

Comunicación breve / Short report

Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas

Importance of active retrieval in adverse drug reactions detection

Elena NAVARRO-CALDERÓN, María José NAVARRO, Julio MUELAS, Vicente ESCOMS, Rafael RODRIGUEZ, Antonio SALAZAR.

RESUMEN*

Las reacciones adversas medicamentosas son causa de un aumento de mortalidad y de costes hospitalarios. En España, la declaración de RAM se realiza de manera espontánea. Nuestro objetivo fue evaluar el potencial del Conjunto mínimo básico de datos en la vigilancia de las RAM recuperando los diagnósticos de alta hospitalaria y delimitándolos a los epígrafes del Código Internacional de Enfermedades 9ª edición de mayor importancia.

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo del periodo 01-enero-1999 al 31-diciembre-2001.

La fuente de información fue el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

El 64.5% de las altas correspondieron a RAM y estaban agrupadas únicamente en 5 códigos CIE, con elevada desproporción de las mujeres (60%). El 69.64% fueron diagnósticos principales representando una carga de 5.892 días dándose el mayor número de altas en medicina interna.

El 90% de las RAM se recogió con 4 diagnósticos. Los epígrafes genéricos requieren una revisión individualizada de los procesos en documento primario.

Palabras clave: Reacción adversa medicamentosa. Estudio de altas. Sistema vigilancia.

ABSTRACT†

Adverse drug reactions (ADR) are a cause of increasing mortality and the hospital costs. In Spain, ADR communication is made in an spontaneous basis way . Our aim was to evaluate potentiality of the Conjunto Mínimo Básico de Datos in the surveillance of the ADRs by retrieving hospital discharge diagnosis and limiting them to the main epigraphs of the International Diseases Code 9th Edition.

A retrospective longitudinal study was done during the period 01-Jan-1999 to 31-Dec-2001. Information source was Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

64.5% of admissions concerned to ADRs and they were included in just 5 ICD codes, with a high disproportion of women (60%). 69.64% were main diagnosis representing a 5,892 days stay, having the highest number of discharges in Internal Medicine.

90% of ADRs was retrieved with 4 diagnosis. The general epigraphs require a individual review of the proceedings in primary document.

Keywords: Adverse drug reactions. Discharge study. Surveillance systems

(Español)

INTRODUCCIÓN

La cuantificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM) constituye la base de un sistema de vigilancia y, por tanto, un sistema de

* Elena NAVARRO-CALDERÓN: Licenciada en Farmacia. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública Valencia. Conselleria de Sanitat. Valencia

María Jose NAVARRO: Licenciada en Medicina. Servicio de Ordenación y Control del Medicamento. Conselleria de Sanitat. Valencia

Julio MUELAS: Licenciado en Medicina. Servicio de Ordenación y Control del Medicamento. Conselleria de Sanitat. Valencia

Vicente ESCOMS: Licenciado en Medicina. Servicio de Análisis de Sistemas de Información Sanitaria. Conselleria de Sanitat. Valencia

Rafael RODRÍGUEZ: Doctor en Farmacia. Departamento de Bromatología y Toxicología. Facultat de Farmàcia. Universitat de Valencia

Antonio SALAZAR: Licenciado en Medicina. Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública Valencia. Conselleria de Sanitat. Valencia. Dirección: Centre de Salut Pública de Valencia. C/ Sant Vicent 83-85. 46007 VALENCIA

† Elena NAVARRO-CALDERON: MScPharm. Epidemiology Section. Valencian Public Health Center.. Valencia State Department of Health (Spain)

María Jose NAVARRO: MD. Medicines control service. Valencia State Government (Spain)

Julio MUELAS: MD. Medicines control service. Valencia State Government (Spain)

Vicente ESCOMS: MD. Health Information System Analysis Service. Valencia State Department of Health (Spain)

Rafael RODRÍGUEZ: PhD, PharD. Bromatology and Toxicology department. Faculty of Pharmacy, University of Valencia (Spain).

