

Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia

Carlos Alberto Calderón*
José Gilberto Orozco**

RESUMEN

Introducción: las reacciones adversas a medicamentos representan un problema de salud pública importante. Sin embargo, se desconoce la magnitud del problema en población ambulatoria en Colombia. **Objetivo:** establecer la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria. **Materiales y métodos:** el estudio se llevó a cabo en el servicio de atención prioritaria del Centro de Atención Ambulatoria Central de la Empresa Social del Estado Luis Carlos Sarmiento en Bogotá del 20 de septiembre al 2 de octubre de 2004. Las reacciones adversas medicamentosas fueron identificadas por un evaluador independiente quien revisó la totalidad de historias clínicas y cada vez que los médicos señalaron la sospecha de una reacción, posteriormente los pacientes fueron contactados. La evaluación de la causalidad, previsibilidad, y mecanismo de generación fue realizada por dos evaluadores. **Resultados:** la prevalencia de reacciones adversas medicamentosas fue de 45 en 1395 consultas, en dos semanas (2,8%). El reporte espontáneo modificado detectó 26,7% de las reacciones detectadas por búsqueda activa. De las reacciones adversas medicamentosas identificadas 73,3% ocurrieron en mujeres y 64,9% en mayores de 60 años; 75,6% fueron posibles (evaluación de causalidad), 95,6% fueron no serias, 44,4% fueron de tipo A (mecanismo de generación), y el 22,2% fueron prevenibles. **Conclusiones:** Las reacciones adversas medicamentosas motivan una proporción importante de consultas, y el sistema de reporte espontáneo modificado detectó una cuarta parte de éstas. La distribución y tipo de reacciones adversas medicamentosas fueron similares a los descritos en otras series. No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas y el género, y éstas fueron más frecuentes en ancianos. Dos de cada 10 reacciones adversas medicamentosas pudieron haberse prevenido. (MÉD. UIS. 2009;22(2):120-7). **Palabras clave:** Farmacoepidemiología. Utilización de medicamentos. Enfermedad medicamentosa. Servicios Médicos de urgencia. Atención ambulatoria. Efecto secundario.

INTRODUCCIÓN

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son un problema de salud pública importante^{1,2}. Una RAM se define como una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de la enfermedad, o para modificación de la función fisiológica³. Por su parte, un Evento Adverso a Medicamento (EAM) se

define como cualquier suceso médico desfavorable que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento³.

La prevalencia de RAM en población ambulatoria en Colombia no se conoce con exactitud, aunque un estudio realizado en un servicio de urgencias de primer y segundo nivel señala que la misma podría ser del 2,6%⁴. En la literatura internacional se encuentra que dicha prevalencia puede oscilar entre el 1,7 y el 10,6%⁵⁻⁹. Se ha estimado que hasta el 28% de las RAM son prevenibles¹⁰. Dos estudios dirigidos a encontrar el porcentaje de RAM prevenibles en población ambulatoria encontraron que éste era del 20 y del 27,6% respectivamente^{11,12}. Una revisión sistemática publicada recientemente dirigida a encontrar la incidencia y las características de las RAM en pacientes ambulatorios documentó una incidencia de 14,9 (rango 4,0-91,3) por 1000 personas/mes¹³.

*MD. MSc en Farmacología. Unidad de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

**Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Dr. Calderón. Universidad del Rosario. Escuela de Ciencias de la Salud. Bogotá. Colombia. Dirección: Carrera 24 No. 63C-69. Quinta de Mutis 2° Piso. Unidad de Farmacología. Teléfono: 3474570 Ext. 338. Fax: 3474570 Ext. 210. e-mail: carlos.calderon68@urosario.edu.co // carlos_calderon74@yahoo.com
Artículo recibido el 4 de marzo de 2009 y aceptado para publicación el 29 de julio de 2009.

El subreporte de RAM y de EAM es uno de los problemas más importantes que afronta la farmacovigilancia. De esta forma, en un estudio inglés dirigido a encontrar el subreporte de eventos adversos de fármacos recién introducidos al mercado, los cuales son marcados con un triángulo negro invertido y sobre los cuales la comunidad médica es conocedora de la importancia de reportar las experiencias adversas, se encontró que los médicos sólo reportaron el 9% de los eventos adversos que ocurrieron¹⁴.

