

Investigación original / Original research

Exhaustividad de la declaración de reacciones adversas medicamentosas

Comprehensiveness of adverse drug reaction reporting

Elena NAVARRO-CALDERON, Maria José NAVARRO, Julio MUELAS, Antonio SALAZAR.

Texto en español

RESUMEN^{*}

La notificación espontánea es el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos no obstante, las bases de datos que recogen información individualizada sobre el uso de recursos sanitarios en grandes grupos poblacionales aportan una información sustancial que minimiza las desventajas de la notificación pasiva.

Nuestro objetivo fue evaluar la exhaustividad de FEDRA en sus fuentes hospitalarias y determinar los patrones sistemáticos de notificación.

Métodos: Se realizó un estudio transversal retrospectivo para estudiar las altas hospitalarias por reacciones adversas medicamentosas en la Comunidad Valenciana de 01-01-1999 a 31-12-2001. Las fuentes de información fueron el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y FEDRA.

Resultados: Se recuperaron 462 RAM de FEDRA y 942 de CMBD. Se muestran diferencias entre las medias de edad de ambos registros: CMBD 55.62 años y FEDRA 50.21 años. Destaca la diferencia en mujeres mayores de 65 años, 328 registros separan CMBD de FEDRA para 65 y más años, de los que 251 corresponden a mujeres. Existe pues una infranotificación en mayores de 65 años.

Palabras clave: FEDRA, Farmacovigilancia. Sistema de comunicación de reacciones adversas. Vigilancia de productos, Postcomercialización.

ABSTRACT[†]

Expontaneous reporting is the most efficient method to identify risks of drugs used. Nevertheless, databases gathering individualized information on health resources use in great population groups provide an important information that reduce disadvantages of pasive reporting.

Our aim was to assess the comprehensiveness of FEDRA in its hospital sources, and to determine systematic reporting patterns.

Methods: A cross-sectional retrospective study was done to assess hospital discharges with adverse drug reactions in Valencia State from 1-Jan-1999 to 31-Dec-2001. Information sources were Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) and FEDRA.

Results: 462 ADR were retrieved in FEDRA and 942 in CMBD. Differences of average age both between sources are shown: CMBD 55.66, and FEDRA 50.21 years old. Its is noticable the difference in women older than 65 years: 328 records separate CMBD from FEDRA in older than 65 years, where 251 correspond to women. So, there exists an underreporting in older than 65 years.

Keywords: FEDRA. Pharmacovigilance. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Product Surveillance, Postmarketing

(Español)

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados.¹ Con esta finalidad, la farmacovigilancia obtiene la información

^{*}Elena NAVARRO-CALDERÓN: Licenciada en Farmacia. Servicio de Ordenación y Control del Medicamento. 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

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. Medicines Control Service. Valencia State Government (Spain)

María Jose NAVARRO: MD. Medicines Control Service. Valencia State Government (Spain)

Julio MUELAS: MD. Medicines Control Service. Valencia State Government (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

de diversas fuentes siendo la mayoritaria la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios. La utilidad en la generación de señales de la información recogida está fundamentada en su registro en una base de datos común.¹ En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), desde 1992, puso en marcha una base de datos central, denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), con acceso informático desde cada Centro de Farmacovigilancia.²

Aunque, en general, se considera la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios (tarjeta amarilla) como el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos, hay que destacar que la utilización de bases de datos que recogen de forma sistemática información individualizada sobre la actividad asistencial y el uso de recursos sanitarios, minimiza las principales desventajas de la notificación espontánea: la infranotificación que disminuye la sensibilidad, la variabilidad de la tasa de notificación, la difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada y la imposibilidad de cuantificar incidencias.³

Así, los centros hospitalarios permiten, a través del Registro de Altas o Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que registra los datos demográficos y clínicos de los pacientes dados de alta, realizar una comparación entre ambas fuentes a fin de determinar la exhaustividad de los datos de la declaración realizada al SEFV.

