






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# Reacciones adversas a medicamentos con desenlace mortal en pacientes hospitalizados: análisis descriptivo y comparación de dos métodos para la detección de casos

**Ana Lucía Arellano Andrino**



**Universitat Autònoma de Barcelona**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, TERAPÉUTICA Y  
TOXICOLOGIA

Reacciones adversas a medicamentos con desenlace mortal en  
pacientes hospitalizados: análisis descriptivo y comparación  
de dos métodos para la detección de casos

Tesis Doctoral

Ana Lucía Arellano Andrino

DIRECTORA

Eva Montané i Esteva

TUTOR

Magín Farré Albaladejo

Barcelona 2022



Universitat Autònoma de Barcelona



L'Eva Montané i Esteva, Professora Agregada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

Que la memòria presentada per l'Ana Lucía Arellano Andrino amb el títol "Reacciones adversas a medicamentos con desenlace mortal en pacientes hospitalizados: análisis descriptivo y comparación de dos métodos para la detección de casos", ha estat realitzada sota la seva direcció i reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signa el present certificat conjuntament amb el tutor Magí Farré Albaladejo a Badalona, a 03 de març de 2022.

Eva Montané Esteva

Directora

Signatura

Magí Farré Albaladejo

Tutor

Signatura

**A mis hijas Daniela y Elisa**

**A ti Juanfer**

## Agradecimientos

A mi directora de tesis, Eva Montané, gracias por tu dedicación todos estos años para que esta tesis fuera posible. Gracias por todas las horas dedicadas y por la amistad que hemos creado.

A mi tutor de tesis, Magí, gracias por el tiempo invertido y tus correcciones para que saliera adelante esta tesis. Muchas gracias.

A mis compañeras de CanRuti, Ana, Anabel y Yolanda mil gracias por todos estos años de amistad y apoyo siempre.

A mis compañeros del Clínic, Pau, Joaquín y Joan Albert, gracias por vuestra amistad, por apoyarme y darme ánimos en la recta final de la tesis. A Gonzalo muchas gracias por tu apoyo incondicional, por creer en mí y sobre todo por tu amistad.

A mi madre, Juanita, gracias por ser un ejemplo de superación y lucha. Gracias por tu amor en las buenas y en las malas. Te quiero mucho.

A mi padre Carlos, mi ángel de la guarda, gracias por tus sacrificios desde muy joven para que tus hijos tuviéramos las oportunidades que tenemos ahora. Te extraño.

A Josefina, Carlos y Rodrigo, mis hermanos, gracias por ser cada uno como es y enseñarme diferentes formas de ver la vida. Gracias a Piero por no solo ser mi cuñado, pero mi amigo. A Fiorella, mi sobrina bella, gracias por tu cariño. Gracias Jeny por tu cariño. Los quiero miles.

A mis suegros, Fernando y Maria Reneé, gracias por el cariño que siempre me han demostrado. Gracias a la Renee y Arturo por darnos siempre el apoyo cuando lo hemos necesitado. A Lucía, Federico, Jose, Mariana, Tatiana, Christa, Annika, Paula, Mariana, Carmen y Santiago gracias por su cariño. Los quiero.

A los Sandoval Vaides gracias por ser los amigos que se convierten en familia. Gracias por todas las aventuras que hemos compartido y seguiremos creando.

A mis amigas del alma, Marlin y Nancy, son un ejemplo de una amistad verdadera y duradera.

A mis hijas, Daniela y Elisa, mis motores, mi razón de ser. Me han completado y me hacen muy feliz. Gracias profundamente por los besitos y los abrazos de todos los días. Las quiero mucho.

A Juanfer mi mejor amigo, mi constancia, mi roca, mi compañero, mi amor: te debo todo y te amo mucho.





## Listado de abreviaturas

ADR Adverse drug reaction

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ATC Anatomical Therapeutic Chemical

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

DRD Drug-related death

FDA Food and Drug Administration

FEDRA Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas

HUGTiP Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

JCM Journal of Clinical Medicine

OMS Organización Mundial de la Salud

RAM Reacción adversa a Medicamentos

SEFV-H Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

# Índice

Resumen.....	12
Resum.....	14
Summary .....	16
Introducción .....	18
Reacciones Adversas a Medicamentos .....	18
Definición de Reacciones Adversas a Medicamentos.....	18
Epidemiología.....	18
Clasificación y tipos de RAM .....	22
Farmacovigilancia.....	24
Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.....	25
Programa de Farmacovigilancia del HUGTiP.....	26
Notificación espontánea de RAM.....	28
Farmacovigilancia activa .....	28
Causalidad .....	29
Preventibilidad .....	34
Justificación .....	35
Hipótesis.....	36
Objetivos .....	37
Compendio de Publicaciones .....	38
1. Primer estudio: Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study.....	38
2. Segundo estudio: Drug-Related Deaths in a Tertiary Hospital: Characteristics of Spontaneously Reported Cases and Comparison to Cases Detected from a Retrospective Study.....	50
Resumen Global de la Metodología .....	66
Resumen Global de los Resultados .....	68
Comparación entre estudios .....	72
Resumen Global de la Discusión .....	76
Limitaciones y fortalezas .....	78
Implicaciones para la práctica clínica y futuro .....	81
Conclusiones .....	82
Bibliografía .....	84
Anexo 1: Divulgación científica .....	90

## Índice de tablas

**Tabla 1.** Clasificación de las RAM

**Tabla 2.** Algoritmo de Naranjo

**Tabla 3.** Categorías de Causalidad de la OMS

**Tabla 4.** Criterios de Karch y Lasagna

**Tabla 5.** Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

**Tabla 6.** Criterios de Schumock y Thornton

**Tabla 7.** Listado de diagnósticos sospechosos de RAM

**Tabla 8.** Resumen global de los resultados del primer estudio

**Tabla 9.** Resumen global de los resultados del primer estudio

**Tabla 10.** Resumen global de los resultados del segundo estudio

**Tabla 11.** Resumen Tipo de RAM con desenlace mortal y fármaco involucrado en la RAM

**Tabla 12.** Comparación de pacientes y características de las RAM con desenlace mortal

**Tabla 13.** Comparación del tipo de RAM con desenlace mortal

**Tabla 14.** Comparación de la clasificación de ATC de los fármacos involucrados

**Tabla 15.** Comparación de la evaluación de causalidad y preventibilidad.

## Índice de Figuras

**Figura 1.** Fuentes por las que se nutre el Programa de Farmacovigilancia del HUGTIP.

## Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) conllevan una alta carga clínica, social y económica como resultado de un riesgo potencialmente mortal, interrupción de un tratamiento eficaz, intervenciones médicas adicionales, usos de servicios de salud y hospitalizaciones prolongadas. Además, las RAM también son una causa importante de mortalidad y en el ámbito hospitalario son los eventos de seguridad más comunes. Las RAM con desenlace mortal son la quinta causa de muerte hospitalaria. La farmacovigilancia, ya sea realizada por notificación espontánea o por vigilancia activa, juega un papel importante en la detección, notificación y valoración de sospechas de RAMs. El objetivo general de esta Tesis Doctoral es describir las características de las RAM con desenlace mortal notificadas al programa de farmacovigilancia hospitalario del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) que incluye tanto notificaciones espontáneas realizadas por profesionales de la salud del centro como vigilancia activa realizada por farmacólogos clínicos y enfermeras especializadas. Los resultados obtenidos se pueden ver reflejados en dos artículos científicos publicados cronológicamente en las revistas *British Journal of Clinical Pharmacology* (BJCP) y *Journal of Clinical Medicine* (JCM).

El **primer artículo** se centró en describir las características de las RAM con desenlace mortal notificadas al programa de farmacovigilancia hospitalaria por farmacólogos clínicos y enfermeras especializadas tras realizar una vigilancia activa. Este método ha conestado en la selección de potenciales casos de RAM con desenlace mortal del registro de mortalidad del hospital en el año 2015. Los casos eran seleccionados sí el diagnóstico de muerte del paciente orientaba a una causa farmacológica (por ejemplo, insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas, hemorragias, infecciones, pancreatitis o hepatitis). Los resultados mostraron una incidencia de RAM con desenlace mortal de todos los ingresos hospitalarios del 0,34% y una incidencia de todos los casos de muerte del 7%. Las RAM con desenlace mortal más frecuentes fueron las hemorragias cerebrales y las infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Los fármacos más

frecuentemente involucrados fueron los antineoplásicos, los glucocorticoides y los antitrombóticos. En un 44% de los casos hubo una interacción farmacológica, por lo tanto, potencialmente prevenibles. También se identificó que los factores de riesgo de RAM con desenlace mortal fueron el sexo, la edad y número de fármacos.

El **segundo artículo** versa en describir las características de las RAM con desenlace mortal notificadas espontáneamente por los profesionales de salud del hospital al programa de farmacovigilancia. Se seleccionaron aquellos casos de RAM con desenlace mortal notificados entre el año 2009 y el 2018. Los resultados mostraron que las RAM con desenlace mortal más frecuentes fueron las hemorragias seguidas de las infecciones. Los fármacos más frecuentemente involucrados fueron anticoagulantes y/o antitrombóticos y los antineoplásicos. En un 39,7% de los casos hubo una interacción farmacológica. Además, en esta publicación, se realizó una comparación entre los dos métodos de farmacovigilancia realizados. Los resultados muestran que la notificación espontánea detectó más reacciones de tipo B (Bizarre) y RAM con desenlace mortal adquiridas en el hospital (o durante una hospitalización); el número de fármacos concomitantes fue mayor y el tipo de RAM va a ser diferente.

Ambos estudios ponen en manifiesto que las RAM más frecuentes son las hemorrágicas y las infecciones y los fármacos más frecuentes son los anticoagulantes, antitrombóticos y antineoplásicos. También que las interacciones farmacológicas juegan un papel importante. Con los resultados de los estudios se concluye que la combinación de varios métodos de farmacovigilancia es primordial en un programa de farmacovigilancia hospitalario para detectar, evaluar, entender y diseñar posibles estrategias para prevenir RAM con desenlace mortal, para mejorar la seguridad de los pacientes.

## Resum

Les reaccions adverses a medicaments (RAM) comporten una càrrega clínica, social i econòmica elevada com a conseqüència d'un risc potencialment mortal, interrupció d'un tractament eficaç, intervencions mèdiques addicionals, usos de serveis de salut i hospitalitzacions prolongades. A més, les RAM també són una causa important de mortalitat i en l'àmbit hospitalari són els esdeveniments de seguretat més comuns. Les RAM amb desenllaç mortal són la cinquena causa de mort hospitalària. La farmacovigilància, ja sigui realitzada per notificació espontània o per vigilància activa, juga un paper important en la detecció, notificació i valoració de les sospites de RAM. L'objectiu general d'aquesta Tesi Doctoral és descriure les característiques de les RAM amb desenllaç mortal notificades al programa de farmacovigilància hospitalari de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) que inclou tant notificacions espontànies realitzades per professionals de la salut del centre com a la vigilància activa realitzada per farmacòlegs clínics i infermeres especialitzades. Els resultats obtinguts es poden veure reflectits en dos articles científics publicats cronològicament a les revistes *British Journal of Clinical Pharmacology* (BJCP) i *Journal of Clinical Medicine* (JCM).

El **primer article** es va centrar en descriure les característiques de les RAM amb desenllaç mortal notificades al programa de farmacovigilància hospitalària per farmacòlegs clínics i infermeres especialitzades després de fer una vigilància activa. Aquest mètode seleccionat els casos potencials de RAM amb desenllaç mortal del registre de mortalitat de l'hospital de l'any 2015. Els casos eren revisats sí el diagnòstic de mort del pacient orientava a una causa farmacològica (per exemple, insuficiència renal aguda, arrítmies cardíagues, hemorràgies, infeccions, pancreatitis o hepatitis). Els resultats van mostrar una incidència de RAM amb desenllaç mortal de tots els ingressos hospitalaris del 0,34% i una incidència de tots els casos de mort del 7%. Les RAM amb desenllaç mortal més freqüents van ser les hemorràgies cerebrals i les infeccions en pacients immunodeprimits. Els fàrmacs més freqüentment involucrats van ser els

antineoplàstics, els glucocorticoides i els antitrombòtics. En un 44% dels casos hi va haver una interacció farmacològica, per tant, potencialment prevenibles. També es va identificar que els factors de risc de RAM amb desenllaç mortal van ser el sexe, l'edat i el nombre de fàrmacs.

El segon article descriu les característiques de les RAM amb desenllaç mortal notificades espontàniament pels professionals de salut de l'hospital al programa de farmacovigilància. Es van seleccionar aquells casos de RAM amb desenllaç mortal notificats entre l'any 2009 i el 2018. Els resultats van mostrar que les RAM amb desenllaç mortal més freqüents van ser les hemorràgies seguides de les infeccions. Els fàrmacs més freqüentment involucrats van ser els anticoagulants i/o antitrombòtics i els antineoplàstics. En un 39,7% dels casos hi va haver una interacció farmacològica. A més, en aquesta publicació, es va fer una comparació entre els dos mètodes de farmacovigilància realitzats. Els resultats mostren que la notificació espontània va detectar més reaccions de tipus B (Bizarre) i RAM amb desenllaç mortal que van ocórrer a l'hospital (o durant l'hospitalització); el nombre de fàrmacs concomitants va ser més gran i el tipus de RAM va ser diferent.

Els dos estudis posen en manifest que les RAM més freqüents són les hemorràgiques i les infeccions i els fàrmacs més freqüents són els anticoagulants, antitrombòtics i antineoplàstics; .. així com que les interaccions farmacològiques tenen un paper important. Amb els resultats del estudis es conclou que la combinació de diversos mètodes de farmacovigilància és primordial en un programa de farmacovigilància hospitalari per detectar, avaluar, entendre i dissenyar possibles estratègies per prevenir RAM amb desenllaç mortal, per millorar la seguretat dels pacients.



## Summary

Adverse drug reactions (ADRs) have high clinical, social, and economic burdens as a result of result of a life-threatening risk, stopping an effective treatment, additional medical interventions, use of health services, and long hospitalizations. Furthermore, ADRs are also an important cause of mortality and in the hospital setting they are the most common safety events. Drug-related deaths (DRD) are the fifth cause of hospital death. Pharmacovigilance, whether carried out by spontaneous notification or by active surveillance, plays a key role in the detection, notification, and assessment of suspected ADRs. The general aim of this Doctoral Thesis is to describe the characteristics of the DRDs notified to the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) pharmacovigilance program, which includes both spontaneous notifications made by health professionals and active surveillance by clinical pharmacologists and specialized nurses. The results can be seen in two scientific articles published in the *British Journal of Clinical Pharmacology* (BJCP) and the *Journal of Clinical Medicine* (JCM).

The **first paper** focused on describing the characteristics of DRDs reported to the hospital pharmacovigilance program by clinical pharmacologists and specialist nurses after an active surveillance study. Potential DRD cases were selected from the hospital's mortality registry of the year 2015 if the patient's death diagnosis potentially oriented to a death caused by a drug (such as acute renal failure, cardiac arrhythmia, hemorrhage, infections, pancreatitis, or hepatitis). The results showed an incidence of DRD of all hospital admissions of 0.34% and an incidence of all cases of death of 7%. The most common DRD were cerebral haemorrhages and infections in drug-immunosuppressed patients. The most frequently involved drugs were antineoplastics, glucocorticosteroids, and antithrombotics (33%); drug–drug interactions were

present in 44% of the cases, therefore potentially preventable. DRD risk factors were also identified as sex, age, and number of drugs.

The **second article** describes the characteristics of DRD spontaneously reported by hospital health professionals to the pharmacovigilance program. The cases of spontaneous reported DRD cases were selected from the pharmacovigilance registry from the year 2009 to 2018. The results showed that the most common DRDs were hemorrhages followed by infections. The most commonly involved drugs were anticoagulants and/or antithrombotics and antineoplastics. A 39.7% of the cases had a drug interaction. Furthermore, in this publication, a comparison was made between the two pharmacovigilance methods. The results show that spontaneous notification reporting detected more type B reactions (Bizarre) and hospital-acquired DRDs; the number of concomitant drugs was higher and the type of ADR was different.

Both studies show that the most common ADRs are hemorrhagic, and infections and the most commonly involved drugs are anticoagulants, antithrombotics and antineoplastics. Also, that drug interactions play a role in DRDs. With the results of the studies, we conclude that the combination of several pharmacovigilance methods is essential in a hospital program to detect, assess, understand and design possible strategies to prevent ADRs, to ensure patient safety.

# Introducción

## Reacciones Adversas a Medicamentos

### Definición de Reacciones Adversas a Medicamentos

La definición de reacción adversa a medicamentos (RAM) ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. Inicialmente fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” [1].

A nivel local, la definición se modificó en el Real Decreto de 1334/2007 que incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación [2]. A nivel Europeo, en el 2010 se simplificó a “Una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada” [3]. Siguiendo la misma línea en el Real Decreto 577/2013, sobre farmacovigilancia, se simplificó como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento” [4].

Aunque se ha simplificado la definición, una de las definiciones más aceptadas es: “cualquier reacción apreciablemente dañina o desagradable, resultante de una intervención relacionada con el uso de un medicamento, que predice el peligro de una futura administración y justifica la prevención o el tratamiento específico, o la alteración del régimen de dosificación, o la retirada del producto ” [5].

### Epidemiología

Las RAM conllevan una alta carga clínica, social y económica como resultado de un riesgo potencialmente mortal, la interrupción de un tratamiento eficaz, intervenciones médicas

adicionales, usos de servicios de salud y hospitalizaciones prolongadas. Es decir, son una causa importante de morbimortalidad y de aumento de costes [6–8].

En global, una RAM puede ocurrir en alrededor del 10% de los pacientes ambulatorios, puede causar el 5 a 10% de los ingresos hospitalarios y puede ocurrir en 10 a 20% de los pacientes hospitalizados prolongado la estadía [7,9,10].

La incidencia de ingresos hospitalarios por RAM varía según el estudio observacional y su metodología, esta incidencia oscila entre 2,4 y 12%. De la misma manera la incidencia de las RAM con desenlace mortal de pacientes ingresados oscila entre 0,05% a 0,95% [11–17].

En un metaanálisis que incluyó 39 estudios observacionales prospectivos de los EE. UU. (publicados entre 1966-1996) concluyó que la incidencia de presentar una RAM con desenlace mortal en pacientes hospitalizados fue de 0,32%. Con estos resultados estimaron que los medicamentos representan entre la 4ª y 6ª causa de muerte en los EE. UU. [18].

La incidencia de ingresos por RAM en un metaanálisis realizado en estudios europeos se calculó de 3,6% con una mortalidad de 0,05% [19]. Un metaanálisis realizado en España incluyó 12 estudios realizados entre 1985 y 2006 concluyó que la prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados era del 13% y una tasa de mortalidad de 0,1% entre los que presentaron una RAM [20].

Entre 1998 y 2005, el número de reacciones adversas graves y mortales notificadas a la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos. se incrementó por 2,6 y 2,7 veces, respectivamente [21]. En un estudio retrospectivo sobre las RAM notificadas a la FDA entre 2006 y 2011, el 25,22% de las reacciones fueron mortales. Los fármacos que contribuyeron de forma

significativa en la gravedad de estas reacciones adversas fueron fármacos especiales (alto coste, alta complejidad, disponibilidad limitada, tratamiento de enfermedades raras) y fármacos biológicos [22].

En un estudio poblacional sueco, se seleccionaron pacientes fallecidos de forma aleatoria (1.574) y se identificaron los fallecidos por RAM (49 casos, incidencia del 3,1%). Las principales reacciones fueron las hemorragias, entre ellas las cerebrales (29%) y gastrointestinales (37%). Los fármacos sospechosos más frecuentemente implicados fueron los antitrombóticos (73,5%), los inhibidores de la recaptación de serotonina (14%) y los AINE (12%) [23].

Dos metaanálisis sobre RAM con desenlace mortal que causaron hospitalización y que ocurrieron durante el ingreso reportaron que las RAM con desenlace mortal más comunes fueron las hemorragias, la insuficiencia renal y citopenia. Los anticoagulantes, antitrombóticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores del sistema renina-angiotensina y digoxina fueron los fármacos más implicados [24,25].

Dos estudios finlandeses compararon los pacientes fallecidos durante el año 2000 y 2012 en un hospital de Helsinki e identificaron los fallecidos por RAM (75/52 casos, incidencia del 5%/3%). Las principales RAM fueron las infecciones en pacientes neutropénicos por quimioterapia (37% vs 35%) y las hemorragias (35% vs 33%) (Gastrointestinales y del sistema nervioso central). Las hemorragias intracraneales fueron el 23% (17 casos) vs 19% (10 casos) de los casos de hemorragias. Los fármacos sospechosos implicados fueron los citostáticos y los anticoagulantes [26,27].

En un estudio español, la incidencia de las RAM con desenlace mortal entre los fallecidos durante el año 2004 fue del 5,9% (289 pacientes fallecidos y 17 casos). Las principales RAM fueron las

hemorragias gastrointestinales 52,9%, hemorragias cerebrales 17,6%, cardiovasculares (18%) y de médula ósea (6%). Los fármacos sospechosos implicados fueron las heparinas de bajo peso molecular (47%), los AINE (41%), los corticoides (29%) y los antiagregantes plaquetarios (18%) [28].