El objetivo general del presente estudio consistió en determinar la prevalencia de RAM como motivo de consulta a un servicio de atención prioritaria de una institución prestadora de servicios de salud de primer nivel en Bogotá. Como objetivos secundarios se contemplaron: determinar la frecuencia de detección de RAM con el sistema de reporte espontáneo modificado comparada con la búsqueda activa, describir la distribución de las RAM de acuerdo a variables sociodemográficas edad y género, y explorar la relación entre las RAM y éstas; y clínicas (órganos/sistemas afectados, grupos de medicamentos implicados, seriedad, causalidad, mecanismo de generación y prevenibilidad).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el servicio de atención prioritaria del Centro de Atención Ambulatoria Central de la Empresa Social del Estado (ESE) Luis Carlos Galán Sarmiento entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004. Se revisaron las historias clínicas y se realizaron entrevistas telefónicas a pacientes, sin que se llevara a cabo ninguna intervención o modificación de los tratamientos recibidos por los pacientes que participaron en el estudio. Se siguieron y respetaron las normas establecidas para la investigación en humanos, definidas en la Declaración de Helsinki y en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. La información a la que se tuvo acceso se hizo con carácter de confidencialidad y la presentación de los resultados fue manejada por conglomerados, de manera anónima, para proteger la identidad de cada uno de los individuos participantes. Por las razones anteriormente mencionadas, este estudio fue clasificado como una investigación sin riesgo para el paciente. El protocolo recibió previa autorización del Comité de Ética del centro asistencial, y a cada paciente que fue entrevistado se le pidió su consentimiento para participar en el estudio.

Inicialmente se realizó una prueba piloto en el servicio de urgencias de dicha institución para determinar el tamaño de muestra y otros aspectos operativos del estudio. En dicha prueba se instruyó a los médicos participantes y se colocaron recordatorios en las carteleras del servicio. Igualmente se diseñó un formato para la recolección de información.

Durante la prueba piloto se examinaron las historias clínicas terminadas en los números 4 y 8 escogidos aleatoriamente (búsqueda activa), además se revisaron las historias en las que los médicos tratantes señalaron la existencia de una posible RAM (reporte espontáneo modificado). Posteriormente, los pacientes en los que se sospecharon RAM fueron contactados telefónicamente con el fin de completar la información faltante.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Con una confianza del 95% y considerando una frecuencia de presentación de RAM del 16,7% de acuerdo a lo encontrado en la prueba piloto, con una diferencia esperada entre el valor real y el obtenido con la muestra del 15%, se calculó un tamaño de muestra de 855 consultas. Sin embargo, con el fin de poder determinar las diferencias de detección de las RAM entre los métodos descritos y tomando en cuenta un 10% adicional de dificultad en la recolección de la información, el tamaño de muestra se amplió a 1395 consultas. Considerando un promedio de 700 consultas por semana, se fijó un periodo de dos semanas para recolectar la información. Para el cálculo del tamaño de muestra se empleó el programa STAT CALC de EPI INFO, versión 2002, revisión 2.

MATERIALES

De acuerdo a los objetivos del estudio se diseñó un formato de recolección de información que contenía los campos necesarios para cumplir con los objetivos del trabajo. Junto con el formato, fue diseñada una base de datos en Microsoft Access®. Posteriormente, dicha base de datos fue analizada a través del programa Microsoft Excel®, versión 2003. Los cálculos de las proporciones, los intervalos de confianza y las diferencias entre proporciones fue realizada con el programa EPITABLE® de EPI INFO®.

Para la codificación en la base de datos de las reacciones adversas, los medicamentos y los antecedentes de los pacientes se utilizó la clasificación WHO-ART de la OMS, la clasificación ATC de medicamentos y la clasificación internacional de enfermedades CIE 10, respectivamente. De la misma manera se diseñaron recordatorios que fueron colocados en las carteleras y en la hoja de registro diario de los pacientes; también fue diseñado un material informativo sobre farmacovigilancia dirigido a médicos.