Actualmente, las publicaciones relacionadas con las RAM son mayoritariamente casos clínicos⁴⁻⁷, estudios de cohortes⁸ o estudios caso-control⁹, siendo escasos los estudios que referencien los datos recogidos en FEDRA así como su comparación con otras bases de datos.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la exhaustividad de FEDRA en sus fuentes hospitalarias y determinar los patrones sistemáticos de notificación con el fin de mejorarlos.

Se debe destacar finalmente la dificultad asociada a la codificación según el CIE-9 de los procesos recogidos en el CMBD que en numerosos casos no recoge el fármaco que fue causa de la reacción por lo que, para concretarlo, se debería acudir al documento primario (historia clínica). Del mismo modo, destacar la limitación en la comparación de los resultados obtenidos dado que no existen estudios similares.

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 01-01-1999 al 31-12-2001.

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 así como las notificaciones registradas en la base de datos FEDRA.

Se incluyeron en el estudio todos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión 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.

Como fuente de información se utilizó el CMBD, Conjunto Mínimo Básico de Datos, que registra las altas hospitalarias en los hospitales públicos de 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 definió la población diana como todo sujeto, independientemente de la edad, que hubiera causado un alta hospitalaria debida a RAMs 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.

Por otro lado, de la base FEDRA, base de datos que recoge el total de las notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia, se obtuvieron las notificaciones intrahospitalarias correspondientes al periodo de estudio de los centros hospitalarios públicos de nuestra Comunidad. Como variables se recogieron: Edad, sexo, reacción adversa, inicio y fin de RAM, fármaco y gravedad.

Ante la imposibilidad de comparación de los diagnósticos, dado que utilizan diferentes clasificaciones, se realiza la comparación mediante las características de la población incluida: características etáreas y distribución de diagnósticos según edad y sexo. Se estudiaron la desproporción entre series y se compararon las desviaciones por pruebas paramétricas (t-Student), estimando la probabilidad de detección de FEDRA tomando como base de detección el registro más exhaustivo, el CMBD.

Se analizaron estadísticamente los resultados mediante el paquete informático SPSS 8.0.

RESULTADOS

La base de datos FEDRA permitió recuperar 462 notificaciones de RAM procedentes de los hospitales valencianos y durante el periodo

01/01/1999 al 31/12/2001. En estas condiciones, el CMBD de los servicios de admisión permitió recuperar 942 diagnósticos de RAM en la misma población.

Tabla 1. Porcentajes y frecuencias por sexos y grupos de edad en FEDRA y CMBD.

Grupos de edad	CMBD						FEDRA					
	Mujer		Hombre		Total		Mujer		Hombre		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	2	0.35	6	1.59	8	0.85	10	3.97	10	4.76	20	4.33
1-14	29	5.13	37	9.81	66	7.01	17	6.75	20	9.52	37	8.01
15-44	106	18.77	107	28.39	213	22.61	69	27.38	45	21.43	114	24.68
45-64	83	14.69	86	22.81	169	17.94	62	24.60	71	33.81	133	28.79
>65	345	61.06	141	37.40	486	51.59	94	37.30	64	30.48	158	34.20
TOTAL	565	100.00	377	100.00	942	100.00	252	100.00	210	100.00	462	100.00

Podemos observar (tabla1) que la mayor frecuencia de diagnósticos y notificaciones se centró en la población mayor de 65 años, este número absoluto no es indicativo dada la elevada frecuentación hospitalaria de la población anciana. No obstante, observamos diferencias entre ambos registros.

El CMBD concentra el 51,59% de los diagnósticos de RAM en el grupo de edad citado, mientras que para FEDRA los mayores de 65 años representan el 34,20% de sus notificaciones lo que constituye una diferencia estadísticamente significativa ($Z=6.0886$; $p<0.001$).

En sentido contrario, hallamos que los recién nacidos y menores de un año constituyen el 4,76% (20 casos) del registro FEDRA y tan solo un 0,85% (8 casos) en el CMBD, no siendo atribuibles estas diferencias a las diferencias de tamaño de ambos registros ($Z=4.1790$; $p<0.001$).

