineoplásicos ( $n = 48$ ) (11 anticuerpos monoclonales, 9 platinos, 8 taxanos, 7 antimetabolitos, 5 agentes alquilantes y 3 alcaloides de la vinca, entre otros). Las vacunas fueron responsables de solo 13 de las reacciones adversas a los medicamentos, 7 de ellas contra la COVID-19. Dos de los pacientes que recibieron dichas vacunas

requirieron ingreso hospitalario. Los medicamentos más comúnmente asociados con reacciones adversas fueron acenocumarol ( $n = 20$ ), seguido de edoxabán ( $n = 7$ ), dexametasona ( $n = 7$ ), furosemida ( $n = 7$ ), quetiapina ( $n = 6$ ), paclitaxel ( $n = 6$ ) y fentanilo ( $n = 6$ ). En lo concerniente a los ingresos hospitalarios, los grupos de medicamentos más implicados fueron (en orden de frecuencia) los agentes antitrombóticos ( $n = 36$ ), los antineoplásicos ( $n = 34$ ), los corticoides sistémicos ( $n = 13$ ) y los inmunosupresores ( $n = 11$ ), estos últimos con una tasa de ingresos del 100%. El acenocumarol ( $n = 12$ ), seguido por dexametasona ( $n = 6$ ), edoxabán ( $n = 5$ ), fentanilo ( $n = 5$ ), pembrolizumab ( $n = 4$ ) y tacrolimus ( $n = 4$ ) fueron los fármacos más frecuentemente asociados con los ingresos hospitalarios.

Las reacciones adversas a medicamentos, que fueron recogidas y catalogadas según la clasificación SOC, se muestran en la [tabla 3](#). Los trastornos gastrointestinales ( $n = 62$ ) y neurológicos ( $n = 40$ ) constituyeron el principal grupo de reacciones adversas. La diarrea ( $n = 16$ ) fue la reacción más frecuente, mientras que las hemorragias gastrointestinales ( $n = 13$ ) fueron las causantes del mayor número de ingresos.

Tres pacientes experimentaron un desenlace fatal directamente atribuible a reacciones adversas a medicamentos. Uno de ellos desarrolló enterocolitis neutropénica severa tras la administración de cisplatino, etopósido y bleomicina; otro, con marcados signos de fragilidad, contrajo una anemia severa secundaria a una hemorragia gastrointestinal tras recibir edoxabán; y el tercero, un paciente de 79 años con un INR de 12,7 presentó una hemorragia subdural debida a la administración de acenocumarol.

Según un análisis de regresión logística ajustado, el índice de comorbilidad de Charlson se comportó como un factor de riesgo de ingreso hospitalario por reacciones adversas a medicamentos (aOR 3,24; IC 95%: 1,47-7,13 en el índice de comorbilidad de Charlson 4-6, y aOR 20,07; IC 95%: 6,87-58,64 en el índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 10$ ) ([tabla 4](#)).

### Discusión

Este trabajo ofrece una información valiosa sobre la prevalencia de visitas a urgencias debidas a reacciones adversas a medicamentos, el perfil de los pacientes con mayor riesgo de ingreso hospitalario y los principales grupos terapéuticos implicados. El continuo desarrollo de estudios de farmacovigilancia es esencial para comprender la carga que suponen las reacciones adversas a medicamentos para los sistemas sanitarios y diseñar las intervenciones pertinentes para prevenirlas<sup>17</sup>. Según la bibliografía, la epidemiología de las visitas debidas a reacciones adversas a medicamentos para la población en general oscila entre el 1,3 y el 41,3%<sup>18</sup>. La prevalencia observada en este estudio fue del 2%, porcentaje inferior al encontrado en otros estudios realizados en nuestro país<sup>19,20</sup>. Esta variabilidad puede explicarse, al menos en parte, por los distintos criterios utilizados en cada estudio para la inclusión de reacciones adversas a medicamentos y por las diferencias entre la metodología prospectiva y la retrospectiva. En los estudios prospectivos, los investigadores realizan una búsqueda más activa y sistemática de reacciones adversas a medicamentos, mientras que en los retrospectivos la búsqueda, normalmente realizada por un clínico, se limita a la consulta de un registro, infravalorándose las reacciones adversas<sup>21,22</sup>. Esto hace que una proporción significativa de las visitas a urgencias relacionadas con los medicamentos no sea reconocida por los facultativos, pudiendo por tanto pasar inadvertida la causa real de dichas visitas<sup>23</sup>, especialmente cuando el fármaco está implicado en un proceso patológico multifactorial<sup>24</sup>.