PROCEDIMIENTOS

Las definiciones de RAM y de EAM son rigurosas en el sentido de que la RAM exige que necesariamente exista una relación de causalidad y el EAM prescinde por completo de dicha relación, por lo que todo evento clínico en un paciente con antecedentes farmacológicos

constituye un EAM¹⁵. Para definir la relación de causalidad se han desarrollado más de 30 escalas y algoritmos, ninguna de las cuales presenta aceptación universal¹⁶; razón por la cual para efectos operativos se adoptó la categoría de sospecha de RAM como: “la sospecha de que en el cuadro clínico del paciente, el medicamento pueda ser un factor contribuyente.” Esta definición es más operativa y de hecho es en la que realmente se apoyan la mayoría de estudios y programas de farmacovigilancia¹⁵.

En total, cinco médicos aceptaron participar en el estudio y notificaron la existencia de una sospecha de RAM marcando la historia clínica. Los médicos fueron contactados nuevamente, transcurrida una semana del estudio, con el fin de estimular el reporte. A este tipo de reporte se le llamó espontáneo modificado ya que a diferencia de los métodos de notificación tradicionales, se simplificó al máximo el sistema de reporte.

En paralelo, uno de los investigadores evaluó el total de historias clínicas de los pacientes que consultaron al servicio de atención prioritaria durante dos semanas, en el método llamado búsqueda intensiva, diligenciando un formato por cada sospecha de reacción adversa reportada o detectada. No se utilizó una lista de chequeo o de criterios de identificación de RAM; las mismas fueron identificadas de acuerdo al criterio del investigador (médico candidato al título de MSc en Farmacología). La información faltante se completó a través de entrevista telefónica con el paciente.

A cada caso de sospecha de RAM se le realizó la evaluación de causalidad de acuerdo al algoritmo de la OMS clasificando la reacción como: definitiva, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada o inaccesible/inclasificable¹.

La previsibilidad fue evaluada de acuerdo a los criterios de Schumock y Thornton modificados¹⁷ que incluyen: 1) los fármacos involucrados no fueron apropiados para la condición clínica del paciente, 2) la dosis, vía, o frecuencia de administración no fue apropiada para la edad del paciente, el peso o la enfermedad, 3) el monitoreo terapéutico de fármacos requerido u otras pruebas de laboratorio necesarias no fueron desarrolladas, 4) el paciente tiene una historia de alergia o reacción previa al fármaco, 5) una interacción conocida fue la causa sospechada de la reacción, 6) una concentración sérica por encima del rango terapéutico fue documentada, 7) la falta de cumplimiento estuvo asociada con la reacción, y 8) un error de medicación fue la causa de la reacción adversa. Todos los criterios fueron evaluados de acuerdo a la información consignada en la historia clínica y en algunos casos a la suministrada por el paciente. No se hicieron determinaciones de la función hepática o renal, estado

de embarazo o peso del paciente. La información obtenida se corroboró con la información consignada en la versión electrónica 2004 del libro MARTINDALE, *The Complete Drug Referente*¹⁸ y con la base de datos Drug interactions® DRUGDEX®, versión 2004, cada vez que alguno de los evaluadores sospechó la existencia de una posible interacción como causa de la reacción adversa.

El mecanismo de generación fue adjudicado por los evaluadores de acuerdo a la clasificación establecida por Rawlins y Thompson¹⁹, que separa las reacciones adversas en dos tipos: reacciones adversas tipo A que se caracterizan por ser dosis dependientes y predecibles de la farmacología conocida del fármaco; y RAM tipo B, que contrariamente a las tipo A no son dependientes de la dosis y en general, son impredecibles. Sin embargo, debido a que muchas reacciones no pueden ser clasificadas satisfactoriamente como tipo A o tipo B se utilizó una tercera categoría llamada X para encasillar algunas RAM²⁰.

Las evaluaciones de causalidad, previsibilidad, y mecanismo de generación fueron realizadas por dos evaluadores independientes quienes aplicaron los criterios preestablecidos. Cuando no hubo acuerdo entre los evaluadores se realizó posteriormente una reunión de consenso con el fin de poder clasificar la reacción satisfactoriamente.

Una vez completados al máximo posible los formatos de recolección de información se llevó a cabo el diligenciamiento de la base de datos, la cual fue posteriormente analizada.

