



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vhri](http://www.elsevier.com/locate/vhri)

## Uso del Registro de Solicitudes de Medicamentos no Incluidos en el Listado de Medicamentos Esenciales como Nueva Fuente de Información en los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia

Jefferson Antonio Buendía, MD, MSc, PhD<sup>1,\*</sup>, Andrés Felipe Zuluaga Salazar, MD, MSc<sup>1,2</sup>, Claudia Patricia Vacca González, QF, MSc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UdeA, Medellín, Colombia; <sup>2</sup>Escuela de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santa Fe de Bogotá, Colombia

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the frequency of adverse drugs events (ADEs) as possible causes of request of drugs not included in national essential Medicines list in Colombia. **Methods:** This was a descriptive study developed in a private medical insurance company in Bogota, Colombia. Data were obtained from drug request form of drugs not included in a national essential Medicines list. We analyzed the content of the notes to identify the records related to the occurrence of ADEs in the period 2008 to 2009. Information concerning the adverse event and the drug involved was recorded in a data collection instrument developed by the researchers. The pharmacological classification of drugs was performed according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). **Results:** We study 3,336 request forms of drugs not included in a national essential Medicines list. The level 1 groups of the

ATC of drugs with greater frequency of ADEs were the cardiovascular agents (47%), nervous system agents (24%) and antineoplastic and immunomodulating agents (15%). The great majority was cases of light severity (62.7%) and classified as possible (48.4%). **Conclusion:** The results of this study support the innovative approach of using request form of drug not included in national essential Medicines list to obtain information regarding ADEs in developing countries; recognizing the importance of looking for new sources of report of adverse reactions to diminish the under-notification of ADEs.

**Keywords:** Colombia, efectos adversos de drogas, fuentes.

Copyright © 2013, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

### Introducción

En Colombia, existen ciertos tratamientos y medicamentos que no han sido incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) como consecuencias de las limitaciones de los recursos del sistema, entre otras razones. Por dos décadas, y con ciertas excepciones, el POS ha incluido solo fármacos que aparecen en la lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. No obstante, cuando un paciente sufre una enfermedad grave, que compromete su vida digna y la integridad personal y, además, no ostenta la capacidad económica para proveerse por sí mismo el servicio médico que necesita, puede recurrir ante su Entidad Promotora de Salud (EPS) para acceder a tratamientos por fuera del POS, también conocidos como No POS.

Para garantizar la racionalidad del sistema y asegurar el acceso a medicamentos a quienes realmente lo requieren, existe un mecanismo a través del cual se permite la prescripción y el reembolso de medicamentos No POS. Dicho mecanismo subyace en una justificación clínica adecuada que permita asegurar la ventaja de sustituir un medicamento esencial por uno no incluido en el POS. La justificación puede fundamentarse en

problemas de eficacia, intolerancia, contraindicación, Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), entre otros.

A pesar del sub-registro, las RAM constituyen un problema de salud pública frecuente y creciente, especialmente en países en vía de desarrollo [2]. Por ejemplo, en Colombia la frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados oscila entre el 1,2% y 45% mientras su frecuencia como motivo de consulta está entre el 0,03% y 6,8% [3]. No obstante, también se encontró que ~43% de los profesionales de la salud no reportaba sistemáticamente la ocurrencia de eventos adversos, y 21% reconoció nunca haber realizado este tipo de reportes [4].

Considerando que uno de los retos de los sistemas de información actuales de farmacovigilancia es aumentar el reporte de RAM por parte de pacientes, profesionales y entidades de salud [5], entonces, una opción válida podría ser identificar nuevas fuentes de información de reporte de RAM, más allá de las tradicionales herramientas disponibles a nivel hospitalario. Por ejemplo, el análisis de aquellas solicitudes de prescripciones ambulatorias de medicamentos No POS justificadas por presencia de reacciones adversas al medicamento POS [6]. Hasta la fecha no conocemos un estudio dirigido a este punto.

Conflicts of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

\* Corresponding Author: Jefferson Antonio Buendía, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51d No. 62-83, Medellín, Colombia. Telefax: (+574) 219-6022.