Resultado obvio de la distribución de los grupos de edad son las diferencias entre las medias de edad de ambos registros: Edad media en CMBD 55,62 años y en FEDRA 50,21 años (t -Student= 5.086; $p<0.01$).

Las diferencias entre registros afectan también a la distribución por sexos. Las mujeres predominan en ambos registros (tabla 1) y representan el 60% y el 54% de los registros CMBD y FEDRA, respectivamente.

Tanto en números absolutos como relativos destaca la diferencia en el grupo de mujeres mayores de 65 años (tabla 2). 328 registros separan CMBD de FEDRA en el grupo de edad de 65 y más años de los que 251 corresponden a mujeres registradas en el CMBD y ausentes en FEDRA.

Las mujeres mayores de 65 años concentran el 49.80% de las diferencias entre ambos registros (tabla 2) seguidas tan solo de los varones de igual edad con un 15.28%.

A fin de clarificar los resultados anteriormente expuestos se realizó la distribución gráfica por edades de ambas poblaciones (figura 1) observando tres tramos diferenciados dentro de la misma.

Así, los menores de 1 año presentan una de las máximas diferencias en la distribución ya que son registrados de manera preferente por FEDRA y, aunque el CMBD podría ser una muestra representativa de los mismos, su utilización no es útil dado la elevada notificación a FEDRA.

Tabla 2. Diferencias entre FEDRA y CMBD en hombres y mujeres por grupos de edad.

Grupo Edad	Dif. CMBD/FEDRA	Mujeres	% Dif	Hombres	% Dif
0	12	8	1,59	4	0,79
1-14	29	12	2,38	17	3,37
15-44	99	37	7,34	62	12,30
45-64	36	21	4,17	15	2,98
65->	328	251	49,80	77	15,28
Total	504	313	62,10	167	33,13

Las reacciones adversas de la población que se encuentra entre 1 y 65 años son recogidas por ambas bases de datos, aunque con una ligera infradetección en FEDRA, por lo que ambas bases serian intercambiables en la detección de dichos procesos.

Como se expone anteriormente, se pone de manifiesto la población no registrada por la base de datos FEDRA y que responde principalmente a la característica de ancianidad.

Cabe resaltar, no obstante, la correspondencia de identificaciones en el grupo de edad entre 50 y 65 años, que comentaremos en la discusión.

La distribución por edades y sexos nos muestra en varones un comportamiento similar en ambas series (figura 2) con una ligera infranotificación a FEDRA en la práctica totalidad de la misma, siendo de este modo una muestra representativa de lo registrado por el CMBD. Únicamente hay que destacar la mayor detección en menores de un año FEDRA por lo que la base de datos hospitalaria no sería útil para la detección de dichos procesos.

En mujeres, figura 3, FEDRA y el CMBD recogen una población similar en pacientes de 1 a 65 años no observándose diferencias entre el registro de ambas bases. Del mismo modo que en varones, FEDRA recoge más casos en menores de un año lo que será comentado en la discusión.

Es en esta población, y en mayores de 65 años, donde el CMBD obtiene mayores diferencias con respecto a FEDRA y donde podría ser de mayor

utilidad la base de datos hospitalaria para recuperar procesos no registrados.