RESULTADOS

Las características basales de la población consultante se presentan en la tabla 1. Se evaluaron 1395 historias clínicas, identificándose 48 pacientes con 54 sospechas de reacciones adversas. Al completar la información faltante se encontró que 9 de esas sospechas no correspondían realmente a reacciones adversas o no contaban con los criterios mínimos necesarios, por lo que dichos pacientes fueron excluidos del análisis final, quedando 39 pacientes con sospechas de reacciones adversas, y 45 sospechas de reacciones adversas detectadas. De los 39 pacientes con sospechas de RAM que fueron incluidos en el estudio, 2 se rehusaron a suministrar información adicional, y a 9 pacientes más no fue posible contactarlos. Sin embargo, por contar los reportes con la información mínima necesaria (una RAM y un medicamento sospechoso), éstos fueron tomados en cuenta para el análisis final. El tiempo de revisión de cada historia clínica fue de tres a cinco minutos.

La prevalencia encontrada fue de 45 reacciones adversas (39 pacientes) en 1395 consultas, durante un

periodo de dos semanas. De esta forma, el 2,8% de las consultas (IC 95% 2,02 – 3,76) al servicio de atención prioritaria se debieron a una RAM.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

Características	No. Pacientes	% pacientes
Edad		
0 – 10 años	990	71
> 60 años	404	29
Género		
Mujeres	878	62,9
Hombres	517	37,1

De las 45 (100%) reacciones adversas identificadas mediante la búsqueda activa 12 (26,7% IC95% 15,3-40,9) se identificaron también mediante el reporte espontáneo modificado. Por lo tanto, la sensibilidad del reporte espontáneo fue del 26,7%.

La distribución de las RAM de acuerdo a la edad y género de los pacientes se presenta en la Tabla 2. No se tuvo el dato de la edad para dos pacientes. De esta forma se encontraron 12 RAM que afectaron a pacientes hombres (26,7%) mientras que las 33 restantes se documentaron en mujeres (73,3%). En cuanto a la edad se encontraron 15 RAM en pacientes menores de 60 años (35,1) y 28 RAM en pacientes que tenían 60 años o más al momento de la consulta (64,9%).

La distribución de la RAM de acuerdo a la seriedad, causalidad, mecanismo de generación y prevenibilidad se presenta en el cuadro 3.

En cuanto a la seriedad se documentaron 2 casos de RAM serias (4,4%) mientras que las 43 restantes fueron catalogadas como no serias (95,6%).

Tabla 2. Distribución de las RAM encontradas de acuerdo a la edad y al género.

Variable	Pacientes	
	No.	%
Edad		
< 60 años	15	35,1
≥ 60 años	28	64,9
Género		
Mujeres	33	73,3
Hombres	12	26,7

Tabla 3. Distribución de las RAM encontradas de acuerdo a diferentes variables.

Variable	Pacientes	
	No.	%
Seriedad		
Serias	2	4,4
No serias	43	95,6
Causalidad		
Probables	9	20
Posibles	34	75,6
Improbables	1	2,2
Condicionales/No clasificadas	1	2,2
Mecanismo de generación		
A	20	22,2
B	14	48,9
X	11	28,9
Prevenibilidad		
Prevenibles	10	22,2
No prevenibles	22	48,9
Inclasificables	13	28,9

Con respecto a la causalidad 9 RAM fueron catalogadas como probables (20%), 34 como posibles (34%), 1 como condicional/no clasificada (2,2%) y 1 como improbable (1%).

En relación al mecanismo de generación 20 RAM fueron de tipo A (44,4%), 14 de tipo B (31,1%), y las 11 restantes fueron catalogadas como tipo X (24,5%).

Con respecto a la prevenibilidad 10 RAM fueron consideradas prevenibles (22,2%), 22 no prevenibles (48,9%) y 13 fueron inclasificables (28,9%).

En cuanto a la distribución por género de las RAM se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,14$) (33 RAM en 878 (3,75%) mujeres y 12 RAM en 517 (2,32%) hombres).

Con respecto a la distribución por edad, las RAM fueron más frecuentes en pacientes de 60 años o más ($p = 0,000000$) (15 RAM en 990 (1,51%) pacientes menores de 60 años, y 28 RAM en 404 pacientes (6,93%) mayores de 60 años).