Otro estudio español utilizando los datos de una base de datos de farmacovigilancia de un hospital terciario encontró que la incidencia de ingreso hospitalario por RAM fue de 3,3%. También encontraron que una RAM fue considerada como causa de muerte en 5,7% de los pacientes. Siendo las RAM más frecuentemente encontradas la hemorragia intracraneal por anticoagulantes solos o en combinación con otros fármacos (57.7%) y fallo renal agudo por inhibidores del sistema renina-angiotensina solos o en combinación con otros fármacos (10.6%) [29].

En un estudio que evaluó la incidencia de ingresos hospitalarios por RAM durante un periodo de estudio de 120 días se encontró que la prevalencia de ingreso por RAM fue de 4,2%. Las RAM con desenlace mortal fue de 3,2% (6 casos), de los cuales 5 de estos fue secundaria a hemorragias cerebrales por anticoagulantes [30].

En un estudio retrospectivo de la base de datos de farmacovigilancia italiana, los fármacos más comúnmente asociados a una RAM con desenlace mortal fueron los antiinfecciosos (21,9%), seguido de los antineoplásicos y los inmunomoduladores (18,8%) y por último los del sistema nervioso central (14,8%). Otras categorías de fármacos involucrados en los casos mortales fueron los antitrombóticos, AINE y medio de contraste [31].

Un metaanálisis reciente realizado sobre estudios observacionales sobre la epidemiología de RAM con desenlace mortal en hospitales europeos encontró que las tasas de ocurrencia fueron

7,3% en los pacientes que fallecieron y un 0,13% de los pacientes hospitalizados. Las RAM más frecuentes fueron las hemorragias debidas a fármacos antitrombóticos (39%) e infecciones en pacientes con fármacos inmunosupresores (27,5%) [32].

En un estudio de análisis retrospectivo de Vigibase, la base de datos de farmacovigilancia de la OMS se encontró que las RAM con desenlace mortal representan un 1,34% de todas las RAM, que los pacientes con RAM con desenlace mortal eran mayores de 75 años, los tres fármacos más frecuentemente involucrados fueron los antineoplásicos y/o inmunomoduladores seguidos de los del sistema nervioso central (benzodiazepinas) y sistema cardiovascular (bonsentan, macitentan) [33].

#### Clasificación y tipos de RAM

Una reacción adversa a medicamentos grave es definida como cualquier reacción adversa a medicamentos a cualquier dosis que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la misma, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento [4,5].

Se han propuesto diversas clasificaciones para las RAM. Según Rawlins y Thompson, las RAM se pueden clasificar principalmente en 2 tipos, las reacciones de tipo A y las reacciones de tipo B [34]. Las reacciones de tipo A (“Augmented”) son resultado de un aumento de la acción farmacológica del fármaco administrado a su dosis terapéutica habitual, en general son predecibles, normalmente son dosis-dependientes, tienen alta morbilidad y baja mortalidad. Un ejemplo clásico son los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos. Las reacciones de tipo B (“Bizarre”) son reacciones que no se pueden predecir de las acciones farmacológicas del fármaco, raramente son dosis-dependientes, tienen baja morbilidad, pero alta mortalidad

[10,34]. Ejemplos en este grupo B son las reacciones idiosincrásicas (relacionadas a polimorfismos genéticos como la hipertermia maligna) y las reacciones de hipersensibilidad alérgica (desencadenadas por un mecanismo inmunológico, como la hipersensibilidad a la penicilina). En la Tabla 1 se muestra la clasificación.

Posteriormente, otros dos tipos de reacciones adversas se añadieron a la clasificación: las reacciones de tipo C y las reacciones de tipo D. Las reacciones de tipo C son reacciones relacionadas tanto con la dosis como el tiempo de duración (“Chronic”) son raras y están relacionados con la dosis acumulativa del fármaco. Un ejemplo es la supresión del axis hipotalámico-pituitario-adrenal secundaria a corticoides. Las reacciones de tipo D (“Delayed”) usualmente están relacionadas con la dosis y ocurren o aparecen algún tiempo después del uso del fármaco. Ejemplos son la teratogénesis y la carcinogénesis, o una disquinesia tardía. Otro tipo de reacciones son las reacciones de tipo E (“End of use”) que ocurren después de la retirada de un fármaco, un ejemplo es el síndrome de retirada de los opiáceos [5,34–36]. La Tabla 1 muestra la clasificación.

**Tabla 1.** Clasificación de las RAM

Tipo de RAM	Características
<b>A</b> Augmented	Relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco Son dosis-dependientes Son predecibles Tienen alta morbilidad y baja mortalidad
<b>B</b> Bizarre	No se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco Raramente son dosis-dependientes Son impredecibles Tiene baja morbilidad, pero alta mortalidad
<b>C</b> Chronic	Están relacionadas con la dosis acumulativa del fármaco Son raras
<b>D</b> Delayed	Ocurren o aparecen algún tiempo después del uso del fármaco. Relacionadas con la dosis
<b>E</b> End of use	Ocurren tras la retirada del fármaco



## Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es definida como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, seguimiento y prevención de las RAM o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos [4,37]. La farmacovigilancia es el proceso de vigilancia que continúa a lo largo del ciclo de vida de un fármaco [38]. Tiene sus orígenes después de la identificación en los años 60 de cientos de casos de recién nacidos con focomelia relacionados con la talidomida, un fármaco antiemético autorizado en 1957 [39]. En una carta al Editor publicada en la revista *The Lancet*, el 16 de diciembre de 1961, el médico australiano Dr. McBride sugería una conexión entre la malformación congénita en los recién nacidos y la talidomida. De hecho, observó que la incidencia de malformaciones congénitas (1,5%) había aumentado hasta un 20% en mujeres que habían tomado talidomida durante el embarazo [40]. La talidomida se retiró del mercado en Alemania en 1962, y sucesivamente en otros países, entre ellos España. La tragedia de la talidomida sacó a la luz muchos problemas críticos, en particular, la investigación preclínica, el comportamiento de la industria y la importancia de monitorizar los medicamentos después de su comercialización [41]. En particular, este momento fue el inicio del sistema de farmacovigilancia, porque la notificación espontánea de RAM se volvió sistemática, organizada y regulada.

En 1968, la OMS inició un programa piloto de vigilancia de medicamentos en la que centralizaba la información recogida por diferentes países sobre sospechas de RAM sobre medicamentos comercializados. Al núcleo inicial del programa, que consistía en 10 países, se fueron incorporando más creándose en 1970, el Programa Internacional de Monitorización de RAM, con el objetivo de identificar lo antes posible problemas de seguridad. Actualmente participan alrededor de 150 países y se han reportado más de 28 millones de sospechas de RAM a la base de datos internacional denominada VigiBase [42].

Por lo tanto, la farmacovigilancia es una parte fundamental dentro del cuidado de los pacientes en la que su objetivo es mejorar los cuidados y la seguridad en relación con la utilización de los medicamentos para el tratamiento o prevención de una enfermedad. Una adecuada farmacovigilancia contribuye a identificar posibles riesgos y factores de riesgo en un tiempo determinado para minimizar o potencialmente evitar reacciones adversas futuras [37]. Por lo que la detección y notificación de cualquier sospecha de RAM en la práctica clínica es importante para monitorizar y posiblemente prevenir una RAM con desenlace mortal.

La farmacovigilancia debe ser una parte integral de los programas de salud pública que utilicen medicamentos. Todos los medicamentos por sí mismos conllevan algún riesgo de daño por lo que es importante monitorizar sus efectos, tanto intencionales como no deseados, de modo que se disponga de buena evidencia sobre la cual basar una evaluación de riesgo-beneficio. Además, especialmente con los medicamentos de reciente comercialización, la identificación temprana de RAM inesperadas y sus potenciales factores de riesgo es esencial, de modo que los medicamentos se puedan utilizar de manera informada con la menor posibilidad de daño. Este es el papel de la farmacovigilancia. La información recopilada durante la farmacovigilancia también puede ayudar a seleccionar el medicamento más apropiado para uso futuro [37].

#### Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H), creado en 1982, es una estructura descentralizada coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Está integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas y las unidades o centros autonómicos de farmacovigilancia a ellas adscritos, por la AEMPS, por los profesionales sanitarios y por los ciudadanos. El SEFV-H integra la recogida y el procesamiento de la información sobre sospechas

de RAM detectadas por profesionales sanitarios y ciudadanos, con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos [4,43].

La actividad de los centros autonómicos de farmacovigilancia se basa en las tareas relacionadas con la difusión del Programa de la Tarjeta Amarilla, sistema de notificación espontánea, y en la gestión y análisis de las notificaciones de sospecha de RAM realizadas por profesionales sanitarios y ciudadanos. Tras la evaluación de una sospecha de RAM la información se codifica y almacena en la base de datos nacional de reacciones adversas del SEFV-H denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). El SEFV-H contribuye al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

#### Programa de Farmacovigilancia del HUGTiP

El programa de farmacovigilancia del hospital está coordinado por el servicio de Farmacología Clínica y se encarga de velar por la farmacovigilancia intrahospitalaria, así como promover, organizar y garantizar las actividades dirigidas a la detección de posibles RAM. El programa incluye las notificaciones espontáneas notificadas por el personal sanitario del hospital y la farmacovigilancia activa llevada a cabo por farmacólogos clínicos y enfermeras especializadas. La identificación de una sospecha de RAM se puede obtener de diferentes fuentes como la notificación espontánea por profesionales sanitarios y estudiantes de grado de medicina, de las interconsultas sobre pacientes con sospecha de RAM, de la monitorización de niveles plasmáticos de fármacos llevados a cabo en el servicio, de las actividades de farmacólogos clínicos en la Subcomisión de prevención de errores de medicación y la Comisión de Mortalidad, entre otros. La Figura 1 muestra las posibles fuentes por las que se puede identificar una sospecha de RAM.

**Figura 1.** Fuentes por las que se nutre el Programa de Farmacovigilancia del HUGTiP



Las principales acciones de farmacovigilancia activa que se han llevado a cabo en el hospital son las siguientes: diagnósticos de ingreso que sugieren RAM (2005), diagnósticos de alta en pacientes exitus que sugieren RAM (2015) y las infecciones graves en pacientes tratados con inmunosupresores selectivos (actualmente en curso).

Todas las RAM notificadas son evaluadas con precisión por el Comité de Farmacovigilancia compuesto por farmacólogos clínicos y enfermeras especializadas. La evaluación se basa en los criterios de causalidad de secuencia temporal compatible, conocimiento previo del efecto adverso, mejora de la reacción tras la retirada del fármaco sospechoso, reexposición positiva y descarte de otras causas orgánicas. Una vez son evaluadas, cuando los casos se consideran según los algoritmos de causalidad como posibles, probables o definitivos de RAM se incluyen en el registro de farmacovigilancia del hospital (RutiRAM). Las RAM que son registradas se

notifican por medio de la Tarjeta amarilla al SEFV-H (excepto cuando el paciente está participando en un ensayo clínico).

#### Notificación espontánea de RAM

La OMS define la notificación espontánea como un sistema mediante el cual los profesionales de la salud y las empresas farmacéuticas envían voluntariamente informes de casos de eventos adversos a los medicamentos al centro nacional de farmacovigilancia. Hasta la fecha, el pilar de la farmacovigilancia ha sido la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios [37]. Es un método con reconocidas ventajas, como su sencillez y relativo bajo coste, y que permite el seguimiento de las reacciones adversas sin interferir en los hábitos de prescripción. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la infranotificación de reacciones adversas, lo que disminuye la sensibilidad del método, puede retrasar la detección de nuevas señales y hacer que el sistema sea más sensible a la notificación selectiva [44–47]. Otras de sus limitaciones es que la información usualmente se encuentra incompleta como el tiempo de inicio de un fármaco o resultados a la exposición, que puede limitar el valor de los datos aportados [48]. En el ámbito hospitalario, la notificación de reacciones adversas es de especial interés por su gravedad y por la posibilidad de identificar problemas de seguridad con medicamentos de uso restringido e innovadores [49].

#### Farmacovigilancia activa

Otros métodos de farmacovigilancia, conocidos como ‘farmacovigilancia activa’ utilizan, por ejemplo, revisión de historias clínicas, registros clínicos, valores de laboratorio, rondas de sala, entrevistas estructuradas telefónicas o monitorización por ordenador. Las revisiones de historias clínicas o de análisis de laboratorio usualmente son análisis retrospectivos en búsqueda de sospecha de RAM. Una recogida prospectiva de sospecha de RAM se puede llevar a cabo durante las rondas de salas en servicios o departamentos seleccionados durante un tiempo

determinado para registrar a todos los pacientes y todos los eventos. En estos casos se pueden realizar una adecuada entrevista farmacológica o realizar pruebas para establecer una mejor causalidad. En este método se podría calcular estimaciones del tipo y la incidencia de RAM en una población definida, mientras que las revisiones retrospectivas pueden ser menos fiables [50]. Por lo anterior, una farmacovigilancia activa proporciona información más detallada y más datos sobre una RAM, pero los costes son substanciales, requiriendo revisores entrenados [46,48,50,51]. Un revisor entrenado es aquel que conoce la definición de una RAM y qué desencadenantes a buscar en las entrevistas estructuradas telefónicas o monitorización o revisión de historias clínicas [46]. Usualmente son profesionales sanitarios entrenados como farmacólogos clínicos, farmacéuticos o enfermeras [50].

#### Causalidad

La detección de una reacción adversa es parte del diagnóstico amplio en un paciente. Si un paciente está tomando algún fármaco, en el diagnóstico diferencial debería incluir la posibilidad de una RAM. El siguiente paso, el más difícil, es determinar si el efecto clínico puede estar relacionado con un fármaco [5,52].

La relación en tiempo entre el inicio de la reacción y el uso del fármaco, la compatibilidad entre la naturaleza del evento y la farmacología del fármaco (incluido el conocimiento de la naturaleza y la frecuencia de las reacciones adversas), la plausibilidad médica o farmacológica (señales y síntomas, pruebas de laboratorio, período de latencia y mecanismo de acción) son puntos fundamentales para una evaluación de causalidad [53]. Existen diversos métodos para evaluar la probabilidad de causalidad en una sospecha de RAM [5,53]. Los métodos más utilizados son los algoritmos o herramientas de ayuda para la toma de decisiones que tienden a consistir en preguntas si/no que se pueden utilizar para categorizar la causalidad. Uno de los beneficios de utilizar este tipo de algoritmos es el de estandarizar métodos, al ser sistemas estructurados diseñados para la identificación de una RAM. Aunque tienen sus limitaciones como el incluir la

pregunta readministración o “rechallenge” que no suele ser frecuente en la práctica clínica habitual [54].

Los algoritmos o criterios de causalidad más utilizados son el algoritmo de Naranjo, los criterios de la OMS, el de Karch y Lasagna y el algoritmo propio del SEFV. Estos se describen a continuación.

El algoritmo de Naranjo es uno de los métodos más simples y utilizados, sobretodo en las publicaciones de casos clínicos en las revistas médicas [53]. El algoritmo se basa en una escala de probabilidad con 10 preguntas con respuestas “sí” o “no”. La suma de los valores asignados a cada ítem permite establecer la relación causal y clasificar las reacciones adversas. Según el algoritmo, las reacciones adversas se pueden clasificar como definitivas (9-12 puntos), probables (5-8 puntos), posibles (1-4 puntos) o dudosas (0 puntos) [53,55]. En la Tabla 2 se muestra este algoritmo.

**Tabla 2.** Algoritmo de Naranjo

	Si	No	No se sabe
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total			

Los criterios de la OMS se basan en una valoración combinada teniendo en cuenta los aspectos clínicos y farmacológicos de la historia clínica y la calidad de la documentación de la observación. Según los criterios las RAM se pueden clasificar en 6 categorías de causalidad [56]. La Tabla 3 muestra las categorías.

**Tabla 3.** Categorías de Causalidad de la OMS

<b>Categoría de causalidad</b>	<b>Criterios de evaluación*</b>
<b>Cierta</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal plausible a la administración del fármaco, no puede ser explicado por la enfermedad de base u otros fármacos. La respuesta a la retirada del fármaco es plausible (farmacológica y patológicamente). Si necesario, una readministración satisfactoria.
<b>Probable</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del fármaco, e improbable que se atribuya a la enfermedad de base u otros fármacos, tiene una respuesta razonable a la retirada del fármaco.
<b>Posible</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal razonable a la administración del medicamento, podría ser explicado por la enfermedad de base u otro medicamento. La información sobre la suspensión de la droga puede faltar o no ser clara
<b>Improbable</b>	Evento clínico, con una secuencia temporal a la administración del medicamento, la cual hace improbable una relación causal, y las cuales otros medicamentos, o enfermedad de base proveen una explicación plausible
<b>Condicional</b>	Evento clínico, la cual es esencial tener más datos para una evaluación apropiada o los datos adicionales se están examinando
<b>Inclasificable</b>	Evento clínico no puede ser juzgado debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos

\*Todos los puntos deben cumplirse razonablemente.



El algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna consta de 5 criterios de valoración para estimar la relación causal de una RAM con un medicamento que puede ser dese definida hasta condicional. A estos criterios de valoración se responde un Sí o un No [57].) En la Tabla 4 se muestra este algoritmo.

**Tabla 4.** Criterios de Karch y Lasagna

	<b>Definida</b>	<b>Probable</b>	<b>Posible</b>	<b>Condicional</b>
<b>Secuencia Temporal</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Conocimiento previo</b>	Sí	Sí	Sí	No
<b>Presencia de una explicación alternativa</b>	No	No	Sí	No
<b>Mejora al retirar el medicamento</b>	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
<b>Reaparece al reintroducirlo</b>	Sí	¿?	¿?	¿?

El algoritmo del SEFV, considerado como Karch y Lasagna modificado, consta de 7 preguntas o criterios, donde cada una de las primeras cinco preguntas (1 a 5) puede tener diversas respuestas a las cuales le corresponde una puntuación (de -3 a +3). Las últimas dos preguntas (6 y 7) son dicotómicas que solo admiten como respuesta un sí o un No con una puntuación asignada. Para conseguir la puntuación atribuible es suficiente con establecer la correspondencia entre cada respuesta y la puntuación asignada a la misma. La puntuación final se calcula sumando las 7 puntuaciones. La puntuación final clasifica a la relación causal en 5 categorías: <0 no relacionada, 1-3 condicional, 4-5 posible, 6-7 probable y 8 definitiva [58]. En la Tabla 5 se muestra este algoritmo.

**Tabla 5.** Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia

<b>Criterio</b>	<b>Puntuación</b>
<b>1. Secuencia temporal</b>	Compatible (+2) No totalmente compatible (+1) No información (0) Incompatible (-1) Síndrome de abstinencia (+2)
<b>2. Conocimiento previo</b>	RAM descrita en la ficha técnica o literatura (+2) RAM publicada una o dos veces en revistas científicas (+1) Desconocida (0) Hay información farmacológica en contra de la relación medicamento/RAM (-1)
<b>3. Efecto de la retirada</b>	RAM mejora con la retirada (+2) RAM no mejora con la retirada (-2) RAM no mejora y no hay retirada (+1) RAM mejora y no hay retirada (-2) No hay información (0) Muerte o efecto irreversible (0) RAM mejora por desarrollo de tolerancia a pesar de no retirar el medicamento (+1) RAM mejora con su tratamiento, a pesar de no retirar el medicamento (+1)
<b>4. Reexposición del medicamento sospechoso</b>	Positiva: RAM reaparece (+3) Negativa: RAM no reaparece (-1) No reexposición o no información: 0 Muerte o efecto irreversible: 0 Positiva para otra especialidad con mismo principio activo (+1) Reacción previa similar con otro fármaco con mismo mecanismo de acción (+1)
<b>5. Causas alternativas</b>	Sí, una enfermedad u otro medicamento es más probable que sea la causa de la RAM (-3)

	Sí, verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas (-1)
	No hay información suficiente (0)
	No, hay suficiente información para descartar las causas alternativas (+1)
<b>6. Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad</b>	Sí (+1)
	No (0)
<b>7. Exploraciones complementarias</b>	Sí (+1)
	No (0)

#### Preventibilidad

Se sabe que algunas RAM son inevitables y que ocurrirán aun teniendo establecidas las precauciones más extraordinarias. Sin embargo, una proporción grande de RAM pueden ser prevenibles. Los criterios de Schumock y Thornton se utilizan para determinar la preventibilidad de las RAM [59]. Una RAM se considera como "prevenible" si se responde "Sí" a una o más de las 6 preguntas sobre el fármaco y la sospecha de RAM. La Tabla 6 muestra las preguntas.

**Tabla 6.** Criterios de Schumock y Thornton

<b>Criterios</b>
¿Era el fármaco inadecuado para la afección del paciente?
¿La dosis, la frecuencia y la vía de administración fueron inapropiadas para la edad, el peso o el estado de la enfermedad del paciente?
No se realizaron controles terapéuticos de fármacos u otras pruebas de laboratorio necesarias
¿Había antecedentes de alergia o reacción previa al fármaco?
¿Estuvo involucrada una interacción de fármacos?
¿Se documentó un nivel de fármaco tóxico en suero?
¿Hubo un cumplimiento deficiente en la RAM?