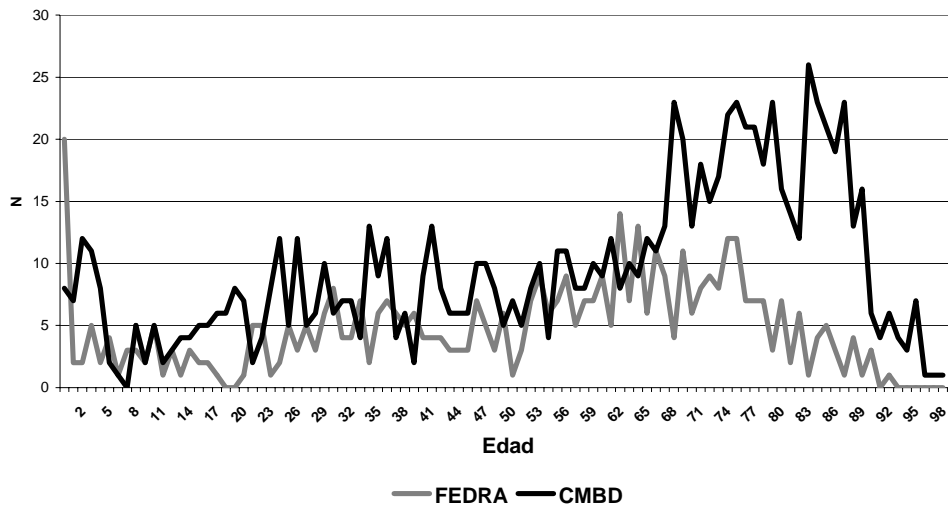


Figura 1. Distribución por edades de los pacientes con reacciones adversas recogidos en FEDRA y CMBD.

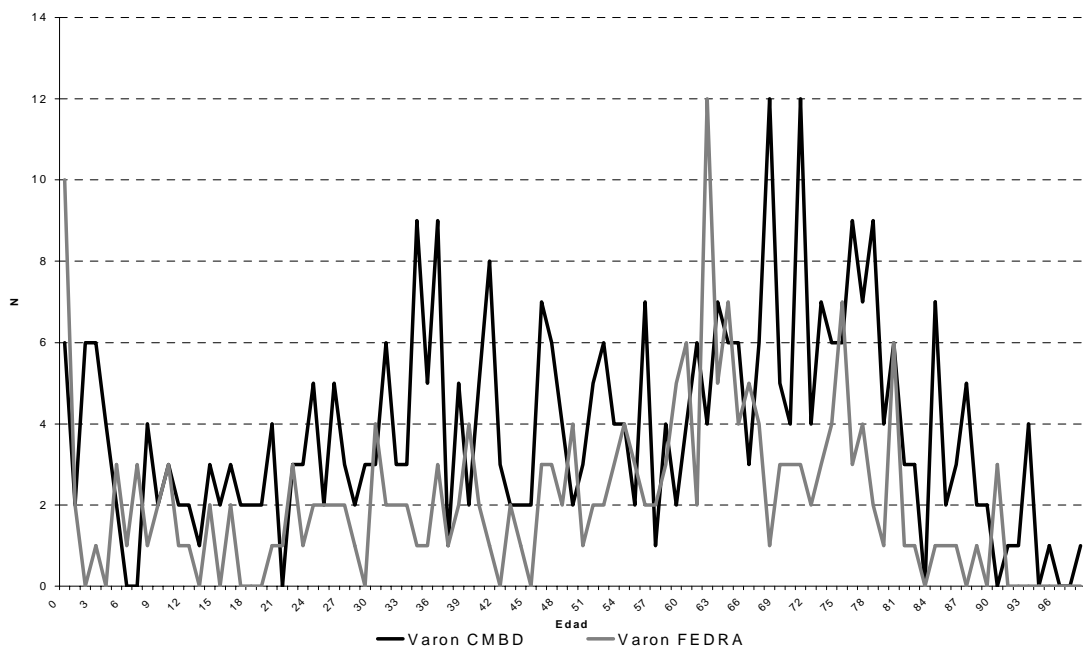


Figura 2. Distribución por edades de varones en FEDRA y CMBD.

DISCUSIÓN

El cruce de registros, constituye la base para establecer las pérdidas, los errores de clasificación y los sesgos, que presentan las bases de datos de la actividad sanitaria.¹⁰

El trabajo expuesto cumple la mayoría de los criterios para efectuar este cruce: Idéntico origen de la información, usos diferentes de la misma y exhaustividad de uno de los registros¹¹. Como resulta habitual en este tipo de relación no se utilizan los mismos códigos de identificación de los procesos.