Antonio SALAZAR: MD. Epidemiology Section. Valencian Public Health Center.. Valencia State Department of Health (Spain). Address: Centre de Salut Pública de Valencia. C/ Sant Vicent 83-85. 46007 VALENCIA

información sanitaria con las siguientes características: recolección, análisis, interpretación y disseminación continua y sistemática de datos¹. Desde la década de los 90 Tacker y Berkelman establecen las ventajas de complementar la notificación espontánea de eventos en vigilancia con la "búsqueda activa" de dichos procesos².

Una RAM según la Organización Mundial de la Salud, se define como cualquier respuesta nociva o no intencionada a un fármaco que ocurre a dosis usualmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento. Se excluyen los fallos terapéuticos, envenenamientos intencionados y abusos de drogas³.

Dichos efectos son la causa de un aumento de mortalidad en ciertos grupos poblacionales⁴⁻⁸ y de costes hospitalarios^{9,9} debidos, tanto a los ingresos directos por reacciones adversas, como al aumento de la estancia derivada de ellas. Existe constancia acerca de la importancia de estos procesos en EEUU ya que constituyen la cuarta causa de muerte pese a que su gravedad suele estar infraestimada.

En España, la declaración de RAM se realiza de manera espontánea por los profesionales sanitarios, no utilizándose métodos de búsqueda activa para su recuperación. Diversos estudios afirman la mejora que se produce al incluir la búsqueda directa en las bases procedentes de los centros de atención primaria u hospitalarios¹¹⁻¹³. La mayoría de estudios realizados en nuestro país están relacionados con la presencia de reacciones adversas asociadas a cierto tipo de fármacos¹⁴⁻¹⁶, siendo escasos los estudios poblacionales, relacionados éstos mayoritariamente con problemas geriátricos⁷⁻⁸.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar el potencial de información que el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) puede aportar en la vigilancia de las RAM mediante la recuperación de los diagnósticos de alta hospitalaria y su delimitación a los epígrafes del Código Internacional de Enfermedades (CIE) novena edición de mayor importancia.

Este objetivo se concretó al analizar las altas hospitalarias debidas a las RAM y aquellas derivadas del ingreso hospitalario, durante un periodo de tres años comprendidos entre 1999 y 2001, para establecer el perfil de la población ingresada por estos procesos. Del mismo modo, se pretendió clarificar la necesidad de la búsqueda informática para la recuperación de los procesos que, de otra manera, no son recogidos por los Centros de Farmacovigilancia.

Se debe destacar finalmente la dificultad asociada a la codificación de dichos procesos según el CIE-9 que en numerosos casos no recoge el fármaco que fue la causa de la reacción sino la RAM sin especificar el origen.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo al objeto de estudiar las altas hospitalarias relacionadas con los efectos adversos medicamentosos en la Comunidad Valenciana que abarcó el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2001.

Mediante facilidades administrativas de la Dirección General de Farmacia se obtuvieron los registros de altas de los Servicios de Admisión de los hospitales públicos de la Comunidad.

Se incluyeron en el estudio todos los códigos de la CIE-9 relacionados tanto con reacciones adversas a fármacos como con los envenenamientos debidos a ellos con el fin de reducir las pérdidas debidas a la clasificación. Dichos códigos estaban incluidos en: 292.2; 535.4; 692.0-693.9; 760.79; 960.0-995.9. Se definió la población diana como todo sujeto, independientemente de la edad, que hubiera causado un alta hospitalaria debida a RAM o aquellos pacientes en que estas se produjeran durante el ingreso hospitalario en cualquier hospital público de la Comunidad Valenciana durante el periodo de estudio.