La distribución de las RAM de acuerdo al órgano/sistema afectado y los grupos de medicamentos implicados se presenta en los cuadros 4 y 5 respectivamente.

Tabla 4. Distribución de RAM de acuerdo al órgano o sistema afectado.

Órgano/Sistema afectado	No. de RAM	%
Sistema nervioso vegetativo	11	17,7
Sistema nervioso central y periférico	9	14,5
Trastornos generales y de todo el organismo	9	14,5
Trastornos cardiovasculares generales	8	12,9
Piel y apéndices	7	11,3
Gastrointestinal	7	11,3
Plaquetas, hemorragias y coagulación	2	3,2
Urinario	2	3,2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	1	1,6
Trastornos de la visión	1	1,6
Trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares	1	1,6
Trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos	1	1,6
Trastornos vasculares extracardíacos	1	1,6
Respiratorio	1	1,6
Trastornos en el mecanismo de resistencia	1	1,6

Tabla 5. Grupos de fármacos* implicados en la generación de RAM.

Grupos de fármacos	No. de RAM	%
Cardiovasculares	21	46,7
Antimicrobianos para uso sistémico	6	13,3
Tracto alimentario y metabolismo	4	8,9
Sangre y órganos formadores de sangre	4	8,9
Preparaciones hormonales sistémicas excluyendo las hormonas sexuales e insulinas	4	8,9
Sistema músculo – esquelético	2	4,4
Sistema respiratorio	2	4,4
Sistema nervioso	1	2,2
Órganos de los sentidos	1	2,2

*Según clasificación ATC

Los sistemas/órganos más frecuentemente afectados por las reacciones adversas a medicamento de acuerdo a la clasificación de la OMS fueron los siguientes:

trastornos del sistema nervioso vegetativo: 11 (17,5%), trastornos del sistema nervioso central y periférico: 9 (14,3%), trastornos generales y de todo el organismo: 9 (14,3%), trastornos cardiovasculares generales: 8 (12,7%), trastornos de la piel y apéndices: 7 (11,1%), trastornos del sistema gastrointestinal: 7 (11,1%), trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación: 2 (3,2%), trastornos del sistema urinario: 2 (3,2%), trastornos del metabolismo y nutrición: 1 (1,6%), trastornos de la visión: 1 (1,6%), trastornos mio-, endo-, pericárdicos y valvulares: 1 (1,6%), trastornos de la frecuencia y ritmo cardíacos: 1 (1,6%), trastornos vasculares extracardíacos: 1 (1,6%), trastornos del sistema respiratorio: 1 (1,6%), trastornos en el mecanismo de resistencia: 1 (1,6%).

Con respecto a los grupos de fármacos más frecuentemente implicados en la generación de RAM de acuerdo a la Clasificación ATC del medicamento se encontró lo siguiente: cardiovasculares: 21 (46,7%), antimicrobianos para usos sistémico: 21 (13,3%), tracto alimentario y metabolismo: 4 (8,9%), sangre y órganos formadores de sangre: 4 (8,9%), preparaciones hormonales sistémicas excluyendo las hormonas sexuales e insulinas: 4 (8,9%), sistema músculo–esquelético: 2 (4,4%), sistema respiratorio: 2 (4,4%), sistema nervioso: 1 (2,2%), órganos de los sentidos: 1 (2,2%).

Se presentaron dos casos de RAM serias que se detallan en la tabla 6.

Tabla 6. Descripción de los 2 casos de RAM serias.

Género	Femenino	Masculino
Edad	60 años	60 años
RAM sospechada	Extrasístoles supraventriculares	Angina inestable
Sistema/ órgano afectado	Trastorno de la frecuencia y ritmo cardíacos	Trastorno mio-, endo-, pericárdico y valvular
Medicamento sospechoso	Digoxina	Ácido acetilsalicílico
Grupos de medicamentos	Cardiovasculares	Sangre y órganos formadores de sangre
Mecanismo de generación	A	X
Vía de administración	Oral	Oral
Prevenibilidad	Prevenible	Prevenible
Proveniencia	Reporte espontáneo	Reporte espontáneo

Una de las RAM serias consistió en extrasístoles ventriculares asociadas al uso de digoxina en una mujer de 60 años, mientras que la otra consistió en una angina inestable en un hombre de 60 años usuario de ácido acetilsalicílico (fallo terapéutico) y en quien se confirmó la adherencia al tratamiento antiagregante.