La población de este estudio estaba caracterizada por su edad avanzada (un 70% de los pacientes eran mayores de 65 años) y su marcada dependencia (un 25% tenía algún tipo de dependencia funcional), ambos factores relacionados con reacciones adversas a medicamentos<sup>25</sup>. Además, la polifarmacia y las comorbilidades desempeñaron un papel importante, siendo el perfil de los pacientes

**Tabla 1**  
Características demográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes con reacciones adversas a los medicamentos

Característica	Total (n = 216) (%)	Hospitalizados (n = 118) (%)	
Sexo	Varón	103 (47,7)	59 (50)
Edad	Media $\pm$ DE (rango)	70 $\pm$ 17,5 (18-98)	73,8 $\pm$ 14,8 (22-98)
	18-65 años	63 (29,2)	21 (17,8)
	66-80 años	87 (40,3)	58 (49,2)
	> 80 años	66 (30,6)	39 (33,1)
Origen	Domicilio	156 (72,2)	82 (69,5)
	Centro sociosanitario	11 (5,1)	9 (7,6)
	Atención primaria	38 (17,6)	20 (16,9)
	Otros	11 (5,1)	7 (5,9)
Dependencia funcional		58 (26,9)	45 (38,1)
Problemas sociales		5 (2,3)	4 (3,4)
Selección	Verde	14 (6,5)	2 (1,7)
	Amarillo	163 (75,5)	88 (74,6)
	Naranja	39 (18,1)	28 (23,7)
Número de reacciones adversas a medicamentos por paciente	Media $\pm$ DE (rango)	1,3 $\pm$ 0,52 (1-3)	1,3 $\pm$ 0,56 (1-3)
	1	165 (76,4)	89 (71,2)
	2	43 (19,9)	24 (24,6)
	3	8 (3,7)	5 (4,2)
Vía de administración	Oral	161 (74,5)	81 (68,6)
	Parenteral	47 (21,8)	31 (26,3)
	Transdérmica	5 (2,3)	4 (3,4)
	Inhalada	2 (0,9)	1 (0,8)
	Oftálmica	1 (0,5)	1 (0,8)
Medicamentos de alto riesgo para hospitalizados		93 (43,1)	63 (53,4)
Medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos		129 (59,7)	84 (71,2)
Número de medicamentos administrados en el domicilio	Media $\pm$ DE (rango)	9,7 $\pm$ 4,6 (0-23)	11,3 $\pm$ 4,2 (0-21)
	0-5	43 (19,9)	10 (8,5)
	6-10	82 (38,0)	41 (34,7)
	11-15	66 (30,6)	48 (40,4)
	> 15	25 (11,6)	19 (16,1)
Número de medicamentos implicados por paciente	Media $\pm$ DE (rango)	1,5 $\pm$ 0,75 (1-5)	1,6 $\pm$ 0,76 (1-5)
	1	141 (65,3)	65 (36,8)
	2	54 (25)	35 (29,7)
	3	16 (7,4)	13 (11)
	$\geq$ 4	5 (2,4)	5 (4,2)
Comorbilidades	Síndrome coronario agudo	27 (12,5)	21 (17,8)
	Insuficiencia cardíaca	49 (22,7)	36 (30,5)
	Diabetes mellitus	61 (28,2)	44 (37,3)
	Enfermedad pulmonar crónica	31 (14,4)	24 (20,3)
	Insuficiencia hepática crónica	11 (5,1)	11 (9,3)
	Insuficiencia renal crónica	53 (24,5)	40 (33,9)
	Neoplasia Sólida	47 (21,6)	39 (33)
	Hematológica	14 (6,5)	11 (9,3)
	Tratamiento inmunosupresor	29 (13,4)	20 (16,9)
	Ictus	24 (11,1)	12 (10,2)
	Demencia	27 (12,5)	19 (16,1)
	Trastorno psiquiátrico	55 (25,5)	36 (30,5)
Índice de comorbilidad de Charlson	Media $\pm$ DE (rango)	5,9 $\pm$ 3,8 (0-17)	7,6 $\pm$ 3,6 (0-17)
	0-3	61 (28,2)	13 (11)
	4-6	65 (30,1)	31 (26,3)
	7-9	44 (20,4)	34 (28,8)
	$\geq$ 10	46 (21,3)	40 (33,9)
Número de visitas a urgencias en el último año	Media $\pm$ DE (rango)	1,9 $\pm$ 2,2 (0-11)	2,3 $\pm$ 2,3 (0-11)
	0-1	123 (56,9)	67 (56,8)
	2-3	57 (26,4)	28 (23,7)
	4-6	25 (11,6)	15 (12,7)
	$\geq$ 7	11 (5,1)	8 (6,8)
Estancia hospitalaria (días)	Media $\pm$ DE (rango)	10,5 $\pm$ 10,9 (1-63)	
Mortalidad intrahospitalaria por todas las causas		22 (10,2)	
Mortalidad relacionada con reacciones adversas a medicamentos		3 (1,4)	
Mortalidad a 30 días		29 (13,4)	28 (23,7)
Regreso a urgencias a los 30 días		50 (23,1)	41 (34,7)