Como fuente de información se utilizó el CMBD que registra las altas hospitalarias ocurridas en la Comunidad Valenciana. Las variables recuperadas de dicha base fueron: sexo, fecha de nacimiento, provincia, centro de ingreso, fecha de ingreso, fecha de alta y servicio. Del mismo modo se incluyeron los tres primeros diagnósticos y el tipo de alta así como la expresión literal de los mismos. Como variables transformadas se utilizaron la edad al ingreso, el grupo de edad y el tiempo de estancia.

Se analizaron estadísticamente los resultados mediante el paquete informático SPSS 8.0, ofreciéndose la frecuencia de distribución de variables.

RESULTADOS

El 64,5% de las 1461 altas recuperadas correspondieron a 942 RAMs. Todas ellas estaban agrupadas únicamente en 5 códigos CIE; los más frecuentes fueron efectos adversos inespecíficos a fármacos (CIE-9: 995.20) en el 61,25%, shock anafiláctico (CIE-9: 995.00) en un 12.85% y edema angioneurótico en un 6.8%. Los shocks debidos a anestesia únicamente alcanzan el 0,32%, lo que será comentado en la discusión (tabla 1).

Los efectos adversos inespecíficos a fármacos fueron los que se produjeron en una mayor proporción, un 62.7% en 1999, un 61.7% en 2000 y un 59.6% en 2001, siendo el edema angioneurótico el menos representado, apareciendo en un 11,5% en 1999, un 7,9% en 2000 y un 12,6% en 2001.

Tabla 1. Altas recuperadas correspondientes a RAM y envenenamientos en los años 1999 a 2001.

Diagnósticos	1999	2000	2001	Total	%
995.20 Ef. Adv. Inesp. fármacos	175	203	199	577	39,5
995.00 Shock anafiláctico	38	44	39	121	8,3
995.10 Edema angioneurótico	32	26	42	100	6,8
693.00 Dermatitis por fármacos	33	54	54	141	9,7
995.40 Shock debido anestesia	1	2	0	3	0,2
envenenamientos	162	171	186	519	35,5
Total	441	500	520	1461	100,0

Las reacciones adversas recogidas son diagnósticos principales en un 69.64%, diagnósticos secundarios en un 30.36%, siendo en un 18.36% de tipo primer secundario y en un 12.00% de los casos de tipo segundo.

Las características etáreas muestran una elevada desproporción a favor de las mujeres (60%) frente a los hombres (40%) y una media de edad de 57 años.

En la distribución por grupos de edad y sexo (figura 1) podemos observar la existencia de 3 grandes agrupaciones: La primera incluye sujetos mayores de 65 años y representa el 43,4% de las RAM, la segunda incluye los niños de 0 a 4 años con el 4,9% de las RAM y la tercera incluye los adultos entre 20 y 59 años cuya proporción es similar.

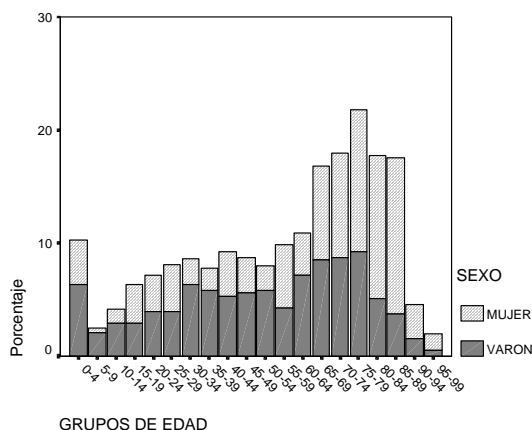


Figura 1. Distribución por edad y sexo de la población ingresada por efectos adversos medicamentosos.

El sexo constituye una variable diferencial según el grupo de edad, así, las mujeres jóvenes de 15 a 29 años presentan una mayor proporción de RAM, quizás vinculadas a los fenómenos de automedicación y paridad. Es igualmente observable en las mujeres el efecto 'cohorte de supervivientes' en las mujeres mayores de 65 años.