## Justificación

Los estudios que existen sobre las RAM con desenlace mortal en pacientes hospitalizados son limitados y heterogéneos. Dentro de estos hay pocos estudios que evalúan las características clínicas y farmacológicas de este tipo de RAM. En general, los estudios con bases de datos hospitalarios son escasos y los estudios que comparen diferentes métodos de farmacovigilancia son muy limitados.

Para este proyecto de tesis se han realizado dos estudios basados en farmacovigilancia para identificar RAM con desenlace mortal en pacientes hospitalizados y describir sus características clínicas y farmacológicas. También se ha realizado una comparación de las dos metodologías de farmacovigilancia utilizadas en los estudios para identificar posibles diferencias y valorar si la combinación de métodos cómo es la notificación espontánea y la farmacovigilancia activa dentro de un programa hospitalario de farmacovigilancia podría añadir nueva información sobre este tipo de RAM.

## Hipótesis

Hipótesis generales:

- Las RAM con desenlace mortal son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y en hombres.
- Las RAM con desenlace mortal más frecuentes son las hemorragias y las infecciones y los fármacos más frecuentemente implicados los anticoagulantes/antiagregantes y los inmunosupresores.

Comparación entre estudios: hipótesis

- Las principales características de los pacientes y de las RAM con desenlace mortal (edad y sexo, tipo de reacción y fármaco responsable más frecuentes) son similares cuando comparamos los casos obtenidos de ambos métodos de farmacovigilancia.
- Las notificaciones espontáneas permiten identificar más RAM del tipo B (“Bizarre”), más pacientes que fallecen por una RAM que ocurre durante el ingreso hospitalario y más RAM producidas por fármacos en seguimiento adicional que una farmacovigilancia activa de identificación sistemática por diagnóstico de muerte.

## Objetivos

### Objetivos Principales:

- Determinar la incidencia de RAM con desenlace mortal entre los pacientes ingresados en el año 2015 utilizando una farmacovigilancia activa (primer estudio).
- Determinar las características de RAM con desenlace mortal entre los casos notificados por medio de notificación espontánea durante un periodo de 10 años. (segundo estudio).
- Comparar las características de las RAM con desenlace mortal utilizando dos métodos para detección de casos.

### Objetivos secundarios:

- Describir las características de las RAM, variables demográficas, clínicas y fármacos sospechosos.
- Determinar los factores de riesgo de padecer una RAM con desenlace mortal.
- Evaluar la causalidad de las RAM con desenlace mortal.
- Evaluar la preventibilidad de las RAM con desenlace mortal.

## Compendio de Publicaciones

### **1. Primer estudio: Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study.**



Montané E, **Arellano AL**, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Mar; 84(3):542-552. doi: 10.1111/bcp.13471. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29148077; PMCID: PMC5809345.

## DRUG SAFETY

## Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study

**Correspondence** Dr Eva Montané, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. Tel.: +34 9 3497 8865; Fax: +34 9 3497 8864; E-mail: emontane.germanstrias@gencat.cat

**Received** 17 March 2017; **Revised** 20 October 2017; **Accepted** 2 November 2017

Eva Montané<sup>1,2</sup> , Ana Lucía Arellano<sup>1,2</sup>, Yolanda Sanz<sup>1</sup>, Josep Roca<sup>3</sup> and Magí Farré<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and <sup>3</sup>Epidemiology Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

**Keywords** adverse drug reaction, epidemiology, hospital mortality, incidence

**AIMS**

To determine the incidence of drug-related deaths (DRD) in a university hospital in 2015, to describe their characteristics, and to discover risk factors of DRD.

**METHODS**

An analytic and retrospective cohort study. Patients with a death diagnosed predefined from a list of medical conditions potentially caused by drugs were the selected cases for further review. Causality assessment was evaluated by a local drug safety committee.

**RESULTS**

Out of 1135 inpatient deaths, 73 DRD were included (six were hospital-acquired). The incidence of DRD of all hospital admissions was 0.34%, and the incidence of all deaths cases was 7%. Drugs were the cause of death in 38 patients (52%) and a contributive role in 35 (48%). The median age of DRD patients was 72 years (range 19–94) and 72.6% were men. The median hospital stay, Charlson score and number of drugs were 5 days, 2 points and seven drugs respectively. The most frequent DRD were cerebral haemorrhages and infections in drug-immunosuppressed patients (32, 43.8%, each group). The most frequently involved drugs were antineoplastics and glucocorticosteroids (40% and 18%), and antithrombotics (33%); drug–drug interactions were present in 44% DRD. Sex, age and number of drugs were risk factors of DRD.

**CONCLUSIONS**

Adverse drug reactions were a significant cause of death in hospitalized patients, mainly haemorrhages and infections precipitated by drug–drug interactions. Risk factors for DRD were sex, age and number of drugs. Preventable DRD and measures to avoid them should be accurately assessed in further studies.

**WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT**

- Fatal adverse drug reactions represent a relevant cause of death in hospitals.
- There are few studies focused on assessing the incidence of drug-related deaths (DRD).
- The incidence rates of DRD show a wide variability.

DOI:10.1111/bcp.13471

© 2017 The British Pharmacological Society



**WHAT THIS STUDY ADDS**

- Additive or synergistic effects were implicated in almost half of DRD.
- Almost half of the DRD cases were preventable according to Schumock and Thornton criteria.
- Risk factors of DRD were sex, age, and number of drugs.
- Incidence data of DRD in tertiary hospitals can vary according to the methods used to select cases and for drug causality assessment; however, risk factors of DRD were similar among different studies.

**Introduction**

Medicines are not always effective in improving clinical outcomes for all patients treated. Although most drugs generally have a good safety profile, some patients present with an adverse drug reaction (ADR). ADRs are an important cause of morbidity that occur in about 10% in ambulatory care setting, in 10–20% of hospital inpatients, and accounts for 5% of all hospital admissions [1, 2]. ADR increases both the length of hospital stay and costs. Moreover, ADR is also a relevant cause of mortality. Among iatrogenic causes, which represented the third leading cause of death in the USA in 2000, where ADRs caused around 106 000 deaths in a year [3]. Lazarou *et al.* estimated fatal ADR to be between the fourth and sixth leading cause of death in the USA [4].

There are many studies and meta-analyses assessing the incidence of ADR in hospitalized patients, as well as assessing ADR incidence of patients attended in the emergency rooms [4, 5]. However, data on fatal ADR occurrence rate is often a secondary outcome and, therefore, less reported. To our knowledge, there are only four published studies designed to assess the incidence of drug-related death (DRD) in a tertiary hospital, with long periods of study; and only two of them assessed the risk factors [6, 7]. Their DRD incidences show a widely variability, ranging from 0.02 to 0.95% for incidences of hospital admissions, and from 3% to >18% for incidences of patient deaths in hospital [6–9].

The main objectives of this study were to determine the DRD incidence in a single tertiary care hospital in 2015, and to determine the risk factors for DRD. Other secondary objectives of the study were to discover which drugs were involved, to describe the characteristics of ADR, to assess drug–drug interactions, and to identify preventable DRD.

**Materials and methods**

We followed the STROBE Statement to report the study sections and their content [10].

**Study design**

This is an analytic and retrospective cohort study performed in the Germans Trias i Pujol Hospital, which is a tertiary care hospital with 511 beds for a population of about 850 000 people living in the *Barcelonès Nord I Maresme* area of Barcelona, in Catalonia, Spain. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Germans Trias i Pujol Hospital in February 2016, and was registered in the *ClinicalTrials.gov* (identifier: NCT02838212; <https://clinicaltrials.gov/ct2/>

show/NCT02838212). All included cases of fatal ADR were reported to the Spanish Pharmacovigilance System.

**Participants and selection criteria**

- From a list of patients who died in the hospital throughout 2015, only the patients from whom we had a death diagnosis were selected for this study. Therefore, patients who died in the emergency room were not included as the diagnosis was not accessible.
- Patients were selected as potential cases for further review if their death diagnosis was in a predefined list of diseases and syndromes. This list included medical conditions potentially caused by drugs (Table 1). When a specific drug was mentioned in the diagnosis, that case was also selected. The selection of the cases was done by A.L.A. and reviewed by E.M.
- All potential cases were assessed to determine whether death was related to drugs; and any drug-related case was included and considered an actual DRD. Therefore, DRD cases were dead hospitalized patients in 2015 with one or more drugs related to death. Patients whose death was not related to a drug were excluded and considered non-DRD cases. The definition of ADR used was “a response to a medicinal product which is noxious and unintended”, from the last Directive of the European Parliament and of the Council (2010/84/EU) [11].

**Outcomes**

**Primary outcome.** DRD occurrence rate or incidence of all hospital admissions in 2015. This was calculated with the number of dead patients in our hospital throughout 2015 whose cause of death was related to a drug as numerator (DRD cases) and the number of patients admitted to the hospital in the same period as denominator.

**Secondary outcomes.** DRD occurrence rate of inpatient deaths in 2015. Inpatient deaths refer to patients dying during hospitalization. This was calculated with the number of patients who died in hospital in 2015 in whom the cause of death was related to a drug as numerator (DRD cases) and the number of patients with an available diagnosis of death in the same period as a denominator.

- Characteristics of DRD and involved drugs: (i) number of DRD cases with the involved drug starting the week before; (ii) number of DRD cases with drug–drug interactions between involved drugs; (iii) number of hospital-acquired DRD cases, where ADR started during the hospitalization period; (iv) number of DRD with polymedication; (v) number of DRD cases with autopsy; (vi) number of DRD cases in

**Table 1**

Frequency of selected and included patients according to death diagnosis

Medical condition	Selected patients	Included patients
Acute renal failure	11	1
Agranulocytosis, leukopenia, neutropenia	4	2
Allergic reaction, anaphylactic shock, angioedema	0	0
Aplastic anaemia, pancytopenia	0	0
Aseptic meningitis	0	0
Arrhythmia, atrioventricular block, syncope, torsade de pointes	10	2
Confusional syndrome or delirium	1	1
Cushing syndrome	0	0
Drug intoxication, suicide attempt	1	1
Encephalopathy	0	0
Erythema nodosum	0	0
Gastric or duodenal ulcer	5	1
Guillain-Barré syndrome	0	0
Haemolytic anaemia	1	0
Haemorrhage, haematoma, gastrointestinal bleeding upper/lower	82	34
Hepatitis	1	0
Hyperkalaemia, hypokalaemia, hyponatraemia	1	0
Infections, sepsis	140	30
Metabolic acidosis	0	0
Multiforme erythema, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis	0	0
Myopathy	0	0
Neuroleptic malignant syndrome	0	0
Pancreatitis	10	0
Parkinsonism	0	0
Pneumonitis	2	1
Pulmonary fibrosis	5	0
Pulmonary thromboembolism	0	0
Rhabdomyolysis	0	0
Syndrome of the inadequate secretion of antidiuretic hormone	0	0
Systemic lupus erythematosus	0	0
Thrombocytopenia	0	0
Vasculitis	0	0
Other (including drug in the diagnosis)	9	0
<b>Total patients</b>	<b>284</b>	<b>73</b>

544 Br J Clin Pharmacol (2018) 84 542–552

which the suspected drug had a contributive or causal role; and (vii) number of preventable DRD cases assessed by Schumock and Thornton criteria [12].

- Causality of DRD assessed by the number of DRD cases with *certain*, *probable* or *possible* categories applying World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) criteria [13], and the Naranjo algorithm [14].
- Risk factors for DRD or independent associations (sex, age, number of drugs, and comorbidity).

### Data sources

The list of dead patients from 2015 and the number of admissions were obtained from the database of the hospital information system. Diagnoses of death were done by the physicians who attended the patient; and were categorized according to the ICD-9-MC diagnosis coding (International Classification of Diseases: Ninth Revision—Clinical Modification). Death certificates were not used in this study.

To assess the selected cases, drugs, comorbidities, haematological, biochemical and radiological tests were extracted from the hospital medical charts by A.L.A., Y.S. or E.M. To minimize information bias, related information on drugs was also extracted from the primary care medical registry. However, when the data on the indication of drug use were missing, their attribution was decided according to the pathological history of patients. When we encountered discrepancies in medication information, data were discussed with another rater to reach a consensus. Charlson score, length of hospital stay, sex and age at death were obtained for inpatients from the hospital electronic database information system.

### Variables

For DRD cases, the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system was used to classify involved medication ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). The number of involved drugs, duration and indication, doses and route of administration, as well as the characteristics of ADR were extracted. Polymedication was defined when patient received at least 10 drugs. The duration of the related drug was classified as: 'acute' when it was started within the week before the onset of the ADR, 'subacute' when it was started between 1 week and 6 months prior to ADR, and 'chronic' when it was started more than 6 months before the ADR. In cases where two or more drugs with different starting times were involved in the DRD, the most recent was collected, because it was more likely that the drug-drug interaction appeared when the most recent drug was introduced. Comorbidity was measured using Charlson comorbidity index [15]. When the hospitalization length was <24 h, it was counted as 0 days.

### ADR causality assessment

Potential cases of DRD were presented in the Drug Safety Committee of the Hospital to assess causality attribution. This Committee is responsible for assessing all the ADR reported in the Pharmacovigilance Program of the hospital. The probability of a fatal ADR was classified into one of the six categories of the WHO-UMC's causality classification (*certain*, *probable/likely*, *possible*, *unlikely*, *conditional*/

unclassified and unassessable/unclassifiable) [13]. We also used the Naranjo algorithm to score the causal probability [14], using a web tool (<http://pmidcalc.org/7249508>). ADR were classified as *definite* (9–12 points), *probable* (5–8 points), *possible* (1–4 points) or *doubtful* (0 points). Two evaluators (A.L.A. and E.M.) assessed both causality methods for each DRD case to increase validity to the study. Consensus was reached when discrepancies between scores were present. All involved drugs in a fatal ADR were classified as *causing death* when the ADR was directly produced by the drug; or *contributing to death* when drug with another factor concomitantly precipitated the ADR. In addition, autopsy of the patient was recorded in order to confirm the cause of the DRD.

### Preventability of ADR

The Schumock and Thornton criteria checklist was applied to identify preventable DRD [12]. The seven criteria assessed mainly the appropriateness of drug according to the patient's condition and to pharmacokinetic characteristics of the drug, drug monitoring, and drug–drug interactions. A DRD was considered to be preventable when it met at least one of the following criteria: (i) the drug was not appropriate for the patient's condition; (ii) the dose, frequency and route of administration were inappropriate for the patient's age, weight or disease state; (iii) therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test was not performed; (iv) the patient had a history of allergy or previous reaction to the administered drug; (v) a documented drug interaction was involved in the ADR; (vi) a serum concentration above the therapeutic range was documented; and (vii) noncompliance was involved in the ADR.

### Statistical analysis

Summary statistics are presented as percentages in the case of categorical variables and as median (range) in the case of continuous variables. Characteristics of the DRD cases and non-DRD cases were compared with the Pearson chi-square or the Fisher exact test, as appropriate for categorical variables, as well as Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. Missing data were not included in the analysis.

Any independent association between patients' characteristics and DRD was assessed by using a logistic regression. DRD was the dependent variable. The variables included in the logistic regression model were age, sex, number of drugs and Charlson comorbidity index score.

For all analyses and comparisons, a two-sided *P* value <0.05 was used to determine statistical significance. All statistics were performed using the SPSS software package for Windows, version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and R package v.3.3.1 (21–06-2016; R CoreTeam. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016. <https://www.r-project.org/>).

### Nomenclature of targets and ligands

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to

PHARMACOLOGY [16], and are permanently archived in the Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18 [17].

## Results

In 2015, there were 21 483 admissions and 1135 inpatient deaths (18.9%, 1135/21 483) in Germans Trias I Pujol Hospital. The diagnosis of death was available in 1036 patients (91.3%, 1036/1135). A total of 281 patients (24.7%, 281/1135) were selected as potential DRD cases and reviewed. After drug causality assessment, 73 patients were DRD cases and 208 were non-DRD (Figure 1). DRD occurrence rate of all hospital admissions was 0.34% (73/21 483), and the rate of inpatient deaths cases was 7.05% (73/1036).

For DRD cases, the median age of patients was 72 years (range 19–94), of whom 72.6% were men. Median Charlson score was 2 points (range 0–8), median number of drugs during ADR episodes per patient was seven (range 2–14) and median hospital stay was 5 days (range 0–57).

### Characteristics of fatal ADR

ADR was the cause of hospital admission in 67 cases (91.8%, 67/73), and the ADR started during hospitalization in six patients (8.2%, 6/73; Figure 1).

The most frequent DRD were haemorrhage (34 cases, 46.6%) followed by sepsis or infections in drug-immunosuppressed patients (32, 43.8%). The remaining types of DRD are detailed in Table 2.

### Characteristics of drugs related to ADR

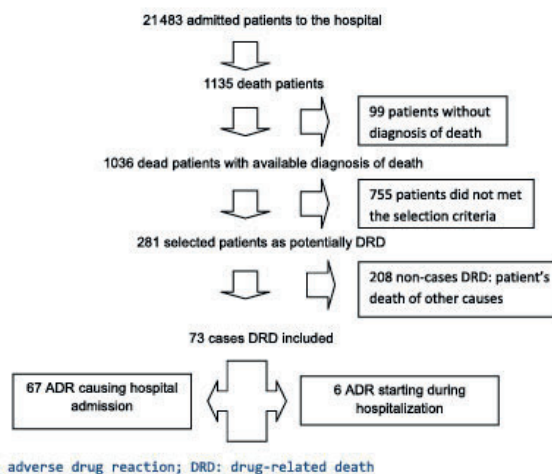
In 41 (56.2%, 41/73) DRD cases, there was only one drug involved, with two drugs in 23 (31.5%, 23/73), three drugs in eight (11%, 8/73), and four different related drugs in one case (1.4%, 1/73). In 32 (43.8%, 32/73) DRD cases, a drug–drug interaction was present; all were pharmacodynamic and synergistic interactions. The number of DRD patients with polymedication was 32 (43.8%, 32/73).

In total, there were 116 involved drugs for 73 DRD cases. Forty-six drugs (39.6%, 46/116) were classified in ATC category L, 38 (32.8%, 38/116) in category B and 21 (18.1%, 21/116) in category H (Table 3). The most commonly involved drugs were **acetylsalicylic acid** (in 20 DRD cases, 17.2%), **prednisone** (in 15, 12.9%) and **acenocoumarol** (in 11, 9.5%; Table 4). Seventy-three drugs (62.9%, 73/116) were concomitantly administered with other drugs.

The medical indications for the drugs were atrial fibrillation and solid tumours (15 DRD cases in each indication, 20.5%, 15/73; Table 5).

The related drug was started within the week before the ADR in eight patients (11%, 8/73), the duration of treatment was *subacute* in 27 patients (37%, 27/73) and *chronic* in 36 (49.3%, 36/73); the beginning of the drug was unknown in two DRD cases (2.7%, 2/73; Table 6).

Drugs were the cause of death in 38 DRD cases (52.1%, 38/73) and contributed to death in 35 patients (47.9%, 35/73). The main contributive causes for intracranial haemorrhages were falls with head injuries (13/73, 40.6%) and hypertension (15/73, 46.9%).



**Figure 1**

Flow chart of patient selection

No medication errors on type of drug, dosing or route of administration were identified. One patient took an overdose of benzodiazepines causing DRD by intoxication.

### Hospital-acquired fatal ADR

In six patients (8.2%, 6/73), ADR started during the hospitalization. Having previously received cytotoxic and/or immunosuppressant agents for haematological malignancies, four patients presented respiratory infection or sepsis. One patient, admitted to another hospital for appendicitis and treated with intravenous dexamethasone for pain, was transferred to our hospital 3 days after for haemorrhagic shock due to an active bleeding of duodenal ulcer that persisted despite multiple endoscopic sclerosing treatments. Another patient, hospitalized at another centre for respiratory tract infection and treated with **enoxaparin** for atrial fibrillation, was transferred to our hospital a week later for an extensive retroperitoneal haematoma after a fall. The patient presented with haemorrhagic shock due to an active bleeding of the uterine artery.

The incidence of hospital-acquired fatal ADR calculated from all admissions to the hospital was 0.03% (6/21 483). The incidence of hospital-acquired fatal ADR was 0.58% of dead patients (6/1036).

### ADR causality assessment

All deaths were classified as *probably* or *possibly* related to drugs, regardless of the assessment method used. When applying WHO-UMC classification, 37 (50.7%, 37/73) ADR were *possible* and 36 (49.3%, 36/73) *probable* related to drugs. Median Naranjo score of DRD cases was 4 (range 3–7). ADRs were classified into two categories: *possible* (scores range 2–4;

46/73 ADR, 63%) and *probable* (scores range 5–8; 27/73 ADR, 37%).

No autopsies were performed, although permission was requested in three cases, but their families denied. In another patient, the local police requested a forensic autopsy.