DE: desviación estándar.

muy similar al reflejado en el Registro Multicéntrico Nacional de Reacciones Adversas a los Medicamentos en los servicios de urgencias, creado por el Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (REDFASTER)<sup>26</sup>. Estas circunstancias podrían justificar, al menos parcialmente, una tasa de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos ligeramente superior a la de otros registros compilados con anterioridad, caracterizados por una población menos frágil y envejecida<sup>10,11</sup>.

El índice de comorbilidad de Charlson fue el único factor de riesgo de ingreso hospitalario que demostró ser estadísticamente significativo en el análisis multivariante, confirmando que las comorbilidades pueden estar asociadas con la presencia de reacciones adversas a medicamentos de considerable gravedad<sup>27</sup>. Por otro lado, la edad y las comorbilidades son variables que van de la mano, siendo la polifarmacia consecuencia de ambas<sup>28,29</sup>. En este estudio, la polifarmacia y la edad no se comportaron como variables independientes de requerir ingreso

**Tabla 2**

Clasificación de los medicamentos implicados en reacciones adversas por grupo terapéutico, según el código ATC (n = 315)

GRUPO	Total (n = 315) (%)	Hospitalización (n = 177) (%)
B01A Antitrombóticos	53 (16,8)	36 (20,3)
L01 Antineoplásicos	48 (15,2)	34 (19,2)
M01A Anti-inflamatorios no esteroideos	17 (5,4)	8 (4,5)
N05B Ansiolíticos	17 (5,4)	8 (4,5)
N06A Antidepresivos	16 (5,2)	5 (2,8)
H02A Corticoides sistémicos, sólo	15 (4,8)	13 (7,3)
J01 Antibacterianos de uso sistémico	15 (4,8)	2 (1,1)
N02A Opiáceos	15 (4,8)	10 (5,7)
N05A Antipsicóticos	15 (4,8)	4 (2,3)
A10A Insulinas y análogos	14 (4,4)	9 (5)
J07 Vacunas	13 (4,1)	4 (2,3)
N03A Antiepilépticos	13 (4,1)	8 (4,5)
L04A Inmunosupresores	11 (3,5)	11 (6,2)
C03C Diuréticos de asa	9 (2,9)	5 (2,6)
C03A Tiazidas	7 (2,2)	5 (2,8)
C07A Betabloqueantes	5 (1,6)	4 (2,3)
A06 Laxantes	3 (0,9)	0
A10B Hipoglucemiantes orales	3 (0,9)	3 (1,7)
Otros*	26 (8,3)	8 (4,5)

ATC; Sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química.

\* Otros: 3 IECA, 3 ARA II, 3 preparados de hierro orales, 1: digoxina, memantina, metocarbamol, amilorida, fluticasona/vilanterol, sacubitrilo/valsartan, tamsulosina, liraglutida, teofilina, metilfenidato, carbimazol, simvastatina, budesonida/formoterol, colquicina, ciproheptadina, safnamida y pegfilgrastim.