DISCUSIÓN

La prevalencia de RAM encontrada en el presente estudio (2,8%) no es despreciable y sirve como un estimado de la prevalencia de reacciones adversas en población ambulatoria en el medio urbano colombiano. Esta prevalencia es menor que la encontrada en la prueba piloto, pero es consistente con la reportada en la literatura¹³. Una de las limitaciones más importantes del presente estudio consiste en que la identificación de las reacciones adversas dependió exclusivamente del criterio de un único evaluador. Sin embargo, la prevalencia encontrada en el presente estudio está de acuerdo con las cifras encontradas en la literatura, en la que estudios similares hallaron prevalencias que oscilaron entre el 1,7% y el 10,6% de consultas debidas a eventos o reacciones adversas a medicamento tanto en consulta ambulatoria como de urgencias³⁻¹⁴. Es importante resaltar que el sistema de reporte voluntario modificado tuvo una sensibilidad del 26,7%; lo cual es muy superior a los reportes de la literatura según los cuales con el reporte voluntario habitual se detectan aproximadamente 1 de cada 1000 a 20 000 reacciones adversas observadas^{21,22}. Por lo tanto, la adopción del sistema de reporte espontáneo modificado se propone como una alternativa novedosa, tendiente a disminuir el subreporte, para el desarrollo de programas de farmacovigilancia al interior de las instituciones asistenciales.

Con respecto a la distribución de frecuencias de los sistemas corporales afectados de acuerdo a la clasificación de sistema/órgano/clase afectado de la OMS se encontró que el más afectado fue el sistema nervioso vegetativo, seguido por el sistema nervioso central y periférico, y los trastornos generales y de todo el organismo. Posteriormente aparecen los trastornos cardiovasculares generales, seguidos por los trastornos de la piel y anexos; y los trastornos del sistema gastrointestinal. Los sistemas afectados en la gran mayoría de los estudios coinciden con los del presente estudio, que sin embargo tuvo una distribución de frecuencias un poco diferente⁶⁻¹².

En cuanto a los grupos de fármacos implicados en la generación de las RAM, los fármacos cardiovasculares contaron para la mayoría de reacciones adversas, seguidos muy de lejos por los antimicrobianos para uso sistémico, los fármacos del tracto alimentario, los que actúan en la sangre y los órganos formadores de sangre, y las preparaciones hormonales sistémicas

excluyendo las hormonas sexuales e insulinas. Hay gran disparidad en los grupos de fármacos involucrados en la generación de reacciones adversas en los diferentes estudios. Seguramente este hecho esté directamente relacionado con los patrones de prescripción de las diferentes instituciones antes que con problemas de seguridad de las moléculas como tal.

Con respecto a la seriedad de las reacciones adversas la gran mayoría correspondieron a reacciones no serias mientras un pequeño porcentaje correspondió a reacciones serias. Estas cifras están de acuerdo con el tipo de institución en la que fue llevado a cabo el estudio.

Sobre la relación de causalidad de los diferentes fármacos en la generación de las reacciones adversas se encuentra que hay un franco predominio de las catalogadas como posibles seguidas por aquellas catalogadas como probables. En general es claro que es muy difícil caracterizar una reacción adversa como definitiva, puesto que la gran mayoría de algoritmos exigen la reaparición de la reacción adversa tras la reexposición, lo cual ocurre de manera infrecuente en la práctica clínica habitual.

De acuerdo al mecanismo de generación, las RAM fueron catalogadas en su mayoría como RAM de tipo A, seguidas por las RAM de tipo B y las RAM de tipo X. Los resultados absolutos están de acuerdo con un principio farmacológico elemental que consiste en que si las reacciones tipo A dependen de las propiedades farmacológicas del producto, deben producirse con una frecuencia mucho más alta. Se considera de gran valor la inclusión de la categoría X para caracterizar desde el punto de vista del mecanismo de generación a algunas RAM que no se pueden clasificar satisfactoriamente dentro de las categorías A y B.