### Preventability of ADR

DRD were potentially preventable in 34 cases (46.6%, 34/73) according to Schumock and Thornton criteria. The most frequent criterion we found was that a documented drug–drug interaction was involved in the ADR (32 cases, 94.1%). Three patients met two different criteria (4.1%, 3/73; Table 7).

### Risk factors of DRD

Univariate analysis showed statistically significant differences in all assessed variables: sex, age, number of drugs and Charlson comorbidity score (Table 8). Multivariate logistic regression analysis to identify independent associations with DRD showed statistically significant differences in sex, age and number of drugs, but not in Charlson comorbidity score (Table 9).

In the univariate analysis, the Charlson comorbidity score effect was statistically significant. However, when adjusting by age, this effect was not statistically significant ( $P = 0.4795$ ). DRD patients were more often men, younger and had received more drugs than those who died for other causes (Table 9).

### Posthoc analysis: characteristics of DRD cases

Since ADRs could be grouped into two large groups, haemorrhages and infections, we proceeded to detail and compare the characteristics of each group (Table 6).

**Table 2**

Frequency and types of drug-related deaths (DRD)

Type of DRD	n	%
Haemorrhages	34	46.5
- Cerebral	32	43.8
- Other locations	2	2.7
- (gastrointestinal, retroperitoneal haematoma)		
Infections in immunosuppressed patients	32	43.8
- Lung infection	18	24.6
- Sepsis	12	16.4
- Fever in neutropenic patients	2	2.7
Atrioventricular block	2	2.7
Acute renal failure	1	1.4
Acute confusional syndrome	1	1.4
Interstitial pneumonitis	1	1.4
Duodenal ulcer with haemorrhage	1	1.4
Benzodiazepine intoxication	1	1.4
Total	73	100

95% CI 5.35–69.13), number of drugs (OR 0.10; 95% CI 0.03–0.28), and Charlson score (OR 1.58; 95% CI 1.23–2.13).

## Discussion

In our results, DRD occurrence rate of all hospital admissions was 0.34%, and the occurrence rate of all inpatient deaths was 7%.

When we compared these results to data of available ADR meta-analysis or reviews, our incidences were similar to those described in a recent review of 47 European observational studies, where the mean rate of fatal ADRs was 0.14% of all admissions [18]; and very similar to those reported in a meta-analysis of 39 studies about ADR in hospitalized patients in the USA with a rate of fatal ADR of 0.32% of all hospital admission. Moreover, the authors of the latter review have suggested a rate of fatal ADR of 4.6% of deaths from all causes [4]. The retrospective design and the methods used in the present study differ from those studies included in the reviews.

Our results were also compared to available four studies with similar methodological design which were conducted in Finland and Spain [6–9]. The occurrence rate of DRD of all hospital admissions in our study was 10 times higher than

**Table 3**

The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of involved drugs

ATC category	Therapeutic Area	n	%
A	Alimentary tract and metabolism	0	0
B	Blood and blood forming organs	38	32.8
C	Cardiovascular system	5	4.3
D	Dermatologicals	0	0
G	Genito-urinary system and sex hormones	0	0
H	Systemic hormonal preparations, excluding sex-hormones and insulins	21	18.1
J	Anti-infectives for systemic use	0	0
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	46	39.6
M	Musculoskeletal system	1	0.9
N	Nervous system	5	4.3
P	Antiparasitic products, insecticides and repellents	0	0
R	Respiratory system	0	0
S	Sensory organs	0	0
V	Various	0	0
Total		116	100

Statistically significant differences were found in the following variables: age [odds ratio (OR) 1.09; 95% confidence interval (CI) 1.04–1.16], drug–drug interactions (OR 18.12;

the Finnish studies (Spanish data not reported) [4, 6]. By contrast, the occurrence rate of all inpatient deaths of the present study was much smaller than the mentioned Spanish study

Table 4

Drugs involved in drug-related death cases

Drug	n	%	Drug–drug interaction
Acetylsalicylic acid	20	17.2%	4 (20%)
Prednisone	15	12.9%	13 (86.7%)
Acenocoumarol	11	9.5%	1 (9.1%)
Dexamethasone	6	5.2%	5 (83.3%)
Ciclosporin	5	4.3%	5 (100%)
Clopidogrel	4	3.4%	3 (75%)
5-fluorouracil	3	2.6%	2 (100%)
Mycophenolic acid	3	2.6%	3 (100%)
Methotrexate	3	2.6%	2 (66.7%)
Enoxaparin	2	1.7%	0 (0%)
Pentoxifylline	2	1.7%	2 (100%)
Bevacizumab	2	1.7%	2 (100%)
Pemetrexed	2	1.7%	2 (100%)
Paclitaxel	2	1.7%	1 (50%)
Tacrolimus	2	1.7%	2 (100%)
Topotecan	2	1.7%	2 (100%)
Amiodarone, azacitidine, azathioprine, bendamustine, blinatumomab, carboplatin, capecitabine, capecitabine, capecitabine, cetuximab, cyclophosphamide, cytarabine, dexamethasone, docetaxel, doxorubicin, etoposide, everolimus, fentanyl, furusamide, gemtuzumab, ivabradine, leflunomide, lorazepam, melphalan, mitomycin, nabiximab, nivolumab, oxaliplatin, paracetamol, rituximab, ruxolitinib, sunitinib, vandetanib	1 each (32)	0.9% each	0
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100</b>	<b>48 drugs (41%)</b>

Table 5

Indications of drugs involved to drug-related death cases

Medical Indications	n	%	Detailed medical indications
Atrial fibrillation	15	20.5%	Chronic atrial fibrillation (14), paroxysmal atrial fibrillation (1)
Solid tumour	15	20.5%	Lung (6), colon and rectum (3), base of tongue (2), breast (2), prostate (1), pancreas (1)
Transplant	8	11%	Bone marrow transplant (5), kidney transplant (3)
Hematologic disease	7	9.6%	Leukaemia (3) myelodysplastic syndrome (2), lymphoma (1), multiple myeloma (1)
Coronary heart disease	6	8.2%	-
Stroke	5	6.8%	Transient ischaemic stroke (3), stroke (2)
Unknown	5	6.8%	Probably primary cardiovascular prophylaxis (5)
Peripheral artery disease	4	5.6%	-
Pain	2	2.8%	Chronic pain (1), postoperative pain (1)
Other	6	8.2%	Rheumatoid arthritis (1), vasculitis (1), lung fibrosis (1), valvular prosthesis (1), suicide attempt (1), motor neuron disease (1)
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>-</b>

Table 6

Characteristics of patients and drug-related deaths (DRD)

	Haemorrhages DRD	Infections DRD	All DRD
<b>Characteristics of patients with DRD</b>			
Age (median, range)	77.5 (57–92)	67.5 (19–82)	72 (19–94)
Sex: women, n (%)	8 (23.5%)	9 (28.1%)	20 (27.4%)
Number of drugs (median – range)	7 (2–14)	6.5 (4–10)	7 (2–14)
Poly medication, n (%)	11 (32.3%)	13 (40.6)	32 (43.8%)
Charlson score (median - range)	1 (0–8)	3 (0–8)	2 (0–8)
Days in hospital (median - range)	5 (0–57)	5 (0–56)	5 (0–57)
<b>Characteristics of ADR</b>			
ADR was the cause of hospital admission, n (%)	33 (97.1%)	28 (87.5%)	67 (91.8%)
Drug–drug interaction, n (%)	5 (14.7%)	25 (78.1%)	32 (43.8%)
Number of involved drugs (median – range)	1 (1–3)	2 (1–4)	1 (1–4)
Time from the start of involved drugs, n (%)	*		*
≤1 week	2 (6.2%)	3 (9.4%)	8 (11%)
>1 week–6 months	1 (3.1%)	25 (78.1%)	27 (38%)
>6 months	29 (90.7%)	4 (12.5%)	36 (51%)
Drugs were the cause of death, n (%)	2 (5.9%)	31 (96.9%)	38 (52.1%)
Drugs contributed to death, n (%)	32 (94.1%)	1 (3.1%)	35 (47.9%)
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>32</b>	<b>73</b>

\*data not available in two patients

(with rates twice higher) [7]. The most important common characteristics between these four studies and our study are that they all were conducted in the last 15 years, in a single European centre, have a retrospective design, the study period was about a year, and the incidence of DRD was the main objective of the study. However, there are also important methodological differences, mainly the method used for selecting patients and the ADR definition used, which could explain the differences in the occurrence rates. As to the ADRs used in the studies, although there are many different definitions of ADRs [19], the most commonly used was the WHO definition [20]. We chose the definition proposed in the last European pharmacovigilance legislation (Directive of the European Parliament and of the Council 2010/84/EU), which widened the definition of ADR (including, for example, doses and indications not authorized for the regulatory agencies) [11].

Finally, the results of our study differed from other studies with heterogeneous designs such as studies conducted in a specific hospital department, or with various hospitals participating, and those performed for longer or shorter periods of time [21, 22].

The incidence of hospital-acquired fatal ADR of all admitted patients in our study was 10-fold higher than a previous similar study, but 10-fold lower than in another study which assessed specifically ADR in hospital inpatients [8, 23].

The most common DRD cases were haemorrhages and infections, which supports the findings in a population based

study and in other previous studies of hospitalized patients [8, 9, 24, 25]. Therefore, the most frequently involved drugs were antithrombotic agents and antineoplastics and/or glucocorticosteroids, in line with previous studies [8, 9, 25–27]. Drug–drug interactions were linked to almost half of DRD cases, similar to another study [22].

#### ADR causality assessment

We used Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for individual causality assessment in each DRD to improve the accuracy of our assessment. However, although both causality systems are the most frequently used worldwide, limitations are present when assessing dead patients, such as the criteria of drug dechallenge and drug rechallenge, which are not applicable in these cases.

In some cases with drug monitoring or measurements of biomarkers missing, with a fulminant death, or with a very rare ADR, the cause of death cannot be completely clear. If an ADR produces an anatomopathological lesion, the autopsy findings could be useful to determine or to verify the cause of death [28]. In the present study, in only three patients were autopsies requested to perform further anatomopathological examinations, which were denied by their families. This low number of requested autopsies could be explained because all the ADRs leading to death were related to the mechanism of action of the involved drug/s (type A reaction) [29], and could have been predicted and even

**Table 7**

Frequency of drug-related deaths (DRD) cases meeting the Schumock and Thornton criteria

Schumock and Thornton criteria	Number of DRD cases meeting the criteria
(1) the drug was not appropriate for the patient's condition	4
(2) the dose, frequency and route of administration were inappropriate for the patient's age, weight or disease state	1*
(3) therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test was not performed	0
(4) the patient had a history of allergy or previous reaction to the administered drug	0
(5) a documented drug interaction was involved in the ADR	32
(6) a serum concentration above the therapeutic range was documented	0
(7) noncompliance was involved in the ADR	0

\*duration of treatment was not appropriate

expected, leading to a low degree of uncertainty about the cause of death.

### Preventability of ADR

No errors on drug, dosing or route of administration were identified, probably due to computerized prescribing systems implemented in hospitals. The number of DRD potentially preventable according to the Schumock and Thornton criteria was similar to previous studies [20]. The most frequent Schumock and Thornton criterion met was that a documented drug–drug interaction was involved in the ADR. A pharmacodynamic drug–drug interaction was implicated in 44% of DRD cases. Previous studies highlighted that drug–drug interactions are a real problem in clinical practice [30]. However, several diseases, such as cancer, pain or organ transplantation, require combined therapies to increase the

effectiveness of drugs due to a beneficial synergic pharmacodynamic drug–drug interaction [31], although this can also lead to harmful interactions. All these drug–drug interactions are therefore well known and documented.

Preventability of DRD needs further analysis to propose effective intervention strategies to diminish the number of DRDs. Improved awareness, prevention and treatment of ADR could reduce the occurrence rate of ADR and fatal ADR.

### Risk factors for ADR-related deaths

In our study, male gender, younger elderly patients and higher number of drugs were significantly higher among DRD cases than non-DRD cases. This surprised us because, in general, ADRs are more frequent in patients who are women, elderly and with high comorbidity [22, 32]. Higher comorbidity has been found as a risk factor of presenting fatal ADR in several studies, but the methods used for their assessment were different between the studies; in two of them, comorbidity was measured by counting the diseases of patients [7, 23] and in one, a modified Charlson score was used [20]. In the present study, the Charlson score was calculated taking into account comorbidities at admission to hospital and also during the hospitalization stay; which could explain differences between those results. By contrast, age and sex were not independent risk factors of DRD in other studies [7, 21]. The number of medications, is a common risk factor of ADR previously described in other studies [6, 7, 23]. This study lacked power to detect differences in poly medication between both groups.

### Strengths and limitations

By the nature of the design, the main limitation of this study is that it is a single-centre and retrospective study. There is likely to be a variation between different hospitals because of the differences in characteristics of the patients attending, as well as available medical specialties. This is why our results reflect DRD only in a tertiary hospital and not in the general population. Prospective studies are designed with specific data collection methods, and therefore may be more complete than retrospective studies. One disadvantage of a prospective cohort study is the long follow-up period required to wait for events or diseases to occur [33]; and taking into account that the studied event in this case was death, greatly

**Table 8**

Comparison between drug-related deaths (DRD) cases and deaths for other causes (non-DRD cases)

	DRD Cases (n = 73)	Non-DRD cases (n = 208)	OR (95% CI)	P value
Age (years), median (range)	72 (19–94)	76.5 (0–98)	0.98 (0.96–1.00)	0.0088
Sex, female, n (%)	20 (27.4)	97 (46.6)	0.43 (0.24–0.76)	0.0041
Charlson comorbidity score, median (range)	2 (0–8)	1 (0–12)	1.13 (1.01–1.26)	0.014
Number of drugs, median (range; at the admission time)	8 (2–21)	7 (0–20)*	1.09 (1.03–1.16)	0.0023
Poly medication, n (%)	32 (43.8%)	64 (31.7%)	1.68 (0.97–2.91)	0.062
Days in hospital, median (range)	5 (0–57)	7 (0–114)	0.98 (0.96–1.01)	0.172

\*missing data in six patients



**Table 9**

Multivariate analysis comparing drug-related deaths to deaths for other causes

	Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value
Age	0.98	0.96–0.99	0.0197
Sex (reference variable: women)	0.47	0.25–0.84	0.0131
Total number of drugs	1.10	1.03–1.17	0.0047
Charlson comorbidity score	1.04	0.92–1.18	0.4795

complicates the follow-up. Obtaining relevant clinical information of high quality on patients is difficult and, hence the number of DRD might have been underestimated. Moreover, the information about the use of over the counter drugs and herbal remedies is usually lacking in case records.

Our methods for the selection of deaths cases were designed to increase the efficiency of the study, that is, to identify the highest number of fatal ADRs using the minimum means in time and effort, despite their limitations. Selection was based on a pre-defined list of diseases and syndromes potentially caused by drugs, which has its own limitations by restricting cases; leading clearly to an underestimation occurrences rates of death. Similar list has previously been used to identify ADR from admission diagnoses, considering low the number of nonidentified cases [34]. However, to our knowledge, identifying fatal ADR from a diagnosis of death has not been used previously, although we believe that this could also be acceptable. In addition, the diagnosis of death obtained from the hospital database, from which the patients were selected, is also a limitation of the study. Moreover, this diagnosis was missing in almost 10% of patients. Therefore, in line with these limitations, it is extremely important that diagnosis or other medical features should be coded to analyse such data in further studies. If physicians are not aware of this, the problem will not be solved. However, more accurate diagnoses are expected to be included in death certificates, such as immediate and underlying cause, together with the cause of death. Diagnosis of a patient's death might be different from that of their death certificate; nevertheless, death certificates were not used in this study.

The main strengths of this study are the assessed sample size and the duration of the study, which were representative of all hospitalized patients in our setting, the definition of ADR used, currently in force in the regulatory framework of the European Union and the assessment of causality by a Safety Committee with expertise on ADR, as well as both causality methods used (WHO-UMC and Naranjo algorithm) by two raters.

Our findings suggest that drugs are an important cause of death in hospitalized patients. Drugs are directly or indirectly responsible in at least one of 15 dead patients in our hospital, resulting in a significant health burden. Haemorrhages and infections were seen in a majority of DRD; and antithrombotic agents and antineoplastics combined with glucocorticosteroids were implicated in most of these events. Drug-drug interactions were involved in almost half of DRD. Risk factors for DRD were sex, age and number of

drugs. Preventable DRD should be accurately assessed in further studies and preventive measures should be implemented in clinical practice.

## Competing Interests

E.M., A.L.A., Y.S., J.R., and M.F. declare that they have no conflict of interest. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Germans Trias i Pujol Hospital in February 2016.

Formal consent is not required for this type of study.

## Contributors

A.L.A. contributed to selection of cases, data acquisition and causality assessment of the included cases, interpretation of the data, and writing the manuscript. Y.S. contributed to data acquisition and causality assessment of the included cases, interpretation of the data, and writing the manuscript. J.R. contributed to statistical analysis and interpretation of the data. E.M. conceived the idea, contributed to study design, review selected cases, data acquisition and causality assessment of the included cases, analysis and interpretation of the data, and writing the first draft of manuscript. M.F. contributed to causality assessment of the included cases, interpretation of the data, and writing the manuscript. All the authors contributed to the final draft and approved its content.

## References

- 1 Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 977–89.
- 2 Pimohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316: 1295–8.
- 3 Starfield B. Is US health really the best in the world? *JAMA* 2000; 284: 483–5.
- 4 Lazarou J, Pomeroy BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- 5 Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1017–25.
- 6 Pardo Cabello AJ, González Contreras LG, Manzano Gamero MV, Gómez Jiménez FJ, Puche Cañas E. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 596–602.
- 7 Pardo Cabello AJ, Del Pozo Gavilán E, Gómez Jiménez FJ, Mota Rodríguez C, Luna Del Castillo Jde D, Puche Cañas E. Drug-related mortality among inpatients: a retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 731–6.

- 8 Lapatto-Reinilouto O, Patinen L, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Drug-related inadvertent deaths in a university hospital – a declining trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117: 421–6.
- 9 Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 479–82.
- 10 Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al.* Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; 4: e297.
- 11 Commission directive 2010/84/EU of the European Parliament and the council of 15 December 2010 amending as regards pharmacovigilance, directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* 31.12.2010: L348/74-L348/99. Available at [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf) (last accessed 23 September 2017).
- 12 Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
- 13 World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre Available at <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> (last accessed 23 September 2017).
- 14 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.
- 15 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: 373–83.
- 16 Southan C, Shaman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SPH, *et al.* The IUPHAR/BPS guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl Acids Res* 2016; 44: D1054–68.
- 17 Alexander SPH, Kelly E, Marrion NV, Peters JA, Faccenda E, Harding SD, *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Overview. *Br J Pharmacol* 2017; 174: S1–16.
- 18 Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015; 38: 437–53.
- 19 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
- 20 World health organization technical report series (1972, no 498). International Drug Monitoring. The Role of the National Centres. Report of a WHO Meeting. Geneva, Switzerland. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO\\_TRS\\_498.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO_TRS_498.pdf) (last accessed 23 September 2017).
- 21 Mouton JP, Mehta U, Parrish AG, Wilson DP, Stewart A, Njuguna CW, *et al.* Mortality from adverse drug reactions in a adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 818–26.
- 22 Ebbesen J, Buajordet I, Eriksen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, *et al.* Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–23.
- 23 Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4: e4439.
- 24 Buajordet I, Ebbesen J, Eriksen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250: 327–41.
- 25 Wester K, Jonsson AK, Sigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 573–9.
- 26 Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237: 879–81.
- 27 Cananagos GJ, May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug-associated deaths of medical inpatients. *Arch Intern Med* 1976; 136: 872–5.
- 28 Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: a case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016; 51: 104–15.
- 29 Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions*, ed Davies DM. Oxford: Oxford University Press, 1991; 18–45.
- 30 Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, *et al.* Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf* 2010; 33: 667–75.
- 31 van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, *et al.* Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013; 108: 1071–8.
- 32 Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, *et al.* Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 577–86.
- 33 Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 2234–42.
- 34 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.

**2. Segundo estudio: Drug-Related Deaths in a Tertiary Hospital: Characteristics of Spontaneously Reported Cases and Comparison to Cases Detected from a Retrospective Study.**

**Arellano AL**, Alcubilla P, Farré M, Montané E. Drug-Related Deaths in a Tertiary Hospital: Characteristics of Spontaneously Reported Cases and Comparison to Cases Detected from a Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021 Sep 8; 10(18):4053. doi: 10.3390/jcm10184053. PMID: 34575164; PMCID: PMC8466809.

Article

# Drug-Related Deaths in a Tertiary Hospital: Characteristics of Spontaneously Reported Cases and Comparison to Cases Detected from a Retrospective Study

Ana Lucía Arellano <sup>1,2,3</sup>, Pau Alcubilla <sup>3</sup>, Magi Farré <sup>1,2</sup> and Eva Montané <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08001 Bellaterra, Spain; alarellano@clinic.cat (A.L.A.); mfarré.germanstria@gencat.cat (M.F.)