De acuerdo con la Tabla 2 el 76% de las altas por o con RAM se concentran en 10 servicios hospitalarios, entre los que destacan Medicina Interna con un 28,7%, Unidad de Corta y Media Estancia con un 10,7%, Cardiología con un 8,6% y Servicio de Urgencias con un 7,5%.

Los procesos derivados de RAM o con RAM representaron una carga asistencial de 5829 estancias en el periodo estudiado, con una media de días de estancia por proceso de 6.2 días, sin observar diferencias por razón de sexo.

No se encontró ninguna diferencia en la duración de la misma entre ambos sexos, siendo 6.08 días en hombres y 6.26 días en mujeres, siendo los pacientes del grupo de 70 a 79 años los que presentan una estancia media superior de 8 días.

Tabla 2. Distribución por servicios de alta de los eventos asociados a efectos adversos medicamentosos.

Servicio	Frecuencia	%
Medicina Interna	270	28,7
Unidad Corta y Media Estancia	101	10,7
Cardiología	81	8,6
Servicio de Urgencias	71	7,5
Pediatría	39	4,1
Unidad Enfermedades Infecciosas	36	3,8
Alergias	33	3,5
Oncología	30	3,2
Hematología	30	3,2
Dermatología	27	2,9
Otros	224	23,8
Total	942	100,0

El código CIE que supone estancias más prolongadas es el relativo a "dermatitis debidas a fármacos" con una duración media de 9.08 días, siendo los *shock* debidos a anestesia y los anafilácticos los que ingresan menos días, 3,3 y 4.18 respectivamente.

Destaca el hecho que un RAM sea el motivo de ingreso, encontrándolo como diagnóstico primario, o se produzca durante el tratamiento administrado en el hospital, segundo o tercer diagnóstico, varía de manera significativa la estancia hospitalaria. Así, el "shock anafiláctico" (CIE-9: 995.00) que como diagnóstico principal conlleva estancias medias de 3 días, al producirse tras la implantación de una terapia farmacológica hospitalaria, alcanza los 9.5 días de estancia media. Del mismo modo la "dermatitis debida a fármacos" pasa de 7 a 14 días.

Finalmente, los procesos estudiados causaron 22 éxitos que corresponden a un 2.34% de las altas por RAM, y siendo las altas domiciliarias las que se producen de manera mayoritaria (93,2%).

DISCUSIÓN

La elección de toda población a estudio conlleva un cierto grado de arbitrariedad que se intentó reducir mediante la ampliación del tiempo de estudio.

La utilización de registros hospitalarios limita, sin duda, la identificación diferencial de los procesos a estudio; no obstante, el objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el potencial informativo de las altas hospitalarias el cual fue adecuado en función de los resultados obtenidos.

Es destacable que más del 90% de las RAM puede ser recogido a partir de 4 diagnósticos de alta, sin que los envenenamientos u otros diagnósticos concretos alteren la identificación de los procesos.

Resulta evidente considerar que los epígrafes genéricos, por ejemplo 995.20 "Efectos Adversos Inespecíficos de los Fármacos", que representan el 61,25% de las RAM observadas, requieren una revisión individualizada de los procesos a través del documento primario, historia clínica, que aporte una información detallada del principio activo implicado.

La ausencia de estudios similares impide la adecuada comparación externa de los resultados.

No obstante, la elección del periodo a estudio y la exhaustividad del CMBD aportan criterios de suficiente validez interna que en términos cuantitativos se manifiestan en la frecuencia constante de episodios detectados cada año y, cualitativamente, en la identificación de los grupos de edad con mayor riesgo, siendo coherente con otros estudios la elevada proporción de ancianos y la presencia del efecto cohorte de supervivencia en las mujeres mayores de 70 años¹⁷.

De igual modo, la baja detección 'shock debido a anestesia' (CIE-9: 995.40) podría poner de manifiesto que algunos diagnósticos ligados a la práctica médica podrían estar poco representados en los registros de altas, opinión que no puede ser concluyente sin un estudio más detallado.