El 22,2% de las RAM fueron consideradas como prevenibles. Dentro de las limitaciones del estudio no se tuvieron en cuenta algunas variables que pudieron contar para un mayor número de reacciones adversas prevenibles como el peso del paciente o el estado de la función hepática y renal. Quedó de manifiesto en el presente estudio que las causas más frecuentes de RAM prevenibles fueron la falta de monitoreo terapéutico de fármacos como la falta de cumplimiento de la terapia, que son problemas cuya corrección habría de redundar en disminución de la frecuencia de presentación y/o de la severidad de las reacciones adversas a medicamentos.

Aunque no fue explorado en el presente estudio, se plantea la necesidad de desarrollar métodos tendientes a evaluar el impacto de este tipo de programas en la calidad de la prescripción, pues éste debe ser siempre el ánimo fundamental de cualquier programa de farmacovigilancia.

Al realizar la exploración de asociaciones entre

la presentación de reacciones adversas y la edad y el género es importante mencionar que estos hallazgos son exploratorios, pues el estudio no estuvo diseñado para hallar diferencias entre estas proporciones. El mayor número de RAM en el género femenino (Tabla 2) obedece al hecho de que este género representó la mayor parte de la población consultante, la diferencia de frecuencia de RAM entre géneros no fue estadísticamente significativa. De manera similar a lo reportado en la literatura, las RAM en el presente estudio fueron más frecuentes en pacientes ancianos⁶⁻⁸.

En conclusión, las RAM representan una proporción significativa de consultas en población ambulatoria en nuestro medio. El sistema de reporte espontáneo modificado detectó un porcentaje importante de RAM, por lo que se propone como una alternativa válida tendiente a aumentar el número de reportes en instituciones asistenciales. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para evaluar su viabilidad a largo plazo y el mantenimiento en la tasa de notificación. Adicionalmente, se plantea la necesidad de desarrollar métodos que tienden a evaluar el impacto de este tipo de programas en la calidad de la prescripción a través del desarrollo de estudios de utilización de medicamentos.

Es importante mencionar que aunque no fue el objetivo del presente estudio, las RAM representan un costo muy importante para el sistema de salud. De hecho, en el estudio realizado por Segura y col. se calculó que las RAM le costarán a finales del año 2009 la suma de 165,000 millones de pesos al sistema de salud colombiano²³. La importancia del médico en el reporte de las RAM es fundamental en el sentido de que probablemente se trata del profesional de la salud con mayor conocimiento sobre el perfil de seguridad de los medicamentos y a su vez el que más cerca está de los pacientes, a diferencia de otros profesionales bien entrenados en este tema como los químicos farmacéuticos, por lo que la sospecha de RAM por parte del clínico es una información muy valiosa, la cual debe ser canalizada adecuadamente al interior de las instituciones asistenciales, con el fin de llevar a cabo el análisis de la reacción y su respectivo reporte al INVIMA.

Adicionalmente, es de resaltar la importancia que está cobrando el empleo de las bases de datos electrónicas en los servicios de salud para realizar investigación en Farmacovigilancia. De hecho, un estudio publicado recientemente que empleó esta metodología de búsqueda activa contó con un tamaño de muestra de 701,547 individuos y un periodo de observación de dos años encontrando una frecuencia de presentación de RAM como motivo de consulta a los servicios de Urgencias de 2,4 individuos por 1,000 pacientes tratados en estos servicios²⁴.

Finalmente, vale la pena mencionar que existen muchas razones por las cuales los médicos no reportan las RAM dentro de las que se han citado el

desconocimiento, la falta de tiempo, la irrelevancia y la pereza. Los autores esperamos que los médicos y los futuros médicos lectores de este artículo se animen a reportar las sospechas de RAM de las cuales tengan conocimiento y hagan parte activa del apasionante mundo de la Farmacovigilancia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la Gerencia de la ESE Luis Carlos Galán Sarmiento y a los médicos de la institución quienes amablemente contribuyeron con sus reportes al desarrollo del estudio. También expresamos nuestro agradecimiento a la Dra. Erika Ardila quien contribuyó al proceso de revisión de historias clínicas y de entrevistas a pacientes y a la Dra. Esperanza Holguín, quien contribuyó al análisis estadístico de los resultados. Finalmente queremos agradecer a la Srta. Carolina Quiroga quien contribuyó a la traducción del resumen del artículo al idioma inglés.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber tenido conflicto de interés de ningún tipo al momento de realizar el estudio.