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, Germans Trias i Pujol University Hospital, 08916 Badalona, Spain

<sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacology, Hospital Clinic of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; alcubilla@clinic.cat

\* Correspondence: emontane.germanstria@gencat.cat



Citation: Arellano, A.L.; Alcubilla, P.; Farré, M.; Montané, E. Drug-Related Deaths in a Tertiary Hospital: Characteristics of Spontaneously Reported Cases and Comparison to Cases Detected from a Retrospective Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4053. <https://doi.org/10.3390/jcm10184053>

Academic Editor: Antonio J. Carcea-Sansuán

Received: 5 August 2021  
Accepted: 6 September 2021  
Published: 8 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Drug-related deaths (DRDs) are a common cause of hospital death. Pharmacovigilance, either as spontaneous reporting or active surveillance, plays a key role in the detection and reporting of suspected adverse drug reactions (ADRs). We conducted a retrospective analysis of all DRDs spontaneously reported to a pharmacovigilance program of a tertiary hospital, by health care professionals. We compared these results to those of a previous retrospective study conducted in the same hospital from the hospital's mortality registry. From 1460 spontaneous reported ADRs in a 10-year period, 73 (5%) were DRDs. The median age of DRD was 75 years (range 1 month–94) and 60.3% were men. The most frequent DRDs were hemorrhages (41.1%), followed by infections (17.8%). The most frequently involved drugs were anticoagulants and/or antithrombotic (30%), and antineoplastics (26.3%). When comparing both studies, spontaneous reporting detected more type B reactions ( $p < 0.001$ ) and hospital-acquired DRD ( $p < 0.001$ ); the number of concomitant drugs was higher ( $p = 0.0035$ ); and the kind of ADR were different. The combination of several methods is mandatory to detect, assess, understand, and design strategies to prevent ADRs in a hospital setting, to ensure patient safety.

**Keywords:** drug-related deaths; spontaneous reporting; active surveillance; pharmacovigilance; adverse drug reaction; hospital mortality

## 1. Introduction

The definition of an adverse drug reaction (ADR) has evolved during time, it can be defined as 'any appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product' [1–4]. ADRs have high clinical, social and economic burden as a result of a life-threatening risk, stopping an effective treatment, additional medical interventions, use of health services, and long hospitalizations [5–7]. Moreover, ADRs are also an important cause of mortality. An ADR could occur in 10% of outpatients, can cause 5–10% of hospital admissions, and could occur in 10–20% of hospitalized patients, prolonging hospital stay [6,8,9]. In the hospital setting, ADRs are the most common safety-concerning events. Drug-related deaths (DRDs) are the fifth most common cause of hospital death [10]. In Europe, about 197,000 deaths appear annually due to an ADR, according to extrapolated data from a meta-analysis [11]. In a recent meta-analysis, in European hospitals, DRD occurrence rates were 7.3% among deceased inpatients and 0.13% among hospitalized patients [12].

Although drugs are recognized as a major cause of mortality, data on in-hospital DRD characteristics is limited. Two meta-analyses of DRDs that led to hospitalization and

occurred during admission reported that the most common DRDs were hemorrhages, renal failure, and cytopenia. Anticoagulants, anti-thrombotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), renin-angiotensin system inhibitors, and digoxin were the most involved drugs [13,14]. Another recent meta-analysis reported that the most common ADR related to death were hemorrhages due to antithrombotic drugs and infections in drug-immunosuppressed patients [12].

Pharmacovigilance, the science and activities relating to the detection, assessment, monitoring, and prevention of ADRs, plays a key and major role in ensuring patient safety [5,6,15,16]. Therefore, the detection and reporting of any suspected ADRs in clinical practice is important to monitor and possibly prevent DRD.

Principally, a pharmacovigilance program may include, but is not limited to, ADR “spontaneous reporting” (SR) from health professionals in clinical practice. This is the most traditional and simple ADR reporting method, but it has been proven to be insufficient, mostly due to under-reporting [17,18]. Other pharmacovigilance methods, known as “active surveillance” (AS), use, for example, chart review, clinical records, ward rounds, telephone structured interviews, or computer monitoring. The AS gives more-detailed information and data about an ADR, but the burden is substantial, requiring trained reviewers [17].

In general, the corner stone of pharmacovigilance programs is the spontaneous reporting method. In order to see if a combination of pharmacovigilance methods could add new information on DRD characteristics in hospitalized patients, this study was designed.

The main objectives of this study were to describe the characteristics of DRD from a hospital pharmacovigilance program that included ADR spontaneously reported by health professionals in our center and, additionally, to compare them to those of a retrospective study, considered as an active surveillance method, carried out by clinical pharmacologists from a systematic selection of DRD cases.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Setting and Design

The Germans Trias i Pujol University Hospital in the Barcelonès Nord i Maresme area of Barcelona is a 516-bed tertiary care hospital.

The pharmacovigilance program of the hospital includes the traditional spontaneous reporting method in which ADRs are notified either by nurses, doctors, medical students, pharmacists, or clinical pharmacologists. All the reported ADRs are accurately evaluated by the Pharmacovigilance Committee composed by clinical pharmacologists and specialized nurses. When cases were considered possible, probable, or definite of ADRs, they were included in the pharmacovigilance registry. Moreover, the pharmacovigilance program also includes specific retrospective or prospective studies using an active surveillance method, which are carried out by clinical pharmacologists and specialized nurses as part of the Clinical Pharmacology Department activities. All the registered ADRs are reported to the Spanish Pharmacovigilance System.

We retrospectively analyzed selected spontaneous reported DRD cases from the hospital’s pharmacovigilance program registry. The selection period was from January 2009 to December 2018. DRD cases included were spontaneous ADR reports with a fatal outcome.

### 2.2. Variables

The identified DRDs were characterized by demographic and clinical variables, and suspected drugs. The involved drugs of the DRD were classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [19]. The characteristics of the ADRs, the number of involved drugs, indication, dosage and treatment duration, were extracted. We defined poly medication as when a patient received at least 10 drugs at the moment of the ADR. We classified the period between the drug start date and the reaction start date as the following: ‘acute’ when the drug was started within the week before, ‘subacute’ when it

was started between 1 week and 6 months before, and 'chronic' when it was started more than 6 months before.

If a drug–drug interaction was suspected a review of the literature was conducted to document the interaction. We classified them as either pharmacodynamic or pharmacokinetic. Pharmacodynamic interactions were defined as those in which drugs influence each other's pharmacologic effect, even more it was evaluated if they were synergistic or antagonistic. Pharmacokinetic interactions were defined as those in which a drug may result in the increase or the decrease in plasma drug concentrations [20].

Drugs were classified as being 'under additional monitoring' or 'not' to identify recently marketed drugs or drugs with safety concerns. 'Additional monitoring' is a term denoted by the European Medicines Agency to medicines that are more intensively monitored than others. This is generally because there is less safety information available, for example because the medicine has been recently approved or there is limited data on its long-term use. The 'additional monitoring' aims to enhance reporting of suspected ADRs for medicines in which the clinical evidence base is less well developed to collect information as early as possible to further inform the safety of these medicines when used in everyday medical practice [21]. The involved drugs in our study were denoted as 'under additional monitoring' if they were included in the EMA's list of medicines under additional monitoring according to the year in which the ADR occurred [22].

ADRs were classified as type A or type B reactions. Type A reactions depend on the mechanism of action of the drug, are dose-dependent, predictable and preventable; whereas type B reactions do not depend on the drugs mechanism of action, are not dose-dependent, could be idiosyncratic or hypersensitivity-related, and unpreventable [23] Two evaluators (A.L.A. and E.M.) assessed type of reactions for each DRD case and a consensus was reached when discrepancies between scores were present.

### 2.3. ADR Causality Assessment

To assess the likelihood of whether a suspected ADR is due to a drug the Naranjo algorithm was used [24]. According to the algorithm the ADRs were classified as definite (9–12 points), probable (5–8 points), possible (1–4 points) or doubtful (0 points). Also, the involved drugs in the DRD were classified as either cause of or contributor to death. The term cause of death was used when the drug was directly related to the death and contributor when a cofactor concomitantly precipitated the death.

Two evaluators (A.L.A. and E.M.) assessed both the causality method and contribution of death for each DRD case. Consensus was reached when discrepancies were present.

### 2.4. Preventability of ADR

The Schumock and Thornton criteria were applied to identify preventable DRD [25]. An ADR was considered 'preventable' when answering "yes" to one or more of the following questions: (i) was the drug inappropriate for the patient's condition? (ii) were the dose, frequency and route of administration inappropriate for the patient's age, weight or disease state? (iii) therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test were not performed; (iv) was there a history of allergy or previous reaction to the drug? (v) was a drug interaction involved? (vi) was a toxic serum drug level documented? and (vii) was poor compliance involved in the ADR?

Two evaluators (A.L.A. and E.M.) assessed the preventability for each DRD case and a consensus was reached when discrepancies were present.

### 2.5. Comparison of Two Pharmacovigilance Studies Assessing DRD Cases

As a part of active surveillance method and for purposes of a comparison of different pharmacovigilance methods, we included the results of a previously published retrospective study from our investigation group [26]. In this study, we selected potential DRD cases from the hospital's mortality registry of the year 2015 if the patient's death diagnosis potentially oriented to a death caused by a drug (such as acute renal failure, cardiac ar-

rhythmia, hemorrhage, infections, pancreatitis, or hepatitis). The potential DRD cases were selected for further review. All potential cases were assessed to determine whether the death was 'possibly' or 'probably' related to a drug. Any drug-related case was included in the study and considered as an actual DRD.

We compared the results of the characteristics of spontaneous reporting DRD cases vs. DRD cases of a previous retrospective study. The results and comparisons of the variables of both studies have been described in the corresponding tables.

## 2.6. Statistical Analysis

Descriptive analyses were used to assess the DRD cases. Summary statistics are presented as percentages for categorical variables and as medians (range) for continuous variables.

To compare the characteristics of DRD between cases from spontaneous reporting and from the retrospective study, Pearson chi-square or Fisher exact test was used for categorical variables and Mann–Whitney for numerical continuous variables. All calculations were performed using STATA version 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX, USA: StataCorp LP).

## 3. Results

The characteristics of the DRD spontaneously reported are described in detail.

From a total of 1,460 ADRs registered to the hospital pharmacovigilance program in a 10-year period, 73 (5%) were DRDs, identified by the SR method. The median age was 75 years (range: 1 month–94), of whom 60.3% (44/73) were men. The median number of drugs during the ADR episode per patient was nine (range 2–17), and the median hospital stay was 8 days (range 1–90) (see Table 1).

Table 1. Characteristics of patients with DRD.

Characteristics of Patients with DRD	
Age: years (median, range)	75 (1 month–94)
Sex: male, <i>n</i> (%)	44 (60.3%)
Polymedication, <i>n</i> (%)	29 (39.7%)
Number of concomitant drugs (median, range)	9 (2–17)
Hospital stay: days (median, range)	8 (1–90)
Characteristics of ADR	
Hospital Admission, <i>n</i> (%)	50 (68.5%)
Hospital-acquired DRD, <i>n</i> (%)	23 (31.5%)
Drug–drug Interactions	29 (39.7%)
Drugs under additional monitoring	8 (10.9%)
Number of suspected drugs (median, range)	1 (1–5)
Type of reaction	
Type A reactions, <i>n</i> (%)	52 (71.2%)
Type B reactions, <i>n</i> (%)	21 (28.8%)
Cause or contribution to death	
Drugs were the cause of death, <i>n</i> (%)	42 (57.5%)
Drugs contributed to death, <i>n</i> (%)	31 (42.5%)
Time from the start of the involved drugs <sup>1</sup>	
Subacute (≤1 week)	23 (31.5%)
Acute (>1 week–6 months)	21 (28.7%)
Chronic (>6 months)	28 (38.3%)

<sup>1</sup> Data not available in one patient.

### 3.1. Characteristics of Fatal ADR

ADR was the cause of hospital admission in 50 cases (68.5%, 50/73), and the ADR started during hospitalization in 23 patients (31.5%, 23/73) (see Table 1).

The most frequent DRDs were hemorrhage (30 cases, 41.1%), followed by infections (13 cases, 17.8%). The remaining types of DRD are presented in Table 2.

Table 2. Types of DRD.

Type of DRD	N (%)
Hemorrhagic alterations	30 (41.1%)
Infections	13 (17.8%)
Pulmonary alterations	7 (9.6%)
Allergic reactions	6 (8.2%)
Cardiovascular alterations	5 (6.8%)
Hepatobiliary alterations	4 (5.4%)
Hematological alterations	2 (2.7%)
Renal alterations	1 (1.4%)
Neurological alterations	1 (1.4%)
Endocrinological alterations	1 (1.4%)
Skin alterations	1 (1.4%)
Others	2 (2.7%)
Total	73 (100%)

The most frequent DRD infections were sepsis (46.2%, 6/13) in drug-immunosuppressed patients, and lung infections (30.8%, 4/13). Detailed information for all the DRDs is presented in Table 3.

Table 3. Type of DRD.

Type of DRD	N (%)
Hemorrhagic alterations	30 (41.1%)
Cerebral	23
Pulmonary	3
Gastrointestinal	2
Renal, Peritoneal (1 each)	2
Infections	13 (17.8%)
Sepsis	6
Lung infections	4
Pseudomembranous colitis	2
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1
Pulmonary alterations	7 (9.6%)
Interstitial pneumonitis	4
Pulmonary Fibrosis, Bilateral pulmonary embolism, Pulmonary bronchospasm (1 each)	3
Allergic reactions	6 (8.2%)
Anaphylactic shock	3
Anaphylaxis	2
Acute epiglottitis	1
Cardiovascular alterations	5 (6.8%)
QT interval elongation, Ventricular fibrillation, Dilated cardiomyopathy, Myocarditis, Cardiac arrest (1 each)	5
Hepatobiliary alterations	4 (5.54%)
Cholestasis and pancreatitis, Hepatic venous occlusion syndrome, Acute Hepatitis, Liver failure (1 each)	4
Hematological alterations	2 (2.7%)
Aplastic anemia, Bicytopenia (1 each)	2
Others	6 (8.2%)
Acute renal failure, DRESS syndrome, Encephalopathy with epileptic status, Hypoglycemic coma, Lactic acidosis, Multiple drug intoxication (1 each)	6
Total	73 (100%)



### 3.2. Characteristics of Drug Related to ADR

In 42 (57.3%, 42/73) DRD cases, there was only one drug involved, two suspected drugs in 19 (26.0%, 19/73), three drugs in seven (9.6%, 7/73), and four or more different related drugs in five cases (6.8%, 1/73). In 29 (39.7%, 29/73) DRD cases, a drug–drug interaction was present; all were classified as pharmacodynamic and synergistic interactions, except one, which was a pharmacokinetic interaction between amiodarone and acenocoumarol. The suggested mechanism could be that amiodarone is a potent inhibitor of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4, which are largely responsible for acenocoumarol metabolism, thus amiodarone will increase its plasma concentrations, thereby increasing the patient's INR and augmenting the risk of cerebral hemorrhage [27]. The number of DRD patients with polymedication was 30 (41.0%, 30/73).

In total, there were 123 involved drugs for the 73 DRD cases. Thirty-seven drugs (30.0%, 37/123) were classified in ATC category B, 33 (26.3%, 33/123) in category L, 12 (9.8%, 12/123) in category J, and 11 (8.9%, 11/123) in category H. The remaining involved drugs by category are detailed in Table 4.

Table 4. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of involved drugs.

ATC Category	Therapeutic Area	N (%)
B	Blood and blood-forming organs	37 (30.0%)
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	33 (26.3%)
J	Anti-infectives for systemic use	12 (9.8%)
H	Systemic hormonal preparations, excluding sex-hormones and insulins	11 (8.9%)
A	Alimentary tract and metabolism	9 (7.3%)
N	Nervous system	9 (7.3%)
C	Cardiovascular system	5 (4.1%)
M	Musculoskeletal system	3 (2.4%)
G	Genito-urinary system and sex hormones	1 (0.8%)
P	Antiparasitic products, insecticides and repellents	1 (0.8%)
R	Respiratory system	1 (0.8%)
V	Various	1 (0.8%)
	Total	123

The most involved drugs in the B category were acenocoumarol (16/37) and acetylsalicylic acid (12/37). From the category L, mycophenolic acid (4/33) and tacrolimus (3/33) were more frequently involved. Amoxicillin/clavulanic acid (3/12) and ceftriaxone (2/12) were the most frequent involved drugs in the anti-infective category. Prednisone (7/11) was the most frequent drug involved in the H category. The drugs involved in DRD are detailed in Table 5. The association between the type of DRD and drug involved is detailed in Table 6.

Table 5. Drugs involved in DRD.

Involved Drug	ATC Category	n (%)
Acenocoumarol	B	16 (13.0%)
Acetylsalicylic acid	B	12 (9.8%)
Prednisone	H	7 (5.7%)
Mycophenolate mofetil	L	4 (3.3%)
Amoxicillin/clavulanic acid	J	3 (2.4%)
Clopidogrel	B	3 (2.4%)
Enoxaparin	B	3 (2.4%)
Tacrolimus	L	3 (2.4%)
Amiodarone	C	2 (1.6%)
Ceftriaxone	J	2 (1.6%)
Citarabine	L	2 (1.6%)
Dexamethasone	H	2 (1.6%)
Docetaxel	L	2 (1.6%)
Metformin	A	2 (1.6%)
Metamizole	N	2 (1.6%)
Olanzapine	N	2 (1.6%)
Omeprazole	A	2 (1.6%)

Table 5. Cont.

Involved Drug	ATC Category	n (%)
Acetaminophen, Amikacin, Allopurinol, Alprazolam, Apixaban, Atezolizumab, Azatioprine, Beclomethasone, Bupivacaine, Bleomycin, Canagliflozin, Cefuroxime, Ceftazidime, Cefepime, Cetuximab, Cotrimoxazol, Ciclosporine, Contrast media, Dacarbazine, Dexametoprolfen, Doxorubicin, Durvalumab, Edoxaban, Epinephrine, Etanercept, Etoposid, Gefitinib, Glibenclamide, Glicazide, Hydrochlorothiazid, Hydroxychloroquine, Hydroxyurea, Ibuprofen, Idarubicin, Infliximab, Leflunomide, Losartan, Mesna, Metilprednisolone, Metotrexate, Moxifloxacin, Obinutuzumab, Ondasentron, Osimertinib, Pemetrexed, Rivaroxaban, Sertraline, Sitagliptine, Temzolomide, Tremelimumab, Vancomycin, Vinblastine, Zolpidem		1 each; 54 (0.8% each)
Total		123 (100%)

Table 6. Association between type of DRD and drug involved.

Type of DRD (n)	Drugs Involved (ATC)
<b>Hemorrhagic alterations (30)</b>	
Cerebral (23)	Acetylsalicylic acid (B), Acenocoumarol (B), Amiodarone (C), Apixaban (B), Clopidogrel (B), Enoxaparin (B), Rivaroxaban (B)
Pulmonary (3)	Acetylsalicylic acid (B), Clopidogrel (B), Enoxaparin (B), Ibuprofen (M)
Gastrointestinal (2)	Acenocoumarol (B), Dexametoprolfen (M), Enoxaparin (B)
Renal, Peritoneal (1 each)	Acenocoumarol (B), Acetylsalicylic acid (B)
<b>Infections (13)</b>	
Sepsis (6)	Azatioprine (L), Cetuximab (L), Ciclosporin (L), Cytarabine (L), Dexamethasone (H), Docetaxel (L), Etanercept (L), Idarubicin (L), Infliximab (L), Methylprednisolone (H), Mycophenolate acid (L), Prednisone (H)
Lung infections (4)	Leflunomide (L), Methotrexate (L), Mycophenolate acid (L), Prednisone (H), Tacrolimus (L)
Pseudomembranous colitis (2)	Amikacin (J), Amoxicillin/clavulanic acid (J), Cefuroxime (J), Ceftazidime (J), Omeprazole (A)
Progressive multifocal leukoencephalopathy (1)	Obinutuzumab (L)
<b>Pulmonary alterations (7)</b>	
Pulmonary Fibrosis (1)	Docetaxel (L)
Interstitial pneumonitis (4)	Amiodarone (C), Bleomycin (L), Dacarbazine (L), Doxorubicin (L), Gefitinib (L), Osimertinib (L), Prednisone (H), Vinblastine (L)
Bilateral pulmonary embolism (1)	Oral contraceptives (G)
Pulmonary bronchospasm (1)	Mesna (R)
<b>Allergic reactions (6)</b>	
Anaphylactic shock (3)	Ceftriaxone (J), Metamizol (N), Moxifloxacin (J), Vancomycin (J)
Anaphylaxis (2)	Amoxicillin/clavulanic acid (J), Metamizole (N)
Acute epiglottitis (1)	Amoxicillin/clavulanic acid (J)

Table 6. Cont.