En conclusión, la mortalidad en los procesos asociados a RAM permite considerar la búsqueda activa de reacciones adversas como un procedimiento viable y necesario para incrementar la validez y efectividad en la vigilancia de RAM.

Bibliografía / References

1. Batista R, Gandul L. La vigilancia en salud a nivel de la atención primaria. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, Abril-Junio, 1995.
2. Thacker SB, Berkelman RL. Public Health surveillance in the United States. *Epidemiol Rev.* 1988; 10; 164-190.
3. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of the Hospital. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1966. Technical Report Series No. 425.
4. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60(3): 253-259.
5. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, Lastella M, Blandizzi C, Del Tacca M. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. *Pharmacol Res.* 2004; 49(1): 85-91.
6. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Cordon C, Moreno A, Portoles A. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med.* 2003; 31(3): 694-698.
7. Vila A, San Jose A, Roure C, Armadans L, Vilardell M; Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2003; 120(16): 613-618.
8. Alcalde P., Dapena M., Nieto M, Fontecha B. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 06 2001 ; 36: 340-344.
9. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(3): 319-26.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279(15): 1200-1205.
11. Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. *Drugs Aging* 2003; 20(10): 769-776.
12. Bates DW, Evans RS, Murff H, Stetson PD, Pizziferri L, Hripcsak G. Detecting adverse events using information technology. *J Am Med Inform Assoc.* 2003; 10(2): 115-128.
13. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med.* 2003; 18(1): 57-60.

14. de la Serna Higuera C, Rodríguez Gómez SJ, Pérez Villoria A, Martínez Moreno J. Hepatitis aguda colestásica inducida por dextrometorfano. *Gastroenterología y Hepatología* 1999 ; 22: 400.
15. de la Serna Higuera C, Pérez Villoria A, Rodríguez Gómez SJ, Martínez Moreno J, Betancourt González A, Martín Arribas MI. Lesión hepatocelular inducida por alendronato. *Gastroenterología y Hepatología*,05 2001;24:244-246.
16. Gómez Belda AB, Primo Vera J, Merino Palacios C,Ramos Plá M. Hepatitis por carbamacepina. *Revista de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva*, 01 2001 ; 20: 17-19.
17. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The essentials*. 3rd ed. January 1996.

Experto
en
Seguimiento
Farmacoterapéutico



Universidad de Granada

CENTRO DE FORMACIÓN CONTINUA

EXPERTO EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El objetivo de este curso es lograr una especialización en Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) a pacientes, en base al Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad y Consumo. Para ello, a lo largo de un año, los participantes recibirán 50 horas de enseñanza, en tres sesiones de dos días, donde se les proporcionará formación sobre: entrevista farmacéutica, valoración de la historia farmacoterapéutica, manejo de bibliografía científico-profesional, detección y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos, comunicación dentro del equipo de salud, evaluación de resultados y práctica de sesiones clínicas.

DURACIÓN

250 horas

PROGRAMA

1ª parte (20 h.)

Elaboración de Historias Farmacoterapéuticas

Problemas Relacionados con Medicamentos

Fase de Estudio de casos

Evaluación del Estado de Situación de los pacientes

Comunicación farmacéutico-paciente-médico

Evaluación de resultados

Práctica de sesiones clínicas

MATRÍCULA

975,55 Euros

2ª parte

Sesiones clínicas sobre los pacientes aportados por el grupo

3ª parte

Realización de Seguimiento Farmacoterapéutico a 20 pacientes a lo largo del año

4ª parte

Evaluación de los resultados obtenidos

Elaboración de la memoria

Dirección para remitir el Boletín de Inscripción:
Grupo de Investigación en Atención
Farmacéutica de la Universidad de Granada

e-mail: cts131@ugr.es

Facultad de Farmacia

18071 Granada

Internet: www.ugr.es/local/cts131