E-mail: [toxicologia@medicina.udea.edu.co](mailto:toxicologia@medicina.udea.edu.co)

2212-1099/\$36.00 – see front matter Copyright © 2013, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2013.10.005>

Nuestro objetivo fue describir la frecuencia de RAM como motivo de solicitudes de medicamentos No POS para uso ambulatorio, justificados ante una EPS con cobertura nacional, y realizar una caracterización de dichas RAM con el fin de estimar su utilidad como una fuente secundaria de reporte de eventos adversos para los sistemas de vigilancia.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se revisaron todas las solicitudes de medicamentos no incluidos en el POS, de pacientes atendidos de manera ambulatoria, entregadas al Comité Técnico Científico (CTC) en una Entidad Prestadora de Salud a nivel nacional, durante los años 2008 y 2009. A la fecha del estudio, dicha EPS contaba con 900,000 afiliados aproximadamente, equivalente a 2% de la población de Colombia, y con cubrimiento en 29 de 32 departamentos del país.

Cada solicitud de medicamento No POS, y según la normativa vigente [6], se acompañaba de una justificación hecha por el médico tratante soportada con la copia de la historia clínica. Dicha solicitud era entregada por el paciente ante su EPS, donde el CTC de la entidad realiza su análisis y daba trámite. Para propósitos del estudio cada solicitud fue revisada por dos profesionales de forma independiente. Se seleccionaron aquellas solicitudes en las cuales la justificación del medicamento No POS era soportada en una probable RAM al medicamento POS. De las solicitudes seleccionadas se obtuvo la información relacionada con edad, sexo, nombre del medicamento POS causante de la probable RAM, síntomas o signos descritos como probable RAM al medicamento POS, y dicha información fue digitada y almacenada en una base de datos en Excel (Microsoft, Seattle, USA), y se hizo doble verificación de esta información contra la solicitud original.

Cada uno de los medicamentos POS causales de la probable RAM fue clasificado según la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) de medicamentos de la OMS (5). La evaluación de causalidad de cada sospecha de RAM, fue determinada utilizando el algoritmo de Naranjo [7], y la severidad según los criterios OMS [8]. Para estimar la evitabilidad (*preventability*) se empleó el cuestionario de Schumock y Thornton modificado [9,10]. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 11.0©.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la institución. Toda la información fue manejada por conglomerados y con carácter de confidencialidad, siguiendo las normas establecidas de investigación en humanos descritas en la declaración de Helsinki y en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

## Resultados

Se analizaron 3,336 solicitudes de medicamentos No POS, correspondientes a 2,729 pacientes; las cuales corresponden al 100% de las solicitudes hechas durante el periodo de estudio. La sospecha de RAM a medicamento POS fue causa de solicitud de medicamentos no POS en el 4.29% (143 de 3336 solicitudes) de los casos; eventos que correspondieron a 117 pacientes en total. En la **Tabla 1**, se resumen las características sociodemográficas de dicha población.

En la **Tabla 2** se resume las características de las 143 solicitudes de medicamentos No POS justificadas en sospecha de RAM al medicamento POS. En el 85% de dichas solicitudes, los agentes causales fueron fármacos cardiovasculares (66 de 143 casos; 47.15%), seguido de productos para el sistema nervioso central (34 de 143; 23.7%) y de los antineoplásicos e inmunosupresores

**Tabla 1 – Características socio demográficas de los pacientes.**

Variable	N=117 pacientes	%
Sexo		
Femenino	76	64,96%
Masculino	41	35,04%
Grupo Etario		
0 a 19 años	12	10,26%
20 a 59 años	61	52,14%
> 60 años	44	37,61%
Procedencia (Departamento de Colombia)		
Bogotá D.C.	35	29,91%
Cundinamarca	25	21,37%
Huila	13	11,11%
Sucre	10	8,55%
Bolívar	9	7,69%
Nariño	6	5,13%
Boyacá	6	5,13%
Cauca	2	1,71%
Córdoba	2	1,71%
Tolima	2	1,71%
Santander	2	1,71%
Pasto	1	0,85%
Bucaramanga	1	0,85%
Cali	1	0,85%
Meta	1	0,85%
Magdalena	1	0,85%

**Tabla 2 – Caracterización de las sospechas de RAM como justificación de solicitud de medicamentos No POS, según clasificación ATC, grado de causalidad, severidad, y evitabilidad.**