Type of DRD (n)	Drugs Involved (ATC)
<b>Cardiovascular alterations (5)</b>	
QT interval elongation (1)	Olanzapine (N), Sertraline (N)
Ventricular fibrillation (1)	Bupivacain (N), Epinephrine (C)
Dilated cardiomyopathy (1)	Hydroxychloroquine (P)
Myocarditis (1)	Durvalumab (L), Tremelimumab (L)
Cardiac arrest (1)	Ondasentron (A)
<b>Hepatobiliary alterations (4)</b>	
Cholestasis and pancreatitis (1)	Ceftriaxone (J)
Hepatic venous occlusion syndrome (1)	Citarabine (L), Etoposid (L), Hydroxyurea (L)
Acute Hepatitis (1)	Atezolizumab (L)
Liver failure (1)	Canagliflozin (A), Edoxaban (B), Gliclazide (A), Sitagliptine (A)
<b>Hematological alterations (2)</b>	
Aplastic anemia (1)	Cotrimoxazole (J), Temozolomide (L)
Bycitopenia (1)	Pemetrexed (L)
<b>Others (6)</b>	
Acute renal failure, DRESS syndrome, Encephalopathy with epileptic status, Hypoglycemic coma, Lactic acidosis, Multiple drug intoxication (1 each)	Acetaminophen (N), Allopurinol (M), Alprazolam (N), Cefepime (J), Contrast media (V), Glibenclamide (A), Hydrochlorothiazide (C), Losartan (C), Metformine (A), Olanzapine (N), Zolpidem (N)

The involved drugs were started within the week before the ADR, referred to as subacute, in 23 patients (31.5%, 23/73). Subacute treatment was identified in 21 patients (28.8%, 21/73) and chronic in 28 (38.4%, 28/73). In one DRD case, the beginning of the drug was unknown (1.4%, 1/73) (see Table 1).

Drugs were the cause of death in 42 DRD cases (57.5%, 42/73) and contributed to death in 31 patients (42.4%, 31/73). The main contributive causes for the DRD with cerebral hemorrhages were due to blunt head trauma (16.4%, 12/73) or secondary to a hypertensive episode (12.3%, 9/73) (see Table 1).

The involved drugs were under additional monitoring in 8.90% of the DRD cases (8/73). These drugs were atezolizumab, canagliflozin, durvalumab, temozolomide, gefitinib, obinutuzumab, osimertinib, and rivaroxaban.

Further, 28.7% (21/73) of the DRDs were classified as being type B, and 7.2% (52/73) were type A reactions (see Table 1).

### 3.3. ADR Causality Assessment

The median Naranjo score of DRD cases was 4 (range 3–7). ADRs were classified into the following two categories: possible (score range 1–4; 41/73 ADR, 56.2%) and probable (score range 5–8; 32/73 ADR, 43.8%) (see Table 7).

Table 7. DRD causality assessment and preventability.

Naranjo Algorithm	N (%)
Probable	32 (43.8%)
Possible	41 (56.2%)
Schumock and Thornton criteria	
Potentially preventable	36 (49.3%)
Potentially not preventable	37 (50.7%)

### 3.4. Preventability of ADR

According to the Schumock and Thornton criteria, DRDs were potentially preventable in 36 cases (49.3%, 36/73) (see Table 7). The most frequent criteria were the presence of a drug–drug interaction in the DRD (29 cases, 82.8%) (see Table 8).

Table 8. Frequency of DRD cases meeting the Schumock and Thornton criteria.

Schumock and Thornton Criteria	Number of DRD Cases Meeting the Criteria
(1) the drug was not appropriate for the patient's condition	4
(2) the dose, frequency, and route of administration were inappropriate for the patient's age, weight or disease state	1
(3) therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test was not performed	0
(4) the patient had a history of allergy or previous reaction to the administered drug	1
(5) a documented drug interaction was involved in the ADR	29
(6) a serum concentration above the therapeutic range was documented	1
(7) noncompliance was involved in the ADR	0

The drug–drug interactions detected by the criteria as potentially preventable were mostly pharmacodynamic with a synergistic effect. Thirty-one percent (9/29) were hemorrhages, and the involved drugs were a combination of anticoagulants and antithrombotics, or double antiplatelet therapy. Further, 41.4% (12/29) were infections, mostly in immunocompromised patients receiving combination chemotherapy for cancer with corticoids.

The second most selected criteria was 'the drug was not appropriate for the patient's condition' in four DRD cases (see Table 8); in two cases there was no clinical indication in the patient's chart to receive the drug (both cases acetylsalicylic acid). The other cases were ceftriaxone in a patient with an active episode of severe cholestasis that, after receiving the drug, worsened, and metformin in a hospitalized diabetic and renal impaired patient, which was not withdrawn from the prescription, even though the patient had renal failure that associated with a metabolic acidosis. Also, in the criteria, 'the dose, frequency, and route of administration were inappropriate for the patient's age, weight or disease state', in one case the dose of cefepime was not adjusted to renal function in a renal-impaired patient that induced encephalopathy.

### 3.5. Comparison of DRD from Spontaneous Reporting vs. Retrospective Study on Diagnosis at Death

When both studies were compared, there were several differences. The spontaneous reporting study reported more type B reactions (28.8% vs. 0%;  $p < 0.0001$ ), more hospital-acquired DRD (31.5% vs. 8.2%;  $p < 0.001$ ), higher number of concomitant drugs (9 vs. 7;  $p < 0.0035$ ), and more drugs started within the week before the ADR (31.5% vs. 11%;  $p = 0.002$ ) than the retrospective study (see Table 9).

Table 9. Comparison of patients and DRD characteristics.

	Spontaneous Reporting	Retrospective Study	p Value
Characteristics of patients with DRD			
Age: years (median, range)	75 (1 month–94)	72 (19–94)	0.535
Sex: male, n (%)	44 (60.3%)	53 (72.6%)	0.115
Polymedication, n (%)	29 (39.7%)	32 (43.8%)	0.615
Number of concomitant drugs (median, range)	9 (2–17)	7 (2–14)	0.003
Hospital stay: days (median, range)	8 (1–90)	5 (0–57)	0.131
Characteristics of ADR			
Hospital Admission, n (%)	50 (68.5%)	67 (91.8%)	<0.001
Hospital-acquired DRD, n (%)	23 (31.5%)	6 (8.2%)	
Drug–drug Interactions	29 (39.7%)	32 (43.8%)	0.615
Drugs under additional monitoring	8 (10.9%)	5 (6.8%)	0.383
Number of suspected drugs (median, range)	1 (1–5)	1 (1–4)	0.882
Type of reaction			
Type A reactions, n (%)	52 (71.2%)	73 (100%)	<0.0001
Type B reactions, n (%)	21 (28.8%)	0	
Cause or contribution to death			
Drugs were the cause of death, n (%)	42 (57.5%)	38 (52.1%)	0.506
Drugs contributed to death, n (%)	31 (42.5%)	35 (47.9%)	
Time from the start of the involved drugs <sup>1</sup>			
Subacute (≤1 week)	23 (31.5%)	8 (11%)	0.002
Acute (>1 week–6 months)	21 (28.7%)	27 (38%)	0.290
Chronic (>6 months)	28 (38.3%)	36 (51%)	0.182

<sup>1</sup> Data not available in one patient in the spontaneous reporting and in two in the retrospective study.

When the types of DRD were compared, hemorrhagic and infection reactions were the most frequent in both the studies. However, the spontaneous reporting study identified hepatobiliary, pulmonary, and allergic reactions, while the retrospective study did not ( $p = 0.043$ ,  $p = 0.029$ ,  $p = 0.012$ , respectively). On the other hand, the retrospective study did identify more infection reactions than spontaneous reporting ( $p = 0.001$ ) (see Table 10).

Table 10. Comparison of type of DRD.

Type of DRD	Spontaneous Reporting	Retrospective Study	p Value
Hemorrhagic alterations	30 (41.1%)	34 (46.5%)	0.505
Infections	13 (17.8%)	32 (43.8%)	0.001
Pulmonary alterations	7 (9.6%)	1 (1.4%)	0.029
Allergic reactions	6 (8.2%)	0	0.012
Cardiovascular alterations	5 (6.8%)	2 (2.7%)	0.245
Hepatobiliary alterations	4 (5.4%)	0	0.043
Hematological alterations	2 (2.7%)	0	0.154
Renal alterations	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Neurological alterations	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Endocrinological alterations	1 (1.4%)	0	1.007
Skin alterations	1 (1.4%)	0	1.007
Others	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0
Total	73 (100%)	73 (100%)	

When the suspected drugs were compared, the spontaneous reporting study identified drugs involved in the DRD cases in the J category (anti-infectives), and in the A category (mainly antidiabetics and proton pump inhibitors) were those that the retrospective study did not identify ( $p = 0.0030$  and  $p = 0.0006$ , respectively) (see Table 11).

Table 11. Comparison of the ATC classification system of involved drugs.

ATC Category	Therapeutic Area	Spontaneous Reporting	Retrospective Study	p Value
B	Blood and blood-forming organs	37 (30.0%)	38 (32.8%)	0.6558
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	33 (26.3%)	46 (39.6%)	0.0351
J	Anti-infectives for systemic use	12 (9.8%)	0	0.0006
H	Systemic hormonal preparations, excluding sex-hormones and insulins	11 (8.9%)	21 (18.1%)	0.0377
A	Alimentary tract and metabolism	9 (7.3%)	0	0.0030
N	Nervous system	9 (7.3%)	5 (4.3%)	0.3225
C	Cardiovascular system	5 (4.1%)	5 (4.3%)	
M	Musculoskeletal system	3 (2.4%)	1 (0.9%)	0.3422
G	Genito-urinary system and sex hormones	1 (0.8%)	0	0.9668
P	Antiparasitic products, insecticides and repellents	1 (0.8%)	0	0.9668
R	Respiratory system	1 (0.8%)	0	0.9668
V	Various	1 (0.8%)	0	0.9668
	Total	123	116	

When comparing the causality assessment and preventability criteria of the DRD, no significant differences were found (see Table 12).

Table 12. Comparison of causality assessment and preventability.

	Spontaneous Reporting	Retrospective Study	p Value
	Naranjo Algorithm		
Probable	32	27	0.339
Possible	41	46	
	Schumock and Thornton criteria		
Potentially preventable	36	34	0.740
Potentially not preventable	37	39	

#### 4. Discussion

As DRDs are an important cause of mortality [11,28,29], the present study was performed to describe the clinical and drug characteristics of DRD spontaneously reported from a hospital pharmacovigilance program. As is known in spontaneous reporting methods, under-reporting is a common problem [30]. Additional pharmacovigilance methods, such as active surveillance studies, may increase the rate of ADR detection [17]. The results of our study show an increase in number. Overall, the one-year retrospective study detected additional DRDs to the spontaneous reporting. Although the number of DRDs in both methods was the same, the study time was different (one year vs. 10 years).

The spontaneous reporting study notified more hospital-acquired DRD, probably because of the nature of an in-hospital pharmacovigilance program, and because the health professional that notified the ADR is directly involved in the wellbeing of the patient. When comparing the time from the start of the involved drugs, the spontaneous reporting study identified more drugs that were started within the week before the ADR that could correlate with patients having the DRD during hospital admission.

It is interesting to point out that from both pharmacovigilance studies, the most common DRDs were hemorrhages and infections, which supports the findings in a recent

retrospective analysis of Vigibase, the largest pharmacovigilance database in the world, from the World Health Organization, [31] and a meta-analysis of observational studies in European hospitals [12]. Therefore, the most common involved drugs were anticoagulants and/or anti-thrombotics, and antineoplastic agents [12,31]. Preventive measures should be implemented to promote and improve closer follow-up of anticoagulant use.

The spontaneous reporting study also detected that anti-infectives for systemic use were frequently involved drugs in DRD, similar to the results obtained from a retrospective study from the Italian pharmacovigilance database, where systemic anti-infective drugs, and antineoplastic and immunomodulating agents were the most involved drugs of ADR with fatal outcome [32]. In both methods, drug–drug interactions were linked to almost half of DRD cases, very similar to a meta-analysis [12] and a prospective study [28]. Most of the interactions detected were pharmacodynamic and synergistic interactions.

In general, from pharmacovigilance systems, it is urged that health professionals notify rare, unknown and/or serious ADRs to spontaneous reporting programs [30]. This may explain why the spontaneous reporting study identified rare and bizarre type B reactions and the retrospective study did not. Moreover, type A ADRs are probably more detectable to the trained eye of a clinical pharmacologist and specialized nurses.

In both pharmacovigilance studies, only 6–10% of the drugs were classified as being on additional safety monitoring, and the results of this study indicate that older drugs continue to be most commonly implicated in DRD, similar to another study [28].

The results of both studies indicate that DRDs are more commonly observed in male patients over 65 years old, which supports the findings of the retrospective analysis of Vigibase [31].

We used the Naranjo algorithm for causality assessment; although it is one of the most frequently used worldwide, limitations are present not just when assessing dead patients, but in general, such as drug rechallenge, because it often does not occur in the “real world” of clinical practice. This might not occur in serious ADRs, since rechallenge might be considered unethical and may pose a considerable risk to the patient [33].

Almost half of the DRDs were preventable, in both strategies, similar to previous studies [17]. The most frequent Schumock and Thornton criterion met was that the ADR involved a documented drug–drug interaction. As stated before, most of the interactions detected were pharmacodynamic and synergistic interactions from known interactions, and are therefore likely to be preventable. However, in diseases such as cancer, combined therapies are necessary to produce effectiveness of drugs, due to the synergic interaction [34]. In these cases, deaths were probably unavoidable. However, there were a few cases that, in theory, could have been prevented. For example, a follow-up by health professionals of the drugs taken by patients, to see if they still need it or if it is really indicated, could reduce the risk of DRD. An effective measure could be in-hospital computer-based prescription to alert prescribers of contraindicated drugs if the patient has renal failure, or block a prescription if the recommended duration has expired.

#### *Strengths and Limitations*

The main limitation of the present study is the design, being a single-center and retrospective analysis. The differences between reporting ADR strategies implemented in different hospitals and countries, and the variations in characteristics of patients and individual susceptibilities for reporting is why the results from the present study reflect DRD for a tertiary hospital and not in the general population. The design of a prospective study, tailored to collect specific data, may be more complete than a retrospective study, but one disadvantage is the long follow-up period required for events or diseases to occur. Instead, retrospective cohort studies are better indicated, given the timeliness and inexpensive nature of the study design [35]. Considering that the event in this study was death, it will greatly complicate a prospective follow-up.

Another limitation resides on the ADR itself, notified by health professionals, which may reflect certain characteristics from a specific hospital pharmacovigilance program

influenced by the specialist or interests of health professionals that form part of it. Therefore, it is difficult to extrapolate the results and compare them with other pharmacovigilance programs, but the results are similar in other studies [12].

One of the strengths of this study was that two evaluators assessed some of the study variables, such as the type of the ADR, the causality assessment, and preventability of DRD cases, and a consensus was reached when discrepancies between the scores were present. Moreover, most available studies about SR are from national pharmacovigilance centers, which usually lack specific data related to ADR. To our knowledge, this study is the first European study assessing and describing DRD from a hospital pharmacovigilance program, and comparing two different methods of pharmacovigilance to assess DRD.

## 5. Conclusions

When assessing the characteristics of DRD cases identified by spontaneous reporting in our hospital, we conclude that the results of this study indicate that about 10% of the drugs in DRD had limited safety data (were under additional monitoring), a third of the DRD included a drug–drug interaction (synergistic) from known interactions, and almost half of the DRDs were potentially preventable according the Schumock and Thornton criteria. Preventable DRD should be accurately assessed in further studies, and preventive measures should be implemented in clinical practice.

By comparing different pharmacovigilance studies, the results of this study suggest that the different methods can be complementary to increase the level of information, and thus be able to increase the safety of drugs for in-hospital patients. It is important to note that to achieve this objective, hospital pharmacovigilance programs should have appropriate resources to carry out this function. We conclude and reinforce that the combination of pharmacovigilance methods is mandatory to detect, assess, understand, and design strategies to prevent ADR in a hospital setting, to ensure patient safety.

**Author Contributions:** Conceptualization, E.M. and A.L.A.; study design, A.L.A. and E.M.; data acquisition A.L.A. and E.M.; Formal analysis, P.A.; data interpretation, A.L.A., E.M., P.A. and M.F.; original draft preparation, A.L.A.; writing—reviewing and editing, E.M., P.A. and M.F. All the authors contributed to the final draft and approved its content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Germans Trias i Pujol (Protocol: RegiRAM V1 02/01/2019; date of approval:13/02/2019).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to the type of study, being a retrospective analysis, which did not require to carry out any extraordinary interventions different from usual practice and no patient interviews were required. Personal data were codified in order to guarantee confidentiality.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Edwards, I.R.; Aronson, J.K. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet* **2000**, *356*, 1255–1259. [\[CrossRef\]](#)
2. DIRECTIVE 2010/84/EU of The European Parliament and of the Council of 15 December 2010 Amending, as Regards Pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. 2010, pp. 74–99. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF> (accessed on 3 August 2021).
3. World Health Organization. Technical Report Series (1972, No 498). In *International Drug Monitoring. The Role of the National Centres*; Report of a WHO Meeting; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1973; pp. 476–480. Available online: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40968/WHO\\_TRS\\_498.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40968/WHO_TRS_498.pdf) (accessed on 2 August 2021).



4. Coleman, J.J.; Pontefract, S.K. Adverse drug reactions. *Clin. Med.* **2016**, *16*, 481–485. [CrossRef]
5. Inácio, P.; Cavaco, A.; Airaksinen, M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 227–246. [CrossRef]
6. Sultana, J.; Cutroneo, P.; Trifirò, G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2013**, *4* (Suppl. 1), 73–77. [CrossRef] [PubMed]
7. Laatikainen, O.; Miettinen, J.; Sneek, S.; Lehtiniemi, H.; Tenhunen, O.; Turpeinen, M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 1539–1549. [CrossRef]
8. Taché, S.V.; Sönnichsen, A.; Ashcroft, D.M. La prevalencia de eventos adversos de fármacos en el cuidado ambulatorio: Un repaso sistemático. *Ann. Pharmacother.* **2011**, *45*, 977–989. [CrossRef] [PubMed]
9. Pirmohamed, M.; Breckenridge, A.M.; Kitteringham, N.R.; Park, B.K. Fortnightly review: Adverse drug reactions. *BMJ* **1998**, *316*, 1295–1298. [CrossRef]
10. European Commission. Strengthening Pharmacovigilance to Reduce Adverse Effects of Medicines. *Memo/08/782*. 2008, pp. 2–5. Available online: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO\\_08\\_782](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO_08_782) (accessed on 2 August 2021).
11. Lazarou, J.; Pomeroy, B.H.; Corey, P.N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA* **1998**, *279*, 1200–1205. [CrossRef] [PubMed]
12. Montané, E.; Castells, X. Epidemiology of drug-related deaths in European hospitals: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**. [CrossRef]
13. Patel, T.K.; Patel, P.B. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 819–832. [CrossRef] [PubMed]
14. Patel, P.B.; Patel, T.K. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *75*, 1293–1307. [CrossRef]
15. WHO. *WHO: Safety Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance, an Essential Tool*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006. Available online: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf) (accessed on 2 August 2021).
16. Liu, F.; Jagannatha, A.; Yu, H. Towards Drug Safety Surveillance and Pharmacovigilance: Current Progress in Detecting Medication and Adverse Drug Events from Electronic Health Records. *Drug Saf.* **2019**, *42*, 95–97. [CrossRef] [PubMed]
17. Yun, I.S.; Koo, M.J.; Park, E.H.; Kim, S.-E.; Lee, J.-H.; Park, J.-W.; Hong, C.-S. A Comparison of Active Surveillance Programs Including a Spontaneous Reporting Model for Pharmacovigilance of Adverse Drug Events in a Hospital. *Korean J. Intern. Med.* **2012**, *27*, 443–450. [CrossRef]
18. Hazell, L.; Shakir, S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A systematic review. *Drug Saf.* **2006**, *29*, 385–396. [CrossRef]
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. Available online: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (accessed on 2 August 2021).
20. Cascorbi, I. Drug Interactions. *Dtsch Arzteblatt Online*. 2012. Available online: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2012.0546> (accessed on 2 August 2021).
21. European Medicines Agency (EMA). Medicines under Additional Monitoring. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> (accessed on 2 August 2021).
22. European Medicines Agency (EMA). List of Medicines under Additional Monitoring. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> (accessed on 29 August 2021).
23. Rawlins, M.; Thompson, J. *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 4th ed.; Davies, D.M., Ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1991; pp. 18–45. Available online: <https://academic.oup.com/jpp/article/44/3/282/6164228> (accessed on 2 August 2021).
24. Naranjo, A.C.; Busto, U.; Sellers, E.M.; Sandor, P.; Ruiz, I.; Roberts, E.A.; Janecek, E.; Domecq, C.; Greenblatt, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1981**, *30*, 239–245. [CrossRef]
25. Schumock, G.T.; Thornton, J.P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp. Pharm.* **1992**, *27*, 538.
26. Montané, E.; Arellano, A.L.; Sanz, Y.; Roca, J.; Farré, M. Drug-related deaths in hospital inpatients: A retrospective cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *84*, 542–552. [CrossRef]
27. O'Reilly, R.A.; Trager, W.F.; Rettle, A.E.; Goulart, D.A. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1987**, *42*, 290–294. [CrossRef]
28. Pirmohamed, M.; James, S.; Meakin, S.; Green, C.; Scott, A.K.; Walley, T.J.; Farrar, K.; Park, B.K.; Breckenridge, A.M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* **2004**, *329*, 15–19. [CrossRef] [PubMed]
29. Pouyanne, P.; Haramburu, F.; Imbs, J.L.; Bégaud, B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: Cross sectional incidence study. *BMJ* **2000**, *320*, 1036. [CrossRef] [PubMed]
30. Vallano, A.; Cereza, G.; Pedró, C.; Agustí, A.; Danés, I.; Aguilera, C.; Arnaud, J.M. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *60*, 653–658. [CrossRef]
31. Montastruc, J.; Lafaurie, M.; de Cancaude, C.; Durrieu, G.; Sommet, A.; Montastruc, F.; Bagheri, H. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**. [CrossRef]
32. Leone, P.R.; Sottosanti, L.; Iorio, M.L.; Santuccio, C.; Conforti, A.; Sabatini, V.; Moretti, U.; Venegoni, M. Drug-Related Deaths. *Drug Saf.* **2008**, *31*, 703–713. [CrossRef] [PubMed]

33. Doherty, M.J. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respir. Med. CME* **2009**, *2*, 63–67. [[CrossRef](#)]
34. Van Leeuwen, R.W.E.; Brundel, D.; Neef, C.; Van Gelder, T.; Mathijssen, R.H.J.; Burger, D.M.; Jansman, E.G.A. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br. J. Cancer* **2013**, *108*, 1071–1078. [[CrossRef](#)]
35. Song, J.W.; Chung, K.C. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast. Reconstr. Surg.* **2010**, *126*, 2234–2242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## Resumen Global de la Metodología

Para el **primer estudio**, se seleccionaron los casos potenciales de RAM con desenlace mortal del registro de mortalidad del hospital anual durante el año 2015 (de enero a diciembre). Los casos potenciales se seleccionaron del registro si el diagnóstico de mortalidad potencialmente orientaba a un diagnóstico de muerte causado por un fármaco. Por ejemplo, insuficiencia renal aguda, bloqueo cardíaco, hemorragia, infecciones, pancreatitis o hepatitis. Para ver el listado completo, ver Tabla 7.