**Tabla 3**

Clasificación por órganos y sistemas de las reacciones adversas a medicamentos identificadas

Sistema/Órgano	Total (n = 275) (%)	Hospitalización (n = 157) (%)
Trastornos gastrointestinales	62 (22,5)	33 (21)
Trastornos del sistema nervioso	40 (14,5)	21 (13,4)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	39 (14,2)	29 (18,5)
Trastornos endocrinos	19 (6,9)	16 (10,2)
Trastornos renales y del aparato urinario	18 (6,5)	10 (6,4)
Trastornos metabólicos y de la alimentación	15 (5,5)	12 (7,7)
Trastornos psiquiátricos	15 (5,5)	2 (1,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	13 (4,7)	11 (7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	11 (4)	5 (3,2)
Enfermedad cardíaca	10 (3,6)	6 (3,8)
Trastornos del sistema inmunitario	9 (3,3)	2 (1,3)
Infecciones e infestaciones	9 (3,3)	5 (3,2)
Trastornos vasculares	8 (2,9)	2 (1,3)
Trastornos cutáneos y subcutáneos	4 (1,45)	2 (1,3)
Trastornos hepato biliarios	3 (1)	1 (0,7)

**Tabla 4**

Análisis univariante y multivariante de las variables predictivas de ingreso hospitalario por reacciones adversas a medicamentos

	P	OR (IC 95%)	P	aOR (IC 95%)
Edad (18-65 ref)				
66-80	0,000	4,0 (2,01-7,95)		
> 80	0,004	2,89 (1,40-5,92)		
Índice de comorbilidad de Charlson (0-3 ref)				
4-6	0,002	3,37 (1,59-7,36)	0,003*	3,24 (1,47-7,13)
7-9	0,000	12,55 (4,93-31,95)	0,000*	10,13 (3,88-26,40)
≥ 10	0,000	24,61 (8,57-70,65)	0,000*	20,07 (6,87-58,64)
Número de medicamentos administrados en domicilio (0-5 ref)				
6-10	0,005	1194 (3,30-1,44)		
11-15	0,000	2,18 (8,80-3,61)		
> 15	0,000	2,35 (10,45-3,28)		
Número de medicamentos implicados por paciente				
> 1 / 1	0,022	1,97 (1,10-3,50)		
Vía de administración				
No oral**/oral	0,031	2,03 (1,06-3,85)		
Medicamentos de alto riesgo en entornos de cuidados agudos				
Sí/No	0,001	2,59 (1,48-4,55)		
Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos				
Sí/No	0,000	2,91 (1,65-5,10)		
Dependencia funcional				
Sí/No	0,000	4,03 (2,01-8,05)		
Selección				
Naranja/verde-amarillo	0,020	2,46 (1,14-5,24)		

OR: razón de probabilidad, aOR: razón de probabilidad ajustada para todas las variables.

\* Estadísticamente significativo en el modelo multivariante.

\*\* Vías no oral: parenteral, transdérmica, inhalada y oftálmica.

hospitalario, posiblemente debido al reducido tamaño de la muestra en comparación con los estudios anteriores<sup>8,9</sup>. Según los registros de farmacovigilancia, la mortalidad asociada a las reacciones adversas a medicamentos es de alrededor del 1%, influida en gran medida por la administración de antineoplásicos<sup>30</sup>.

Cabe destacar que los medicamentos clasificados como de alto riesgo para pacientes crónicos y para hospitales según el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, porque pueden ocasionar daños graves si se utilizan incorrectamente, fueron administrados a casi el 60% y a más del 40% de los pacientes, respectivamente. Por último, uno de cada 3 pacientes incluidos en el estudio regresaron al servicio de urgencias 30 días después de haber recibido el alta. Estas circunstancias alertan sobre la importancia de adoptar medidas decididas en todos los procesos de la cadena de utilización del medicamento, desde la prescripción hasta el seguimiento y la educación de los pacientes y los cuidadores, pasando por la dispensación, la administración y el tratamiento.

