

# **Reacciones adversas a medicamentos que motivan ingreso hospitalario en pacientes de edad avanzada**

Código de protocolo: RAM-GER

Versión: 01

Fecha: 01-04-2015

## Índice

1. Título .....	1
2. Equipo investigador .....	1
3. Financiación .....	1
4. Abreviaturas .....	1
5. Justificación.....	2
6. Objetivos .....	2
6.1. Objetivo general.....	2
6.2. Objetivos específicos .....	2
7. Método .....	3
7.1. Diseño.....	3
7.2. Criterios de elegibilidad.....	4
7.3. Variables .....	4
7.4. Fuentes de información.....	5
7.5. Análisis estadístico.....	5
8. Protección de los pacientes .....	6
9. Notificación de las reacciones adversas .....	6
10. Clasificación de estudio post-autorización .....	6
11. Registro de estudios observacionales de seguridad post-autorización .....	6
12. Informe final de resultados.....	7
13. Referencias .....	7

## 1. Título

Reacciones adversas a medicamentos que motivan ingreso hospitalario en pacientes de edad avanzada.

## 2. Equipo investigador

Investigador principal: Dra. Consuelo Pedrós Cholvi  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Universitari de Bellvitge

Investigadores colaboradores: Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Quijada  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Francesc Formiga Pérez  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Xavier Corbella Virós  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitari de Bellvitge

Dr. Josep Maria Arnau de Bolós  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Universitari de Bellvitge

## 3. Financiación

Este estudio de investigación no dispone de financiación específica.

## 4. Abreviaturas

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CEIC	Comité de Ética en Investigación Clínica
HUB	Hospital Universitari de Bellvitge
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PFV	Programa de Farmacovigilancia
RAM	Reacción adversa a medicamentos
SEFV	Sistema Español de Farmacovigilancia

## 5. Justificación

A pesar de que la incidencia y el impacto de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se han estudiado en profundidad en la población adulta, el conocimiento del que se dispone en la población de edad avanzada es mucho menor.

La población de edad avanzada sufre una carga de enfermedad que conlleva un incremento en el uso de medicamentos que ha sido bien documentado.<sup>1</sup> El mayor consumo de medicamentos y las complejidades relacionadas con el estado de salud de esta población se acompañan de un mayor riesgo de RAM. Se añaden a ello los cambios fisiológicos relacionados con la edad que afectan a los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos y que pueden incrementar aún más el riesgo de RAM.<sup>2</sup>

En un metanálisis de estudios observacionales se puso de manifiesto que la proporción de ingresos hospitalarios que son debidos a RAM es cuatro veces superior en pacientes ancianos que en la población de menor edad.<sup>3</sup> La prevalencia de ingreso hospitalario motivado por RAM en pacientes de 65 o más años se ha estimado que es del 10%, según los resultados de una reciente revisión sistemática de estudios observacionales.<sup>4</sup>

Así pues, tanto la morbilidad derivada de la toxicidad medicamentosa en la población de edad avanzada como el consumo de recursos sanitarios que comporta suponen un problema relevante para los sistemas de salud. En la medida en que en nuestro entorno la esperanza de vida se ha ido incrementando y la evolución de la pirámide de población muestra un envejecimiento de la sociedad en conjunto, es de esperar que la magnitud del problema que suponen las RAM en los pacientes de edad avanzada empeore.

En nuestro entorno asistencial más cercano, no se dispone de información actualizada sobre RAM en geriatría. Los estudios que aporten información sobre la frecuencia de las RAM en pacientes de edad avanzada y sobre sus características clínicas pueden ser útiles para el diseño de estrategias preventivas. Por todos estos motivos, el presente estudio se propone caracterizar el problema en nuestro medio.

## 6. Objetivos

### 6.1. Objetivo general

Analizar las sospechas de RAM que motivan el ingreso urgente en un hospital de tercer nivel y que afectan a pacientes de edad avanzada.

### 6.2. Objetivos específicos

#### Objetivo principal

Estimar la prevalencia de ingreso hospitalario urgente por RAM en pacientes de  $\geq 65$  años.

#### Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de ingreso hospitalario urgente por RAM en tres subgrupos de edad: 65-74 años, 75-84 años y  $\geq 85$  años.

- Estimar la prevalencia de ingreso por RAM en los ingresos urgentes con muerte intrahospitalaria en pacientes de  $\geq 65$  años y en cada subgrupo de edad.
- Describir los medicamentos sospechosos en la muestra global y en cada subgrupo de edad.
- Describir las reacciones adversas y su desenlace en la muestra global y en cada subgrupo de edad.
- Describir las asociaciones fármaco-reacción en la muestra global y en cada subgrupo de edad.
- Analizar la prevalencia de polifarmacia, de sospecha de RAM por interacciones farmacológicas y de reacciones con reexposición positiva en la muestra global y en cada subgrupo de edad.