No obstante, el objeto de nuestro trabajo fue cuantificar la exhaustividad de la base de datos FEDRA y, en nuestra opinión, tal objetivo ha sido alcanzado. La base de datos FEDRA registra el 49% de las reacciones adversas acaecidas en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana.

El periodo utilizado, 3 años, permite contemplar esta información con un elevado grado de estabilidad.

Por ello, podemos afirmar, de acuerdo con la figura 1, que existen sesgos de sobre o infranotificación relacionada con la edad.

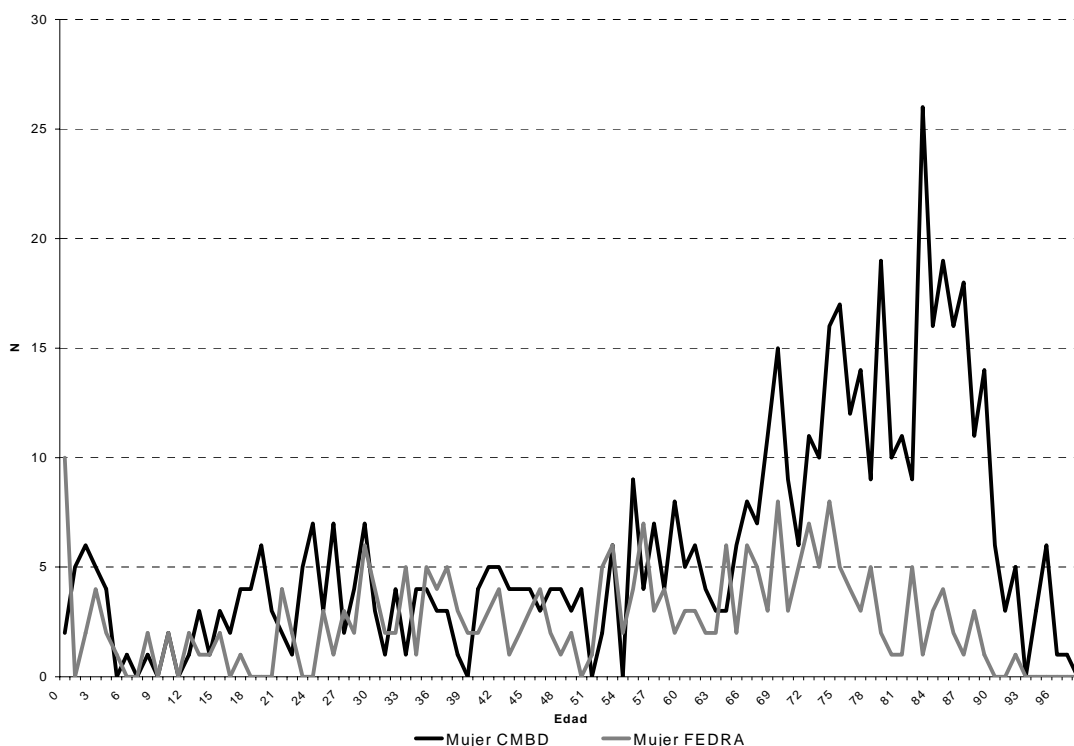


Figura 3. Distribución por edades de mujeres en FEDRA y CMBD.

La sobrenotificación en menores de 1 año podría estar determinada por las características de la base CMBD. Los recién nacidos no poseen Historia Clínica hospitalaria recogiendo los procesos que sufren en la historia clínica de madre. De este modo los diagnósticos principales al alta del CMBD detectan un menor número de procesos en este grupo de edad.

Así mismo, la hospitalización de estos niños conlleva con frecuencia una mayor medicación detectándose las RAM dado el exhaustivo control de los pacientes y notificándose espontáneamente las mismas al Sistema Español de Farmacovigilancia y recogidas en FEDRA.

La infranotificación de los procesos en mayores de 65 años estaría relacionada con la mayor demanda de este grupo poblacional, siendo especialmente significativa en mujeres, fruto del efecto cohorte de supervivientes en las pacientes mayores de 65 años.