Coincidiendo con la evidencia presentada por los estudios llevados a cabo en nuestro país, el grupo de fármacos con actividad sobre el sistema nervioso (grupo N según la clasificación ATC) fue el que se asociaba más frecuentemente a reacciones adversas a medicamentos<sup>19,20</sup>. Por otro lado, los agentes antitrombóticos, incluidos los nuevos anticoagulantes orales, fueron responsables de la mayoría de las visitas y hospitalizaciones, siendo el acenocumarol el principal medicamento implicado. El ya mencionado registro multicéntrico nacional de Ruiz-Ramos et al.<sup>26</sup>, así como otros estudios internacionales<sup>5,11,27</sup>, refieren datos similares. La importante presencia en nuestra serie de reacciones adversas causadas por citostáticos se debe a la alta incidencia de neoplasias en la población analizada. Este hecho explica que casi la mitad de los medicamentos implicados pertenecieran a la categoría de los medicamentos de alto riesgo y que la vía parenteral fuera la más habitual entre los pacientes.

En lo que concierne a la clasificación SOC de reacciones adversas a los medicamentos, los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso estuvieron entre las principales reacciones adversas observadas, mientras que las hemorragias gastrointestinales provocadas por agentes antitrombóticos fueron las reacciones adversas responsables del mayor número de hospitalizaciones. Estos resultados son muy similares a los presentados en 2 registros multicéntricos de farmacovigilancia compilados en Italia<sup>10,11</sup>.

El presente estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, se llevó a cabo en un único centro y durante el invierno, lo que supone un importante sesgo de estacionalidad. Además, se trata de un trabajo retrospectivo, lo que podría entrañar un sesgo de selección que hiciera que se registrara un número de reacciones adversas a medicamentos inferior al real debido a que algunas de ellas podrían estar enmascaradas por procesos multifactoriales. Esto hace necesaria una evaluación diagnóstica particularmente rigurosa. Este sesgo también podría

explicar la alta tasa de hospitalizaciones observada en este estudio, ya que es habitual registrar las reacciones adversas a medicamentos más severas. Por último, los investigadores principales no clasificaron las reacciones adversas a medicamentos según su causa ni utilizaron algoritmo alguno para determinar si hubiesen sido evitables o no.

En conclusión, aunque la prevalencia de visitas a urgencias debidas a reacciones adversas a medicamentos observada en este estudio es baja en comparación con la publicada por otros estudios, dichas reacciones adversas no dejan de constituir un importante problema sanitario. Los medicamentos de alto riesgo, como por ejemplo los agentes antitrombóticos, fueron el principal subgrupo terapéutico implicado. Además, el índice de comorbilidad de Charlson es un predictor independiente de posibles ingresos hospitalarios debido a reacciones adversas a medicamentos, mientras que la hemorragia gastrointestinal es la reacción adversa que dio lugar a un mayor número de hospitalizaciones. Es necesario llevar a cabo un mayor número de estudios de farmacovigilancia para disponer de información sobre las reacciones adversas a medicamentos y, de esta forma, diseñar e implementar medidas de intervención y de prevención apropiadas y efectivas.

### Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Coruña-Ferrol, con código de registro 2021/351, de conformidad con los requisitos legales relativos a los estudios observacionales. No fue preciso recabar el consentimiento informado de los pacientes dada la naturaleza retrospectiva de la recogida de los datos.

### Conflicto de Intereses

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación alguna.