## 7. Método

### 7.1. Diseño

Se trata de un estudio transversal realizado en la base de datos del Programa de Farmacovigilancia (PFV) del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB).

El PFV del HUB identifica de manera prospectiva casos de RAM que generan demanda asistencial en el centro. Su metodología descrita en detalle se encuentra publicada.<sup>5</sup>

Brevemente, el PFV del HUB monitoriza sistemáticamente los ingresos urgentes a partir del listado diario de ingresos facilitado por la Unidad de Admisiones. Diariamente se revisan los diagnósticos de ingreso y se seleccionan aquellos incluidos en una lista cerrada de diagnósticos por ser enfermedades o síndromes potencialmente producidos por medicamentos. En los casos seleccionados, un farmacólogo clínico revisa la historia clínica aplicando los métodos de imputabilidad del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Cuando tras dicha revisión se sospecha una RAM, una enfermera o un farmacólogo clínico recogen información sobre los medicamentos recibidos (posología, fechas de administración e indicación) y sobre la reacción (manifestaciones clínicas y fecha de inicio) a partir de la historia clínica o mediante entrevista directa al paciente o a sus acompañantes. En todos los casos se realiza un seguimiento hasta el alta hospitalaria para documentar el desenlace de la RAM, el resultado de las exploraciones complementarias practicadas y el diagnóstico definitivo. Con toda esa información, un farmacólogo clínico realiza un análisis de causalidad de los casos sospechosos de RAM de acuerdo con los métodos del SEFV. Finalmente, la información correspondiente a cada caso individual, incluyendo la información demográfica, se codifica e incorpora a la base de datos del PFV del HUB. Las reacciones adversas se codifican mediante el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), en la actualidad versión 17.1. Para los medicamentos se codifican el grado de sospecha (sospechoso, no sospechoso o sospechoso por interacción) y los principios activos, utilizando el diccionario ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*).<sup>6</sup>

El PFV del HUB, y por ende este estudio, utilizan la definición de RAM del Real Decreto 577/2013 que regula la farmacovigilancia en España.<sup>7</sup> Según esta definición se considera reacción adversa cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada.

## 7.2. Criterios de elegibilidad

### Criterios de inclusión

Se incluirán en el estudio los casos de sospecha de RAM procedentes de la base de datos del PFV del HUB que cumplan con los siguientes criterios:

- que hayan sido incluidos en la base de datos entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014;
- que afecten a pacientes de edad  $\geq 65$  años;
- que se trate de sospechas de RAM que hayan motivado ingreso hospitalario urgente entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2014;
- que la relación causal se haya evaluado como definida, probable, posible o condicional.

### Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio los casos de sospecha de RAM con relación de causalidad evaluada como improbable.

## 7.3. Variables

### Variable principal

Ingreso hospitalario urgente motivado por una sospecha de RAM.

### Variables secundarias

- Fecha de inclusión de los casos de sospecha de RAM en la base de datos del PFV-HUB.
- Fecha del ingreso hospitalario de los pacientes.
- Datos demográficos de los pacientes:
  - o Edad (en años).
  - o Sexo.
- Datos sobre exposiciones medicamentosas:
  - o Polifarmacia. El número de medicamentos a los que estaban expuestos los pacientes en el momento de acudir al hospital se categorizará en  $<5$  o  $\geq 5$ , considerándose polifarmacia esta segunda categoría.<sup>8</sup>
  - o Categoría de sospecha de los medicamentos. Los medicamentos sospechosos de haber producido la reacción adversa se categorizarán en sospechosos por sí solos o sospechosos de interacción farmacológica (ya sea farmacocinética o farmacodinámica).
  - o Principios activos de los medicamentos sospechosos. Se clasificarán utilizando el diccionario ATC.<sup>6</sup>
- Datos sobre reacciones adversas:
  - o Tipo de reacción. Las reacciones se clasificarán de acuerdo con el diccionario MedDRA versión 17.1.