**Tabla 7.** Listado de diagnósticos sospechosos de RAM

Angioedema	Insuficiencia renal aguda
Acidosis Metabólica	Lupus eritematoso
Anemia aplásica, Anemia hemolítica	Leucopenia, neutropenia, agranulocitosis
Bloqueo cardíaco	Meningitis aséptica
Eritema nodoso	Miopatía, rabdomiólisis
Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis tóxica epidérmica	Pancreatitis
Encefalopatía	Parkinsonismo
Fibrosis Pulmonar, Neumonitis	Síndrome Neuroléptico maligno
Hematoma y hemorragia	Síndrome Guillain-Barré
Hemorragia digestiva	Síndrome Cushing
Hepatitis	Síncope
Hiponatremia, Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	Shock anafiláctico
Hipo-hiperpotasemia	Trombopenia
Infecciones, Shock Séptico	<i>Torsade de pointes</i>

Los casos potenciales de RAM con desenlace mortal se seleccionaron para una revisión más detallada y se evaluaron para determinar si la relación entre el fármaco y la muerte se podrían considerar como probables o posibles relacionadas de acuerdo con los criterios de causalidad de Naranjo y los criterios de la OMS.

Para el **segundo estudio**, se seleccionaron los casos con sospecha de RAM con desenlace mortal del programa de farmacovigilancia del hospital que fueron registrados en la base de datos (RutiRAM) durante enero 2009 y diciembre 2018, un periodo de 10 años.

Tras la selección de los casos en ambos estudios, las variables de las RAM con desenlace mortal identificadas fueron variables demográficas, clínicas y de los fármacos sospechosos. El fármaco involucrado se clasificó utilizando el sistema de clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) y se verificó si era o no un fármaco en seguimiento adicional (usualmente fármacos que han sido aprobados recientemente o hay datos limitados sobre su uso a largo plazo) [60,61]. Se recogieron variables sobre polimedicación (al menos 10 fármacos en el momento de la RAM), periodo de latencia entre el inicio del fármaco y el inicio de la RAM (agudo < 1 semana, subagudo entre 1 semana y 6 meses, y crónico < 6 meses) y posibles interacciones farmacológicas.

Una vez identificadas las RAM se clasificaron como reacciones tipo A o tipo B, y se evaluó su causalidad y preventibilidad. En ambos estudios, dos revisores evaluaron tanto el método de causalidad como la preventibilidad y la contribución de la muerte para cada caso de RAM con desenlace mortal. Cuando hubo discrepancias se llegó a un consenso.

Finalmente, dentro del **segundo estudio**, se compararon las características de las RAM con desenlace mortal de ambos estudios.

## Resumen Global de los Resultados

Los resultados más relevantes de los dos artículos científicos publicados en las revistas BCJP and JCM que componen esta tesis doctoral se resumen a continuación.

En el **primer estudio**, que se utilizó una farmacovigilancia activa, se logró identificar que la tasa de ocurrencia de RAM con desenlace mortal de todos los ingresos hospitalarios en un año fue de 0,34% (73 de 21.483) y la tasa de casos de muertes de pacientes hospitalizados fue del 7,05% (73 de 1.036). También determinó que los factores de riesgo de una RAM con desenlace mortal son el género, la edad y el número de fármacos. Los pacientes con RAM con desenlace mortal eran más a menudo hombres, más jóvenes y habían recibido más medicamentos que los que murieron por otras causas.

La farmacovigilancia activa identificó que el 91,8% de los casos (67/73) causaron un ingreso hospitalario y sólo un 8,2 % de las RAM iniciaron durante la hospitalización. Las RAM con desenlace mortal más frecuentes fueron las hemorragias (34 casos, 46,6%), seguidas de infecciones en pacientes con fármacos inmunosupresores (32, 43,8%). Por lo que los fármacos más comúnmente involucrados fueron los anticoagulantes/antitrombóticos (32,8%, 38/116) y los antineoplásicos/inmunomoduladores (39,6%, 46/73). Más de un tercio de las RAM presentaban una interacción farmacológica (43,8%, 32/73) y sólo un 6,8% eran fármacos con seguimiento adicional (5/73). El 89% de las RAM se presentaron más de una semana después de iniciar el fármaco, específicamente entre una semana y 6 meses (periodo agudo) un 38% y más de 6 meses (periodo crónico) un 51%. Sólo un 11% se presentaron en menos de una semana (periodo subagudo, 8/73). En cuanto al tipo de reacción, este método sólo identificó reacciones tipo A. Al utilizar el algoritmo de Naranjo se clasificaron las RAM con desenlace mortal en posibles (rango 2 a 4; 46/73, 63%) o probables (rango 5 a 8; 27/73, 37%). Un 46,6 % de las RAM con desenlace mortal eran potencialmente prevenibles (34/73) relacionado a que el criterio más

seleccionado de los criterios de Schumock y Thornton fue que la RAM involucraba una interacción farmacológica. La Tabla 8 contiene el resumen global de los resultados y la Tabla 9 el resumen de tipo de RAM y tipo de fármaco involucrado más frecuentes.

**Tabla 8.** Resumen global de los resultados del primer estudio

	<b>Primer estudio</b>
<b>Características de los pacientes con RAM con desenlace mortal</b>	
Edad: años (mediana, rango)	72 (19-94)
Género: hombre, n (%)	53 (72.6%)
Polimedicación, n (%)	32(43.8%)
Numero de fármacos concomitantes (mediana, rango)	7 (2-14)
Estancia hospitalaria: días (mediana, rango)	5 (0-57)
<b>Características de las RAM</b>	
Ingreso hospitalario, n (%)	67 (91.8%)
RAM mortal durante el ingreso, n (%)	6 (8.2%)
Interacciones farmacológicas	32 (43.8%)
Fármacos en seguimiento adicional	5 (6.8%)
Numero de fármacos sospechosos (mediana, rango)	1 (1-4)
<b>Tipo de reacción</b>	
Tipo A, n (%)	73 (100%)
Tipo B, n (%)	0
<b>Causa o contribución de muerte</b>	
Fármaco fue la causa de muerte, n (%)	38 (52.1%)
Fármaco contribuye a la muerte, n (%)	35 (74.9%)
<b>Tiempo desde el inicio del fármaco involucrado</b>	
Subagudo ( $\leq$ 1 semana)	8 (11%)
Agudo ( $>$ 1 semana–6 meses)	27 (38%)
Crónico ( $>$ 6 meses)	36 (51%)

**Tabla 9.** Resumen Tipo de RAM con desenlace mortal y fármaco involucrado en la RAM

	<b>Primer estudio</b>
<b>Tipos de RAM con desenlace mortal (más frecuentes)</b>	
Alteraciones Hemorrágicas	34 (46.5%)
Infecciones	32 (43.8%)
Alteraciones Cardiovasculares	2 (2.7%)
Alteraciones renales	1(1.4%)
<b>Tipo de Fármaco involucrado en la RAM y ATC (más frecuentes)</b>	
Fármacos anticoagulantes y antiagregantes; B	38 (32.8%)
Antineoplásicos y fármacos inmunomoduladores; L	46 (39.6%)
Corticoesteroides; H	21 (18.1%)
Sistema Nervioso; N	5 (4.3%)
Sistema Cardiovascular; C	5 (4.3%)

El **segundo estudio** realizado que evalúa las notificaciones espontaneas recibidas en un periodo de 10 años identificó que las RAM con desenlace mortal más frecuentes fueron las hemorragias (30 casos, 41,1%) y las infecciones (13, 17,8%), seguidas de alteraciones pulmonares, alérgicas y hepatobiliares. Por lo que los fármacos más comúnmente involucrados fueron los anticoagulantes/antitrombóticos (30,0%, 37/123) y los antineoplásicos/inmunomoduladores (26,3%, 33/123), seguidos de los antiinfecciosos (9,8%; 12/123), corticoesteroides (8,9%, 11/123) y fármacos del tracto alimentario (7,3%, 9/123), siendo los antidiabéticos e inhibidores de la bomba de protones. Al igual que la vigilancia activa, más de un tercio de las RAM presentaban una interacción farmacológica (39,7%, 29/73) y un 8% eran fármacos con seguimiento adicional. Un tercio de las RAM se presentaron en menos de una semana de iniciado el fármaco (31,5%, 23/73). En la mayoría, las RAM fueron la causa de ingreso hospitalario (68,5%, 50/73) y un tercio de las RAM se presentaron durante el ingreso (31,5%, 23/73). En cuanto al tipo de reacción, se identificaron 21 reacciones tipo B (28,8%) y 52 del tipo A (71,2%). Al utilizar el algoritmo de Naranjo se clasificaron las RAM con desenlace mortal en posibles (rango 2 a 4; 41/73, 56,2%) o probables (rango 5 a 8; 32/73, 43,87%). Un 49,3 % de las RAM con desenlace mortal eran potencialmente prevenibles (36/73) relacionado a que el criterio más seleccionado de los criterios de Schumock y Thornton fue que la RAM involucraba una interacción farmacológica. La Tabla 10 contiene el resumen global de los resultados y la Tabla 11 el tipo de RAM y tipo de fármaco involucrado más frecuente.

**Tabla 10.** Resumen global de los resultados del segundo estudio

	<b>Segundo estudio</b>
<b>Características de los pacientes con RAM con desenlace mortal</b>	
Edad: años (mediana, rango)	75 (1 mes-94)
Género: hombre, n (%)	44 (60.3%)
Polimedicación, n (%)	29 (39.7%)
Numero de fármacos concomitantes (mediana, rango)	9 (2-17)
Estancia hospitalaria: días (mediana, rango)	8 (1-90)
<b>Características de las RAM</b>	
Ingreso hospitalario, n (%)	50 (68.5%)
RAM mortal durante el ingreso, n (%)	23 (31.5%)
Interacciones farmacológicas	29 (39.7%)
Fármacos en seguimiento adicional	8 (10.9%)
Numero de fármacos sospechosos (mediana, rango)	1 (1-5)
<b>Tipo de reacción</b>	
Tipo A, n (%)	52 (71.2%)
Tipo B, n (%)	21 (28.8%)
<b>Causa o contribución de muerte</b>	
Fármaco fue la causa de muerte, n (%)	42 (57.5%)
Fármaco contribuye a la muerte, n (%)	31 (42.5%)
<b>Tiempo desde el inicio del fármaco involucrado</b>	
Subagudo ( $\leq 1$ semana)	23 (31.5%)
Agudo ( $>1$ semana–6 meses)	21 (28.7%)
Crónico ( $>6$ meses)	28 (38.3%)

**Tabla 11.** Resumen Tipo de RAM con desenlace mortal y fármaco involucrado en la RAM

	<b>Segundo estudio</b>
<b>Tipos de RAM con desenlace mortal (más frecuentes)</b>	
Alteraciones Hemorrágicas	30 (41.1%)
Infecciones	13 (17.8%)
Alteraciones Pulmonares	7 (9.6%)
Reacciones Alérgicas	6 (8.2%)
Alteraciones cardiovasculares	5 (6.8%)
Alteraciones Hepáticas	2 (2.7%)
<b>Tipo de Fármaco involucrado en la RAM y ATC (más frecuentes)</b>	
Fármacos anticoagulantes y antiagregantes; B	37 (30.0%)
Antineoplásicos y fármacos inmunomoduladores; L	33 (26.3%)
Antiinfecciosos; J	12 (9.8%)
Corticoesteroides; H	11 (8.9%)
Tracto alimentario; A	9 (7.3%)
Sistema Nervioso; N	9 (7.3%)
Sistema Cardiovascular; C	5 (4.1%)



## Comparación entre estudios

Cuando se compararon ambos estudios, hubo varias diferencias. El estudio de notificación espontánea registró más reacciones de tipo B (28,8% frente a 0%;  $p < 0,0001$ ), más RAM con desenlace mortal que ocurrieron en el hospital (31,5% frente a 8,2%;  $p < 0,001$ ), mayor número de fármacos concomitantes (9 frente a 7;  $p < 0,0035$ ), y se iniciaron más fármacos en la semana anterior a la RAM (31,5% frente a 11%;  $p = 0,002$ ) que en el estudio de vigilancia activa. La Tabla 12 muestra los resultados de la comparación entre estudios.

**Tabla 12.** Comparación de pacientes y características de las RAM con desenlace mortal (\*el valor de  $p < 0,05$  se señala en negrita)

	Primer estudio	Segundo estudio	Valor p *
<b>Características de los pacientes con RAM con desenlace mortal</b>			
Edad: años (mediana, rango)	72 (19-94)	75 (1 mes-94)	0.535
Género: hombre, n (%)	53 (72.6%)	44 (60.3%)	0.115
Polimedicación, n (%)	32(43.8%)	29 (39.7%)	0.615
Numero de fármacos concomitantes (mediana, rango)	7 (2-14)	9 (2-17)	<b>0.003</b>
Estancia hospitalaria: días (mediana, rango)	5 (0-57)	8 (1-90)	0.131
<b>Características de las RAM</b>			
Ingreso hospitalario, n (%)	67 (91.8%)	50 (68.5%)	<b>&lt;0.001</b>
RAM mortal durante el ingreso, n (%)	6 (8.2%)	23 (31.5%)	
Interacciones farmacológicas	32 (43.8%)	29 (39.7%)	0.615
Fármacos en seguimiento adicional	5 (6.8%)	8 (10.9%)	0.383
Numero de fármacos sospechosos (mediana, rango)	1 (1-4)	1 (1-5)	0.882
<b>Tipo de reacción</b>			
Tipo A, n (%)	73 (100%)	52 (71.2%)	<b>&lt;0.0001</b>
Tipo B, n (%)	0	21 (28.8%)	
<b>Causa o contribución de muerte</b>			
Fármaco fue la causa de muerte, n (%)	38 (52.1%)	42 (57.5%)	0.506
Fármaco contribuye a la muerte, n (%)	35 (74.9%)	31 (42.5%)	
<b>Tiempo desde el inicio del fármaco involucrado</b>			
Subagudo ( $\leq 1$ semana)	8 (11%)	23 (31.5%)	<b>0.002</b>
Agudo ( $>1$ semana–6 meses)	27 (38%)	21 (28.7%)	0.290
Crónico ( $>6$ meses)	36 (51%)	28 (38.3%)	0.182

Cuando se compararon los tipos de RAM con desenlace mortal, las reacciones hemorrágicas e infecciosas fueron las más frecuentes en ambos estudios. Sin embargo, el estudio de notificación espontánea identificó reacciones hepatobiliares, pulmonares y alérgicas, mientras que la vigilancia activa no ( $p = 0,043$ ,  $p = 0,029$ ,  $p = 0,012$ , respectivamente). Por otro lado, la vigilancia activa identificó más reacciones infecciosas que las notificaciones espontáneas ( $p = 0,001$ ). En la Tabla 13 se muestra los resultados de la comparación por tipo de RAM.

**Tabla 13.** Comparación del tipo de RAM con desenlace mortal (\* el valor de  $p < 0,05$  se señala en negrita)

Tipo de RAM con desenlace mortal	Primer Estudio	Segundo Estudio	Valor $p^*$
Alteraciones Hemorrágicas	34 (46.5%)	30 (41.1%)	0.505
Infecciones	32 (43.8%)	13 (17.8%)	<b>0.001</b>
Alteraciones Pulmonares	1(1.4%)	7 (9.6%)	<b>0.029</b>
Reacciones Alérgicas	0	6 (8.2%)	<b>0.012</b>
Alteraciones Cardiovasculares	2 (2.7%)	5 (6.8%)	0.245
Alteraciones Hepatobiliares	0	4 (5.4%)	<b>0.043</b>
Alteraciones Hematológicas	0	2 (2.7%)	0.154
Alteraciones Renales	1(1.4%)	1(1.4%)	0
Alteraciones Neurológicas	1 (1.4%)	1(1.4%)	0
Alteraciones Endocrinológicas	0	1(1.4%)	1.007
Alteraciones Cutáneas	0	1 (1.4%)	1.007
Otros	2 (2.7%)	2(2.7%)	0
<b>Total</b>	<b>73 (100%)</b>	<b>73 (100%)</b>	

Cuando se compararon los fármacos sospechosos, el estudio de notificación espontánea identificó los fármacos implicados en los casos de RAM con desenlace mortal en la categoría J (antiinfecciosos), y en la categoría A (principalmente antidiabéticos e inhibidores de la bomba de protones) fueron aquellos que la vigilancia activa no identificó ( $p = 0,0030$  y  $p = 0,0006$ ,

respectivamente). La Tabla 14 muestra los resultados de la comparación según el tipo de fármaco involucrado.

**Tabla 14.** Comparación de la clasificación de ATC de los fármacos involucrados (\*el valor de  $p < 0,05$  se señala en negrita)

<b>Categoría ATC</b>	<b>Área Terapéutica</b>	<b>Primer Estudio</b>	<b>Segundo Estudio</b>	<b>Valor p*</b>
B	Fármacos anticoagulantes y antiagregantes	38 (32.8%)	37 (30.0%)	0.6558
L	Agentes Antineoplásicos e inmunomoduladores	46 (39.6%)	33 (26.3%)	<b>0.0351</b>
J	Antiinfecciosos de uso sistémico	0	12 (9.8%)	<b>0.0006</b>
H	Preparaciones hormonales sistémicas	21 (18.1%)	11 (8.9%)	<b>0.0377</b>
A	Tracto Alimentario y metabolismo	0	9 (7.3%)	<b>0.0030</b>
N	Sistema Nervioso	5 (4.3%)	9 (7.3%)	0.3225
C	Sistema Cardiovascular	5 (4.3%)	5 (4.1%)	
M	Sistema Musculoesquelético	1 (0.9%)	3 (2.4%)	0.3422
G	Sistema Genitourinario	0	1(0.8%)	0.9668
P	Productos antiparasitarios insecticidas y repelentes	0	1 (0.8%)	0.9668
R	Sistema Respiratorio	0	1 (0.8%)	0.9668
V	Varios	0	1 (0.8%)	0.9668
	<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>123</b>	

Al comparar la evaluación de causalidad y los criterios de prevención de las RAM con desenlace mortal, no se encontraron diferencias significativas. En la Tabla 15 se muestra los resultados de la comparación de la evaluación de causalidad y preventibilidad.

**Tabla 15.** Comparación de la evaluación de causalidad y preventibilidad.

	<b>Primer Estudio</b>	<b>Segundo Estudio</b>	<b>Valor p</b>
<b>Algoritmo de Naranjo</b>			
Probable	27	32	0.339
Posible	46	41	
<b>Criterios de Schumock y Thornton</b>			
Potencialmente prevenible	34	36	0.740
Potencialmente no prevenible	39	37	

## Resumen Global de la Discusión

Los resultados obtenidos de los dos artículos que componen la presente Tesis Doctoral confirman que las RAM con desenlace mortal son una causa importante de mortalidad hospitalaria [11,18,62] . La tasa de ocurrencia entre las admisiones hospitalarias fue de 0,34% y la tasa de ocurrencia entre todas las muertes hospitalarias fue del 7%. Incidencias similares a las observadas en diferentes estudios, aunque las metodologías difieren [18,19,26–28].