### Bibliografía

- Rieder M. Adverse drug reactions across the age continuum: epidemiology, diagnostic challenges, prevention, and treatments. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(Suppl 10):S36–47. doi: [10.1002/jcph.1115](https://doi.org/10.1002/jcph.1115).
- Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):16. doi: [10.1186/s40360-018-0207-4](https://doi.org/10.1186/s40360-018-0207-4).
- Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6):239–50. doi: [10.1258/jrsm.2010.100113](https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100113).
- Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002 Jul;22(7):915–23. doi: [10.1592/phco.22.11.915.33630](https://doi.org/10.1592/phco.22.11.915.33630).
- Ahern F, Sahn LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emerg Med J*. 2014;31(1):24–9. doi: [10.1136/emermed-2012-201945](https://doi.org/10.1136/emermed-2012-201945).
- Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(4):385–98. doi: [10.1007/s00228-016-2170-6](https://doi.org/10.1007/s00228-016-2170-6).
- Institute of Medicine (US). Committee on Quality of Health Care in America. In: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674–94. doi: [10.1111/jgs.15767](https://doi.org/10.1111/jgs.15767).
- Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(4):280–5. doi: [10.1136/qhc.12.4.280](https://doi.org/10.1136/qhc.12.4.280).
- Perrone V, Conti V, Venegoni M, Scotto S, Degli Esposti L, Sangiorgi D, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:505–14. doi: [10.2147/CEOR.S71301](https://doi.org/10.2147/CEOR.S71301).
- Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Capuano A, Bonaiuti R, et al. MEREAFaPS Study group. Italian emergency department visits and hospitalizations for outpatients' adverse drug events: 12-year active pharmacovigilance surveillance (The MEREAFaPS study). *Front Pharmacol*. 2020;11:412. doi: [10.3389/fphar.2020.00412](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00412).
- Pedrés C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–26. doi: [10.1007/s00228-015-1974-0](https://doi.org/10.1007/s00228-015-1974-0).
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9).
- Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin*. 2016;147(10):461–4. doi: [10.1016/j.medcli.2016.06.012](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.012).
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: [10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Medicamentos de alto riesgo. [Consultado 21/10/2022]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org>.
- Jatau AI, Shitu Z, Khalid GM, Yunusa I, Awaisu A. Understanding adverse drug-related emergency department visits: development of a conceptual model through a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:1–18. doi: [10.1177/2042098619852552](https://doi.org/10.1177/2042098619852552).
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53. doi: [10.1007/s40264-015-0281-0](https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0).
- Ramos-Linares S, Díaz-Ruiz P, Mesa-Fumero J, Núñez-Díaz S, Suárez-González M, Callejón-Callejón G, et al. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp*. 2010;34(6):271–8. doi: [10.1016/j.farma.2010.01.009](https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.009).
- Castro I, Guardiola JM, Tuneu L, Sala ML, Faus MJ, Mangues MA. Drug-related visits to the emergency department in a Spanish university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):727–35. doi: [10.1007/s11096-013-9795-7](https://doi.org/10.1007/s11096-013-9795-7).
- Ahern F, Sahn LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish university hospital: a cross-sectional study. *Emerg Med J*. 2014;31(1):24–9. doi: [10.1136/emermed-2012-201945](https://doi.org/10.1136/emermed-2012-201945).
- Lohan L, Marin G, Faucanie M, Laureau M, Macioce V, Perier D, et al. Impact of medication characteristics and adverse drug events on hospital admission after an emergency department visit: Prospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7), e14224. doi: [10.1111/ijcp.14224](https://doi.org/10.1111/ijcp.14224).
- Hohl Corinne M, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Loewen PS, Purssell R. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? *Ann Emerg Med*. 2010;55:493–502. doi: [10.1016/j.annemergmed.2009.10.008](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.10.008).
- Roulet L, Ballereau F, Hardouin JB, Chiffolleau A, Moret L, Potel G, et al. Assessment of adverse drug event recognition by emergency physicians in a French teaching hospital. *Emerg Med J*. 2013;30(1):63–7. doi: [10.1136/emermed-2011-200482](https://doi.org/10.1136/emermed-2011-200482).
- Luttikhuis HM, Blomaard LC, van der Kaaij MAE, Gombert-Handoko KB, de Groot B, Mooijaart SP. Geriatric characteristics and the risk of drug-related hospital admissions in older Emergency Department patients. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(2):329–37. doi: [10.1007/s41999-021-00580-7](https://doi.org/10.1007/s41999-021-00580-7).
- Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrín R, García-Martín MA, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B, SEFH's REDFASTER Working Group. Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project. *Farm Hosp*. 2021;45(4):176–9. doi: [10.7399/fh.11596](https://doi.org/10.7399/fh.11596).
- Kang MG, Lee JY, Woo SI, Kim KS, Jung JW, Lim TH, et al. Adverse drug events leading to emergency department visits: A multicenter observational study in Korea. *PLoS One*. 2022;17(9), e0272743. doi: [10.1371/journal.pone.0272743](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272743).
- Mehta RS, Kochar BD, Kenney K, Michael EE, Andrew TC. Emerging approaches to polypharmacy among older adults. *Nat Aging*. 2021;1:347–56. doi: [10.1038/s43587-021-00045-3](https://doi.org/10.1038/s43587-021-00045-3).
- Von Lueder TG, Atar D. Comorbidities and polypharmacy. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):367–72. doi: [10.1016/j.hfc.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.001).
- Montastruc JL, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4334–40. doi: [10.1111/bcp.14851](https://doi.org/10.1111/bcp.14851).