FINANCIACIÓN

Esta investigación fue financiada con fondos propios. Se empleó el Sistema de Bibliotecas (SINAB) de la Universidad Nacional de Colombia para la búsqueda de información.

SUMMARY

Adverse drug reactions occurrence between september 20 and october 2 in 2004 in Centro de Atención Ambulatoria Central ESE Luis Carlos Galán Sarmiento in Bogotá, Colombia.

Introduction: Adverse drug reactions represent an important public health problem. However, the importance of this problem in ambulatory care in Colombia is unknown. Objective: establishing the prevalence of adverse drug reactions as the reason for visiting an emergency department. Materials and methods: the study took place at the "Luis Carlos Galán Sarmiento Empresa Social del Estado" Emergency Department's Central Outpatient Centre in Bogotá. It was carried out between September 20th and October 2nd 2004. The adverse drug reactions were identified by an evaluator who reviewed all clinical histories, noting when physicians had indicated that a reaction had occurred. The patients were contacted. Two people evaluated causality, the degree of preventability and the mechanism producing the adverse drug reactions. Results: 45 adverse drug reactions were recorded in 1,395 visits made during a two-week period (2.8%). Modified spontaneous report detected 26.7% of adverse drug reactions identified by active search. 73.3% of all identified adverse drug reactions occurred in females, 64.9% in people older

than 60; 75,6% were possible (causality assessment), 95,6% were non serious, 44,4% were of A type (mechanism producing the adverse drug reactions), and 22,2% were preventable. Conclusions: adverse drug reactions represent an important proportion of the reasons for outpatient consultation; the modified spontaneous report system detected a fourth part of those. There were no statistically significant differences between gender and adverse effects frequency. Adverse drug reactions occurred more frequently in elderly patients. Two out of each 10 adverse drug reactions could have been prevented.

Key words: Pharmacoepidemiology. Drug utilization. Medicamentous disease. Emergency medical services. Ambulatory care. Secondary effect.

Una versión corta de este artículo ha sido publicado en la Revista de Salud Pública: Rev. salud pública. 10(2):315-321, 2008.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. The importance of pharmacovigilance - safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 2002.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint, Part 1. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2002.
- Bustamante C, Calderón C, Castillo I, Cifuentes P, Ramírez J. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de ingreso al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Teletón. *Cuadernos de Medicina en Investigación y Salud* 2007;1:33-41.
- Güemes M, Sanz E, García M. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:511-8.
- Muñoz M, Ayani I, Rodríguez-Sasiain M, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 1998;11:92-8.
- Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54:959-63.
- Budnitz D, Shehab N, Kegler S, Richards Ch. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
- Bednall R, McRobbie D, Hicks A. Identification of medication-related attendances at an A and E department. *J Clin Pharm Ther* 2002;28:41-5.
- Nieremberg D, Melmon K. Introduction to clinical pharmacology and rational therapeutics. En: *Clinical Pharmacology*. New York: McGraw - Hill, 2002.
- Gandhi T, Weingart S, Borus J, Seger A, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
- Gurwitz J, Field T, Harrold L, Rothschild J, Debellis K, Seger A, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.
- Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26.
- Martin R, Kapoor K, Wilton L, Mann R. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:119-20.
- Aronson J, Ferner R. Clarification of Terminology in Drug Safety. *Drug Saf* 2005;28:851-70.
- Meyboom R. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7:S-63-5.
- Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:181-6.
- Sweetman S (Ed). *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 2004.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.
- Hunziker T, Bruppacher R, Kuenzi U, Maibach R, Braunschweig S, Halter F, et al. Classification of ADRs: a proposal for harmonization and differentiation based on the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974-1993. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:159-63.
- Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.
- Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43: 177-81.
- Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401-7.
- Budnitz D, Pollock D, Weidenbach K, Mendelsohn A, Schroeder T, Annet J. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA*. 2006;296:1858-66.