- Desenlace. Se clasificará en recuperación completa, recuperación con secuelas, aún no recuperado en el momento del alta hospitalaria, muerte consecuencia de la RAM y muerte intrahospitalaria por otra causa.
  - Reexposición. Se clasificará en positiva (cuando la misma reacción reaparece con la readministración del fármaco sospechoso o con otro con el mismo mecanismo de producción de la reacción o con el que existe reactividad cruzada, o bien cuando existe el antecedente de una reacción previa similar tras la administración del mismo fármaco sospechoso o de otro con el mismo mecanismo de producción de la reacción o con el que existe reactividad cruzada), negativa (cuando la reacción no reaparece al readministrar el medicamento sospechoso), no factible (cuando el desenlace de la reacción es mortal o tiene efectos irreversibles) y desconocida (cuando no ha habido o se desconoce si ha habido reexposición al medicamento sospechoso).
  - Relación de causalidad con los medicamentos sospechosos. Se clasificará en definida, probable, posible, condicional e improbable.<sup>5</sup>
- Asociaciones fármaco-reacción
    - Estarán definidas por cada una de las combinaciones de medicamento o medicamentos sospechosos y reacción adversa procedentes de cada caso individual.
  - Datos sobre el número de ingresos hospitalarios urgentes y el de muertes intrahospitalarias
    - Se obtendrá el número total de ingresos urgentes durante el período del estudio correspondientes a pacientes de edad  $\geq 65$  años y el número de ingresos urgentes correspondientes a cada uno de los tres subgrupos de edad de interés (65-74 años, 75-84 años y  $\geq 85$  años). Para la muestra global y para cada subgrupo de edad, se obtendrá el número de casos de muerte intrahospitalaria.

#### **7.4. Fuentes de información**

La información correspondiente a los casos de sospecha de RAM se obtendrá de la base de datos del PFV del HUB.

La información sobre el número de ingresos hospitalarios urgentes y el número de muertes intrahospitalarias entre los ingresos hospitalarios urgentes durante el período del estudio se obtendrá a partir de la base de datos informatizada del sistema de información centralizado del HUB.

#### **7.5. Análisis estadístico**

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables en la muestra global y estratificando por subgrupos de edad (65-74 años, 75-84 años y  $\geq 85$  años). Los resultados se expresarán mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación entre variables se utilizará la prueba de chi-cuadrado ajustando para comparaciones múltiples cuando sea necesario con el método Bonferroni.

La prevalencia de ingreso hospitalario urgente por RAM se calculará como el cociente entre el número de pacientes ingresados por sospechas de RAM y el número total de ingresos urgentes durante el período del estudio. La prevalencia de ingreso hospitalario por RAM en los casos de muerte intrahospitalaria tras ingreso urgente se calculará como el cociente entre el número de muertes intrahospitalarias en pacientes ingresados por sospechas de RAM y el número total de muertes intrahospitalarias en los ingresos urgentes durante el período del estudio. Se realizará

esta estimación para la muestra global y para cada uno de los subgrupos de edad y se calcularán los respectivos intervalos de confianza al 95%.

## **8. Protección de los pacientes**

El diseño del estudio permite considerar que no es necesaria la obtención del consentimiento informado de los pacientes incluidos.

El tratamiento de la información se realizará de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. La persona encargada de la extracción de los datos a partir de la base de datos del PFV del HUB se encargará de eliminar cualquier identificador de los pacientes. De ese modo, la información contenida en los ficheros analizables estará completamente anonimizada y no contendrá ningún dato de carácter personal que permita la identificación de los sujetos. Los pacientes se identificarán únicamente por el código de asignación del estudio. Sus nombres no aparecerán en ningún informe, publicación o comunicación de resultados del estudio.

El estudio se llevará a cabo según la normativa legal vigente y se iniciará una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC).

## **9. Notificación de las reacciones adversas**

De acuerdo con la normativa legal vigente (Real Decreto 577/2013), todas las sospechas de RAM incluidas en el estudio fueron notificadas en su momento al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña del SEFV.

## **10. Clasificación de estudio post-autorización**

En cumplimiento de la normativa legal vigente (Real Decreto 577/2013 y Orden SAS/3470/2009), se solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la clasificación del estudio como Estudio post-autorización de tipo observacional.

## **11. Registro de estudios observacionales de seguridad post-autorización**

El estudio será inscrito en el registro europeo electrónico de estudios post-autorización.

## 12. Informe final de resultados

Tras la finalización del estudio, el investigador elaborará un informe final para las autoridades sanitarias pertinentes y para el CEIC.

Asimismo, se prevé publicar los resultados del estudio y presentarlos en reuniones científicas.

## 13. Referencias

1. Lehnert T, Heider D, Leicht H, Heinrich S, Corrieri S, Luppá M, Riedel-Heller S, König HH. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev* 2011; 68: 387-420.
2. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 121-6.
3. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.
4. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2079-86.
5. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 361-7.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. The Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification system. Disponible en: <http://www.whocc.no>. Accedido el 10 de febrero de 2015.
7. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, 27 de julio de 2013: 55066-092. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>. Accedido el 11 de febrero de 2015.
8. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *J Am Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 345-51.