La mayor correspondencia entre ambos registros la hallamos en las edades entre 50 y 65 años (figura 1) que podría estar relacionada con los procesos clínicos específicos de estas edades, la especialización de las terapias y la agresividad de los componentes farmacológicos.

Estas edades se corresponden con la mayor mortalidad proporcional por cáncer y enfermedades del corazón (12) así como una mayor demanda de procesos quirúrgicos.(13)

Cabe concluir que solo la búsqueda activa de RAM puede mejorar la precisión en la base de datos FEDRA, considerando que la sobrenotificación de RAM en población infantil está condicionado por los procesos administrativos de la Historia Clínica y, la infranotificación en las ancianas será consecuencia, en nuestra opinión, a la elevada demanda asistencial por parte de este grupo de edad y, en parte también, por la menor importancia social que atribuimos a los procesos de enfermedad en las edades finales de la vida.

Bibliografía / Referencias

- 1.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Buenas prácticas de farmacovigilancia del sistema español de farmacovigilancia.
- 2.- De Abajo FJ, Madurda M, Olaya JF, Palop R. La farmacovigilancia en España. Madrid: ISCIII; 1992 p. 71-88.
- 3.- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Libro de farmacia hospitalaria. URL: <http://www.sefh.es>
- 4.- Pedros C, Cereza G, Laporte JR. First spontaneous reports of adverse reactions to new selective COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118(11): 415-7.

- 5.- Nagore E, Perez-Ferriols A, Sánchez-Motilla JM, Serrano G, Aliaga A. Photosensitivity associated with treatment with trifusal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000; 14(3): 219-21.
- 6.- Vila E, Anguita A, Borrell M. Tendinitis aquilea bilateral como reacción adversa al levofloxacino. A propósito de un caso. *Aten Primaria* 2003; 32: 256-256.
- 7.- Sánchez Calso A, Antón Sanz MC. Hiposudoración por topiramato. *Aten Primaria* 2002; 30 : 257-257.
- 8.- Vargas E, Terleira A, Hernando F, Pérez E, Cordón C, Moreno A, Portolés A. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003; 31(3): 694-8.
- 9.- Terry et al. Association of Frequency and Duration of Aspirin Use and Hormone Receptor Status With Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2004; 291: 2433-40.
- 10.- Studney DR, Hakstian AR. A comparison of medical record with billing diagnostic information associated with ambulatory medical care. *Am J Public Health*. 1981; 71(2): 145-9.
- 11.- Roberts R.O.; Bergstall EJ.; Schmidt L.; Jacobsen SJ. Comparison of self-reported and medical record health care utilization measures. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49(9): 989-95.
- 12.- Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Análisis de la mortalidad por áreas de salud de la Comunidad Valenciana. 2001. Serie F. Núm.23.
- 13.- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. URL: <http://www.ine.es>



Logo Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF) y Programa Dáder.

Aval para la formación Dáder

La actividad formativa titulada: _____

Organizada por _____

En fecha dd/mm/aaaa y celebrada en - - - - -

Reúne los requisitos exigidos por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España), en cuanto a calidad y adecuación con el Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico.

Lo que certificamos a los efectos oportunos.

En Granada, a dd de mm de aaaa



María José Faus
Directora del GIAF-UGR

Aval para la formación Dáder

El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desea garantizar la calidad y adecuación de las actividades formativas que utilicen el Método Dáder, a los estándares del Programa Dáder® para la implantación del seguimiento farmacoterapéutico

Para ello ha creado el “Aval para la Formación Dáder”, cuya concesión garantiza que dicha actividad reúne las condiciones suficientes de calidad y adecuación al Método Dáder.

El Aval para la Formación Dáder tiene carácter gratuito. Las condiciones de solicitud figuran en la página web del GIAF-UGR.

www.giaf-ugr.org

Solicite este aval a los organizadores del curso acompañando el diploma de asistencia.

Las actividades formativas a las que se ha concedido el Aval para la Formación Dáder figuran en la web:

www.giaf-ugr.org/dader/aval.htm