Variable	N=143 solicitudes	%
Medicamento POS causal de sospecha de RAM según clasificación ATC		
C:Sistema cardiovascular	66	46,15%
N:Sistema nervioso	34	23,78%
L :Antineoplásicos e Inmunosupresores	21	14,69%
A:Gastrointestinales	7	4,90%
B:Hematológicos	4	2,80%
J:Antibióticos sistémicos	4	2,80%
Otros (Hormonales, sistema musculoesquelético, sistema genitourinario, órgano de los sentidos, respiratorio)	7	4,90%
Valoración de causalidad de las RAM (Algoritmo de Naranjo)		
Posible	66	46,48%
Probable	62	43,66%
Improbable	14	9,86%
Severidad de las RAM		
Leves	89	62,68%
Moderadas	48	33,80%
Severas	5	3,52%
Evitabilidad		
Prevenibles	18	12,59%
No Prevenibles	125	87,41%

(21 de 143; 14.7%). En 90% de los casos existía una relación causal posible (46.5%) o probable (43.7%) entre el medicamento y la RAM que justificó la solicitud. Respecto a su severidad el 62,7% fueron categorizados como; leves (y en su mayoría correspondieron a RAM no prevenibles (87.4%).

Los principales signos y síntomas asociados a RAM fueron tos (34%), vómitos persistentes (15%), neutropenia (6%), brote cutáneo (6%), hipoglicemia (5%), cefalea persistente (4%) y reacciones extra piramidales (4%). Los medicamentos POS más frecuentemente implicados y, de los cuales se solicitaba sustitución por No POS fueron enalapril (20%), captopril (15%), ácido acetil salicílico (5%) y azatioprina (5%).

## Discusión

Aunque en este estudio la sospecha de RAM fue aparentemente una causa infrecuente de justificación de solicitudes de medicamentos No POS (<5% del total), los resultados realmente soportan la utilidad de dichas solicitudes como una fuente de información secundaria (de tipo administrativo) de RAM, para los sistemas de vigilancia de fármacos. En primer lugar porque debe resaltarse que la frecuencia de RAM encontrada (4.29%) es mayor a la detectada en estudios previos en población ambulatoria utilizando sistemas de detección pasivos de RAM y similar a la encontrada por aquellos que utilizaron búsqueda activa de casos [3,11]. Recientemente, Calderón y colaboradores realizaron una revisión sistemática de 13 estudios sobre detección de RAM en paciente Colombianos ambulatorios y hospitalizados, encontrando que la frecuencia de estos eventos, usando métodos de detección pasiva, oscilaba entre 0.03% y 1.2%, mientras que cuando dicha búsqueda se hacía de forma activa o mixta, la frecuencia de reporte se incrementaba hasta oscilar entre 2.8% a 43.5% [3]. En segundo lugar, la baja frecuencia de relaciones causales improbables encontrada (<10%), sugiere que los formularios de solicitud de medicamentos No POS son una fuente fidedigna de eventos adversos, es decir, cuando el médico decide llenar el formulario usando como justificación la sospecha de RAM es porque frecuentemente dicha sospecha probablemente o posiblemente sí corresponde a una RAM, según el algoritmo de Naranjo.

En tercer lugar, la evitabilidad de los eventos adversos, constituye sin duda alguna una herramienta valiosa para la ejecución de acciones preventivas relativas a la seguridad de medicamentos [5,12–14]. En este estudio usando una información de tipo administrativo, se determinó que ~12% de los eventos eran prevenibles, según la clasificación modificada de “Schumock and Thornton”. Esta cifra en términos poblacionales tiene un alto impacto económico, dado que en este caso 1 de cada 10 pacientes estuvieron recibiendo medicación inapropiada, que pudo haberse detectado precozmente con el fin de evitar gastos innecesarios al sistema de salud, no solo por los costos directos asociados al tratamiento sino también por los derivados de la prestación de servicios secundarios a los problemas relacionados con medicamentos.

Los resultados de este estudio, refuerzan la necesidad de fortalecer la formación de los profesionales de salud en farmacología clínica y en el uso de herramientas epidemiológicas, para profundizar en la conceptualización de la importancia de la farmacovigilancia activa, que permita incrementar la eficiencia de los servicios de salud en términos de recursos económicos y beneficios a sus usuarios [15–19].

El grupo terapéutico que con mayor frecuencia originó la solicitud de medicamentos No POS por sospecha de RAM, fueron los agentes cardiovasculares tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; seguido de medicamentos para sistema nervioso central (i.e., anticonvulsivantes), antineoplásicos e inmunosupresores. Este hallazgo, concuerda con el perfil de

reporte de RAM realizado actualmente al sistema nacional de farmacovigilancia del INVIMA [20].