El primer estudio basado en la vigilancia activa encontró que el género masculino, los pacientes adultos jóvenes y la presencia de un mayor número de fármacos fueron significativamente más altos entre los casos de RAM con desenlace mortal que en los pacientes fallecidos por otras causas. Esto sorprendió porque, en general, las RAM son más frecuentes en pacientes mujeres, ancianos y con alta comorbilidad [15,63].

Las características clínicas y farmacológicas de las RAM con desenlace mortal fueron similares en ambos estudios. Es interesante señalar que, de ambos estudios de farmacovigilancia, las RAM con desenlace mortal más comunes fueron las hemorragias y las infecciones, lo que respalda los hallazgos de un análisis retrospectivo reciente de VigiBase, la base de datos de farmacovigilancia más grande del mundo, de la OMS [33] y un metaanálisis de estudios observacionales en hospitales europeos [32]. Por tanto, los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron los anticoagulantes y/o antitrombóticos y los agentes antineoplásicos en línea con estudios previos [23,26,27,32,33,63]. Con estos resultados, hay que destacar que se deben implementar medidas preventivas para promover y mejorar un seguimiento más cercano del uso de anticoagulantes.

El estudio de notificación espontánea también detectó que los antiinfecciosos de uso sistémico eran fármacos frecuentemente implicados en las RAM con desenlace mortal, similar a los resultados obtenidos de un estudio retrospectivo de la base de datos de farmacovigilancia italiana, donde los fármacos antiinfecciosos sistémicos y los agentes antineoplásicos e

inmunomoduladores fueron los fármacos más implicados en las RAM con desenlace mortal [31]. En ambos métodos, las interacciones farmacológicas se relacionaron con casi la mitad de los casos de RAM con desenlace mortal, muy similar a un metaanálisis [32] y un estudio prospectivo [11]. La mayoría de las interacciones detectadas fueron interacciones farmacodinámicas y sinérgicas. Estudios previos remarcan que las interacciones farmacológicas son un problema real en la práctica clínica [64].

En general, desde los sistemas de farmacovigilancia, se insta a los profesionales de la salud a notificar las RAM raras, desconocidas y/o graves a los programas de notificación espontánea [47]. Esto puede explicar por qué el estudio de notificación espontánea identificó reacciones del tipo B y el estudio de vigilancia activa no. Además, las reacciones adversas del tipo A probablemente sean más detectables para el ojo entrenado de un farmacólogo clínico y enfermeras especializadas.

En ambos estudios de farmacovigilancia, sólo el 6-10% de los fármacos se clasificaron como en seguimiento de seguridad adicional, por lo que los resultados de este estudio indican que los fármacos más antiguos continúan siendo los más comúnmente implicados en la DRD, de forma similar a otro estudio [11].

Los resultados de ambos estudios indican que las RAM con desenlace mortal se observan con mayor frecuencia en pacientes varones mayores de 65 años, lo que respalda los hallazgos del análisis retrospectivo de Vigibase [33].

Para la evaluación de la causalidad el algoritmo de Naranjo, aunque es uno de los más utilizados en todo el mundo, las limitaciones están presentes no solo a la hora de evaluar muertos pacientes, pero en general, como la reexposición al fármaco, porque a menudo no ocurre en el "mundo real" de la práctica clínica. Esto puede no ocurrir en reacciones adversas graves, ya que la reexposición puede considerarse poco ético y puede suponer un riesgo considerable para el paciente [53,54].

Casi la mitad de las RAM fueron prevenibles, en ambos estudios, similar a estudios previos [46]. El criterio más frecuente de Schumock y Thornton fue que la RAM implicaba una interacción farmacológica documentada. Como se indicó anteriormente, la mayoría de las interacciones detectadas fueron interacciones farmacodinámicas y sinérgicas de interacciones conocidas y, por lo tanto, es probable que se puedan prevenir. Sin embargo, en enfermedades como el cáncer, las terapias combinadas son necesarias para producir la eficacia de los fármacos, debido a la interacción sinérgica [65]. En estos casos, las muertes probablemente fueron inevitables. Sin embargo, hubo algunos casos que, en teoría, podrían haberse evitado. La preventabilidad de una RAM con desenlace mortal necesita de un análisis más detallado para poder proponer estrategias efectivas para disminuir el número de RAM con desenlace mortal. Por ejemplo, un seguimiento por parte de los profesionales de la salud de los medicamentos que toman los pacientes, para ver si aún lo necesitan o si realmente está indicado, podría reducir el riesgo de RAM con desenlace mortal. Una medida eficaz podría ser la prescripción electrónica en el ámbito hospitalario para alertar a los prescriptores de medicamentos contraindicados si el paciente tiene insuficiencia renal, o bloquear una prescripción si la duración recomendada ha expirado.

#### Limitaciones y fortalezas

La principal limitación de ambos estudios es el diseño ya que se tratan de estudios unicéntricos y retrospectivos. Las diferencias entre las estrategias de notificación de RAM implementadas en diferentes hospitales y países, y las variaciones en las características de los pacientes y las susceptibilidades individuales para la notificación es la razón por la que los resultados de los estudios reflejan las RAM con desenlace mortal para un hospital terciario y no en la población general.

El diseño de un estudio prospectivo, diseñado para recopilar datos específicos, puede ser más completo que un estudio retrospectivo, pero una desventaja es el largo período de seguimiento requerido para que ocurran eventos o enfermedades. En cambio, los estudios de cohortes

retrospectivos están mejor indicados, dada la puntualidad y la naturaleza económica del diseño del estudio [66]. Considerando que el evento en los estudios es la muerte, complicaría realizar un seguimiento prospectivo.

Las limitaciones específicas del tipo de estudio van implícitas con el método de farmacovigilancia. El método utilizado para la vigilancia activa y selección de casos de muerte fueron diseñados para aumentar la eficiencia del estudio, es decir, para identificar el mayor número de RAM con desenlace mortal utilizando los medios mínimos en tiempo y esfuerzo, a pesar de sus limitaciones. La selección se basó en una lista predefinida de enfermedades y síndromes potencialmente causados por medicamentos, que tiene sus propias limitaciones al restringir los casos; conduciendo claramente a una subestimación de las ocurrencias de las tasas de muerte. Anteriormente se ha utilizado una lista similar para identificar RAM a partir de diagnósticos de admisión, considerando bajo el número de casos no identificados [30]. Además, el diagnóstico de muerte obtenido de la base de datos del hospital, de donde se seleccionaron los pacientes, también es una limitación del estudio, teniendo en cuenta que este diagnóstico faltaba en casi el 10% de los pacientes. Por lo tanto, de acuerdo con estas limitaciones, es extremadamente importante que el diagnóstico u otras características médicas se codifiquen para analizar dichos datos en estudios posteriores. Si los profesionales sanitarios no son conscientes de esto, el problema no se resolverá.

Una de las limitaciones importantes es que los casos notificados espontáneamente al programa de farmacovigilancia generalmente representan un pequeño número de los que en realidad han ocurrido [44]. Varios factores se han asociado a la principal limitación de las notificaciones espontáneas, la infranotificación, como la falta de motivación y tiempo de los profesionales sanitarios, o la ausencia de un programa de farmacovigilancia [47,67,68]. Sin embargo, el efecto de la infranotificación puede disminuir un poco si los informes presentados, independientemente del número, son de alta calidad [69]. Aunque el número de pacientes con sospecha de RAM con desenlace mortal en ambos métodos fue el mismo, el tiempo del estudio



fue diferente (un año frente a 10 años). Lo que muestra es que el estudio de vigilancia activa (primer estudio) llevado a cabo durante un año detectó más RAM con desenlace mortal a las notificadas espontáneamente (segundo estudio) durante 10 años. Poniendo de manifiesto lo comentado con anterioridad, infranotificación.

Otra limitación reside en la propia RAM notificada espontáneamente por los profesionales sanitarios, que puede reflejar determinadas características de un programa específico de farmacovigilancia hospitalaria influido por el especialista o los intereses de los profesionales sanitarios que lo integran. Por tanto, es difícil extrapolar los resultados y compararlos con otros programas de farmacovigilancia, sin embargo, los resultados son similares a otros estudios [32]. Una de las principales fortalezas del estudio de vigilancia activa son el tamaño de la muestra evaluado y la duración del estudio, que fueron representativos de todos los pacientes hospitalizados en nuestro medio. Además, que en ambos estudios dos evaluadores evaluaron algunas de las variables del estudio, como el tipo de RAM, la evaluación de causalidad y la preventibilidad de los casos de RAM con desenlace mortal, y se llegó a un consenso cuando existían discrepancias entre las puntuaciones.

Además, la mayoría de los estudios disponibles sobre notificaciones espontáneas proceden de centros nacionales de farmacovigilancia, que habitualmente carecen de datos específicos relacionados con las RAM. Hasta donde sabemos, esta Tesis Doctoral es el primer estudio europeo que evalúa y describe las RAM con desenlace mortal s de un programa de farmacovigilancia de un hospital y compara dos métodos diferentes de farmacovigilancia para evaluarlas.

## Implicaciones para la práctica clínica y futuro

Los resultados de la presente tesis presentan una visión de las características de las RAM con desenlace mortal de un centro hospitalario que dispone de un programa de farmacovigilancia y que han mostrado que son un problema importante de salud.

El número de RAM con desenlace mortal identificadas en cada estudio pone de manifiesto la gran limitación de la infranotificación así como el valor añadido de este tipo de metodología para la identificación de nuevas señales. Por lo que la implementación en el hospital de diversos métodos de farmacovigilancia que se complementen entre sí son necesarios para mejorar la seguridad de los pacientes y de los medicamentos. Algunos ejemplos de vigilancia activa serían los estudios de RAM con desenlace mortal en subpoblaciones específicas como pacientes geriátricos, pacientes tratados con inmunosupresores selectivos y/o pacientes con fármacos en seguimiento adicional, que añadidos a la notificación espontánea aportarían información nueva y relevante sobre las características de este tipo de RAM.

Los pacientes con los factores de riesgo identificados en el estudio deberían ser monitorizados de forma estrecha para evitar o reducir las RAM con desenlace mortal.

Además, el análisis detallado de los casos con RAM con desenlace mortal que son o podrían haber sido prevenibles podrían proporcionar herramientas para evitar o reducir el número de RAM de este tipo.

## Conclusiones

A la razón de lo expuesto y teniendo en cuenta tanto las hipótesis como los objetivos de la presente Tesis Doctoral, se puede concluir lo siguiente:

1. La incidencia de RAM con desenlace mortal de todos los ingresos hospitalarios en el 2015 fue de 0,34% y la incidencia de pacientes fallecidos por RAM entre todos los pacientes hospitalizados fallecidos fue del 7%.
2. Independientemente del método de farmacovigilancia utilizado, las RAM con desenlace mortal fueron más frecuentes en pacientes mayores de 65 años, en hombres y en la mayoría, la RAM fue el motivo de ingreso hospitalario.
3. Las RAM con desenlace mortal más frecuentes fueron las hemorragias y las infecciones, independientemente del método utilizado de farmacovigilancia. Aunque el método de notificación espontánea identificó RAM por alteraciones pulmonares, hepatobiliares y reacciones alérgicas que el método de vigilancia activa no detectó.
4. Los fármacos más frecuentemente implicados en las RAM con desenlace mortal fueron los anticoagulantes y/o antiagregantes y los inmunosupresores, independientemente del método utilizado de farmacovigilancia. Pero el método de notificación espontánea identificó fármacos antiinfecciosos, antidiabéticos e inhibidores de la bomba de protones que el método de vigilancia activo no detectó.
5. Un tercio de las RAM fueron clasificadas como potencialmente prevenibles, independientemente del método de farmacovigilancia utilizado.
6. Al comparar la evaluación de causalidad y los criterios de preventibilidad, no hubo diferencias entre ambos métodos de farmacovigilancia.
7. El método de notificación espontánea detectó más RAM que sucedieron durante el ingreso hospitalario, más RAM agudas o que se presentaron en menos de una semana

de iniciado el fármaco involucrado y más RAM de tipo B que el método de vigilancia activa.

8. Aunque el número de RAM con desenlace mortal con fármacos en seguimiento adicional involucrados fue mayor en el estudio de notificación espontánea (10,9% vs 6,8%), no hubo diferencias estadísticamente significativas.
9. Los factores de riesgo de presentar una RAM con desenlace mortal identificados fueron el género, la edad y el número de fármacos. Los pacientes con RAM con desenlace mortal eran más a menudo hombres, más jóvenes y habían recibido más medicamentos que los que murieron por otras causas.
10. Al comparar los diferentes métodos de farmacovigilancia los resultados sugieren que diferentes métodos pueden ser complementarios para aumentar el nivel de información y, por lo tanto, aumentar la seguridad de los fármacos en pacientes hospitalizados.

## Bibliografía

1. World Health Organization Technical Report Series (1972, No 498). International Drug Monitoring. The Role of the National Centres. Report of a WHO Meeting. Geneva, Switzerland. [Internet]. 1973 [citado 2 de agosto de 2021]. p. 476-80. Recuperado a partir de: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40968/WHO\\_TRS\\_498.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40968/WHO_TRS_498.pdf). Accessed August 2 2021;jsessionid=7E2EB7A67C6B7E105C88CC18D9BC3D99?sequence=1
2. Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre. Por El Que Se Regula La Farmacovigilancia De Medicamentos De Uso Humano [Internet]. 2007 [citado 2 de agosto de 2021]. p. núm. 262, pp 44631 a 44640. Recuperado a partir de: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/11/01/pdfs/A44631-44640.pdf>
3. DIRECTIVE 2010/84/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. 2010 [citado 3 de agosto de 2021]. p. 74-99. Recuperado a partir de: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
4. BOE. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. Boletín Of. del Estado. 2019 [citado 2 de agosto de 2021]. p. 26798-800. Recuperado a partir de: <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* [Internet]. 2000;356:1255-9. Recuperado a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600027999>
6. Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;83:227-46. Recuperado a partir de: 10.1111/bcp.13098
7. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2013;4:73-7. Recuperado a partir de: 10.4103/0976-500X.120957
8. Laatikainen O, Miettunen J, Sneek S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;73:1539-49. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-017-2330-3>
9. Taché S V., Sönnichsen A, Ashcroft DM. La prevalencia de eventos adversos de fármacos en el cuidado ambulatorio: Un repaso sistemático. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011;45:977-89. Recuperado a partir de: 10.1345/aph.1P627

10. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Fortnightly review: Adverse drug reactions. *Bmj* [Internet]. 1998;316:1295-8. Recuperado a partir de: [10.1136/bmj.316.7140.1295](https://doi.org/10.1136/bmj.316.7140.1295)
11. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* [Internet]. 2004;329:15-9. Recuperado a partir de: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.329.7456.15>
12. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. [Drug related problems as a cause of hospital admission]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:205-10.
13. Ibáñez L, Laporte J-R, Carné X. Adverse Drug Reactions Leading to Hospital Admission. *Drug Saf*. 1991;6:450-9.
14. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:29-34.
15. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, et al. Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001;161:2317. Recuperado a partir de: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.161.19.2317>
16. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008;42:1017-25. Recuperado a partir de: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1L037>
17. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* [Internet]. 2001;250:327-41. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2796.2001.00892.x>
18. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA* [Internet]. 1998;279:1200. Recuperado a partir de: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.15.1200>
19. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38:437-53.
20. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007;24.
21. Moore TJ. Serious Adverse Drug Events Reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167:1752.
22. Sonawane KB, Cheng N, Hansen RA. Serious Adverse Drug Events Reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:682-90.
23. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions:

a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573-9.

24. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;74:819-32. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-018-2441-5>

25. Patel PB, Patel TK. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;75:1293-307. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-019-02702-4>

26. L. J-P, P. N. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002;58:479-82. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-002-0501-2>

27. Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Drug-Related Inadvertent Deaths in a University Hospital - A Declining Trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117:421-6.

28. Cabello\* AJP, Contreras\* LGG, Gamero MVM, Jiménez FJG, Cañas EP. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:596-602.

29. Pedrós 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;72:219-26.

30. 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.

31. Leone R, Sottosanti L, Luisa Iorio M, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V, et al. Drug-related deaths: An analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf* [Internet]. 2008;31:703-13. Recuperado a partir de: [10.2165/00002018-200831080-00007](https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00007)

32. Montané E, Castells X. Epidemiology of drug-related deaths in European hospitals: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;1-13. Recuperado a partir de: [10.1111/bcp.14799](https://doi.org/10.1111/bcp.14799)

33. 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* [Internet]. 2021;1-7. Recuperado a partir de: [10.1111/bcp.14851](https://doi.org/10.1111/bcp.14851)

34. Rawlins M, Thompson J. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Fourth Edition: Edited by D. M. Davies Published 1991 Oxford University Press, Oxford 879 pages ISBN 0 19 262045 2 £95.00. 1991. p. 18-45. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/jpp/article/44/3/282/6164228>

35. Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: back to the future. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:486-92.

36. Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997;6 Suppl 3:S43-50.
37. WHO. WHO: SAFETY MEDICINES IN PUBLIC HEALTH PROGRAMMES : PHARMCOVIGILANCE, AN ESSENTIAL TOOL [Internet]. World Health. 2006 [citado 24 de noviembre de 2021]. Recuperado a partir de: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf)
38. Sharma M, Baghel R, Thakur S, Adwal S. Surveillance of adverse drug reactions at an adverse drug reaction monitoring centre in Central India: a 7-year surveillance study. *BMJ Open* [Internet]. 2021;11:e052737. Recuperado a partir de: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-052737>
39. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci* [Internet]. 2011;122:1-6. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/toxsci/article/1672454/Thalidomide>:
40. McBride WG. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *Lancet* [Internet]. 1961;278:1358. Recuperado a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673661909278>
41. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40:744-7. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-018-0657-1>
42. WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [citado 17 de enero de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info>
43. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
44. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* [Internet]. 2006;29:385-96. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200629050-00003>
45. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1997;43:177-81. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.1997.05417.x>
46. Yun IS, Koo MJ, Park EH, Kim SE, Lee JH, Park JW, et al. A comparison of active surveillance programs including a spontaneous reporting model for pharmacovigilance of adverse drug events in a hospital. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2012;27:443-50. Recuperado a partir de: [10.3904/kjim.2012.27.4.443](https://doi.org/10.3904/kjim.2012.27.4.443)
47. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for



spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2005;60:653-8. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2005.02504.x>

48. Huang Y-L, Moon J, Segal JB. A Comparison of Active Adverse Event Surveillance Systems Worldwide. *Drug Saf* [Internet]. 2014;37:581-96. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-014-0194-3>

49. Wiholm B-E, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. *Pharmacoepidemiology* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; p. 175-92. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470842555.ch11>

50. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf*. 2001;24:961-8.

51. Gandhi T, Seder D, Bates D. Methodology matters. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Heal Care* [Internet]. 2000;12:69-76. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/intqhc/article-lookup/doi/10.1093/intqhc/12.1.69>

52. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions- a matter of opinion. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1976;19:489-92. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt1976195part1489>

53. Marante KB. The Challenges of Adverse Drug Reaction Evaluation. *J Pharmacovigil* [Internet]. 2018;06. Recuperado a partir de: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-challenges-of-adverse-drug-reaction-evaluation-2329-6887-1000260-102439.html>

54. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respir Med CME* [Internet]. 2009;2:63-7. Recuperado a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1755001709000050>

55. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1981;30:239-45. Recuperado a partir de: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154)

56. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. Recuperado a partir de: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf)

57. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1977;21:247-54. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt1977213247>

58. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* [Internet]. SEGO; 2016;147:461-4. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.012>

59. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538.
60. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification system [Internet]. [citado 2 de agosto de 2021]. Recuperado a partir de: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
61. European Medicines Agency (EMA). List of medicines under additional monitoring [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
62. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: Cross sectional incidence study. *Br Med J* [Internet]. 2000;320:1036. Recuperado a partir de: [10.1136/bmj.320.7241.1036](https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1036)
63. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;49:577-86. Recuperado a partir de: [http://www.dustri.com/article\\_response\\_page.html?artId=8961&doi=10.5414/CP201514&L=0](http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=8961&doi=10.5414/CP201514&L=0)
64. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions. *Drug Saf* [Internet]. 2010;33:667-75. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.2165/11534400-000000000-00000>
65. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;108:1071-8. Recuperado a partir de: [10.1038/bjc.2013.48](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.48)
66. Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010;126:2234-42. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
67. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf* [Internet]. 2013;36:75-81. Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-012-0014-6>
68. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther* [Internet]. 1998;20:C40-4. Recuperado a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291898800076>
69. Bégaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1994;38:401-4. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04373.x>

## Anexo 1: Divulgación científica

1. Poster aceptado como poster para el XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología Clínica que se celebrará en formato virtual del 22 al 24 de marzo de 2022.

Título: Drug-Related Deaths In A Tertiary Hospital: Comparison Between Cases Detected With Different Pharmacovigilance Strategies

2. Jornadas Doctorales Farmacología de la UAB y UB 2018-2019 realizadas los días 17 y 19 de junio 2019.

Título: Reacciones adversas a medicamentos con desenlace mortal.