Dentro de las limitaciones del presente trabajo se encuentra el posible sesgo de información que puede otorgar el uso de datos administrativos, especialmente por problemas de la calidad de la fuente o los datos. En estudio se incluyeron solo las solicitudes que cumplieran con los requisitos previstos en la normatividad vigente respecto al diligenciamiento y soporte de solicitudes de medicamentos No POS. Es probable que aquellas solicitudes rechazadas por falta de información o soporte pudieran aportar información sobre RAM, sin embargo la evaluación de las mismas y el impacto que puede tener el no analizarlas no fue cuantificado, y escapaba el alcance de este estudio. Asimismo, se confió plenamente en la idoneidad del profesional médico tratante para definir la existencia o no de RAM, con el fin de justificar su solicitud de medicamento No POS. No se realizó una evaluación por parte de un médico independiente para confirmar la presencia o no de la RAM mencionada por el médico tratante. Sin embargo, el procedimiento de detección de sospechas de RAM basados solo en el reporte por parte del médico tratante es el mismo utilizado y aceptado en los sistemas institucionales de farmacovigilancia pasiva.

En conclusión, los resultados sugieren que las bases de datos administrativas que incluyen las solicitudes de medicamentos No POS justificadas por RAM o el sistema de información de recobros de las entidades, podrían integrarse con el sistema de farmacovigilancia nacional, con el fin de ampliar las fuentes de información que permitan alertar tempranamente a la población sobre problemas de seguridad o eficacia de medicamentos e intervenir oportunamente para evitar gastos innecesarios al sistema de salud.

## Agradecimientos

Universidad de Antioquia, Estrategia de Sostenibilidad (2012–2013).

Source of financial support: The authors have no other financial relationships to disclose.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] WHO. Essential medicines selection. 2013; Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/en/index.html](http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/index.html). [Accessed November 23, 2013].
- [2] Rohra DK. Adverse drug reactions in developing countries. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan: JCPSP* 2004;14:325.
- [3] Calderon C, La UA. Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. *Medicas UIS* 2010;24:47–63.
- [4] Pinzón JF, Maldonado C, Díaz JA, Segura O. [Direct costs and hospital morbimortality impact from preventable adverse drug events]. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud* 2011;31:307–15.
- [5] Munasinghe TMJ. Adverse drug reactions: monitoring, reporting and prevention. *Ceylon Med J* 2002;47:19–21.
- [6] Ministerio de salud y protección, s., Resolución 2851 del 2012. 2012.
- [7] Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safe* 2008;31:21–37.
- [8] OMS. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions (WHO/EDM/QSM/2002.2). 2002 Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/jh2992e/>. [Accessed November 23, 2013].
- [9] Siegel Hartwig SCJ, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2229–32.
- [10] Ferner RE, Aronson JK. Preventability of drug-related harms—part I: a systematic review. *Drug Safe* 2010;33:985–94.
- [11] Calderon-Ospina C, Orozco-Díaz J. [Adverse drug reactions as the reason for visiting an emergency department. *Rev Salud Publica (Bogotá)* 2008;10:315–21.
- [12] Baniyasadi S, Fahimi F. Adverse drug reactions in a pulmonary teaching hospital: incidence, pattern, seriousness, and preventability. *Curr Drug Saf* 2011;6:230–6.

- [13] Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, et al. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *American journal of health-system pharmacy*. *AJHP* 2003;60:1750–9.
- [14] Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S, et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions—a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7: e33236.
- [15] Buendia-Rodriguez JA, Lopez-Gutierrez JJ, Garcia-Vega OA, Diaz-Rojas J, et al. Drug prescription patterns in patients attended at a middle- and high-complexity level institution. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10:605–14.
- [16] Patel KJ, 2 more authors, et al. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:8.
- [17] Aronson JK, Ferner RE. Preventability of drug-related harms—part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. *Drug Safe* 2010;33:995–1002.
- [18] Aronson JK. An agenda for research on adverse drug reactions. *Bri J Clin Pharmacol* 2007;64:119–21.
- [19] Buendia-Rodriguez JA, Sanchez-Villamil JP. Using systematic reviews for evidence-based health promotion: basic methodology issues. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2006;8(Suppl. 2):94–105.
- [20] INVIMA. Boletines de Farmacovigilancia. 2013 [cited 2013 19/02]; Available from: [http://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=751&Itemid=33](http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=751&Itemid=33). [Accessed November 23, 2013].