

### Resumen

En la presente nota se aborda un tema muchas veces subestimado, y más en la práctica ambulatoria: los efectos adversos. De los recientes estudios publicados acerca del tema, se describe en profundidad uno llevado a cabo en un ámbito ambulatorio, para iniciar la discusión de este importante problema. Los efectos adversos pueden ser serios y prevenibles, y más frecuentes de lo que cualquier paciente desearía o de lo que muchos médicos imaginan. Se describe finalmente en el comentario una clasificación de los mismos, así como algunas sugerencias generales para abordar este fenómeno.

Visús V, Botargues M. Efectos adversos en la práctica ambulatoria: un problema y un desafío. *Nota Farmacológica. Eviden.actual.pract.ambul* 2004;7:122-123

### Introducción

¿Qué tan comunes son los efectos adversos (EA) en el ámbito ambulatorio?, ¿de qué tipo son? ¿son frecuentes los EA severos?, ¿por qué suceden? y lo más importante, ¿qué podemos hacer para disminuir su incidencia, severidad y consecuencias?

En los últimos tiempos han aparecido numerosos trabajos sobre EA, en los cuales las poblaciones más estudiadas son los pacientes ancianos y los hospitalizados.

Si bien hacen falta más estudios para contestar las preguntas que nos hacemos sobre las implicancias de los EA en la población general, el trabajo realizado por Gandhi y cols., y publicado en abril del 2003 en *The New England Journal of Medicine*, abre la puerta a la discusión sobre este tema (ver cita completa al final).

El trabajo concluye que los EA pueden ser serios y prevenibles, y más frecuentes de lo que cualquier paciente desearía o de lo que muchos médicos imaginan.

¿De quién es la responsabilidad de que el número y la severidad de los EA disminuya?. Sin duda este es un problema de todos los que intervenimos en el cuidado de la salud.

### ¿Cómo es el trabajo mencionado?

Este trabajo pone el acento en determinar la frecuencia, el tipo, la severidad de los EA así como el grado en que pueden ser prevenidos en la población general.

### Método

Fue realizado en dos hospitales y dos centros periféricos de Boston, EE.UU. Las prescripciones podían ser dadas de manera computarizada o de manera manual. Participaron 25 médicos, los cuales no eran ciegos a los propósitos del estudio.

Los participantes eran pacientes mayores de 18 años que habían recibido cualquier prescripción médica durante una visita programada. Eran excluidos si el médico los consideraba demasiado enfermos, con problemas de audición o si no hablaban inglés o ruso (idiomas principales de la población atendida).

Al día siguiente de la prescripción los pacientes eran invitados a participar en el estudio contestando una encuesta telefónica.

Para el seguimiento, 14 días después de la prescripción, los que accedían a participar eran interrogados sobre síntomas de EA, y si se los hallaba, eran interrogados sobre la duración y las medidas tomadas.

A los tres meses se realizaba una encuesta telefónica sobre síntomas y salud en general. Una enfermera revisaba también los registros médicos buscando reporte de EA.

Cada posible EA era certificado por dos médicos, los cuales los clasificaban según severidad (fatales o de riesgo de vida, serios y significativos) y posibilidad de prevención (no-prevenibles, prevenibles y aliviables). Algunos ejemplos de los distintos tipos eran: la indicación de un antibiótico y producción de rash alérgico en paciente con alergia conocida previa (**EA serio prevenible**); la prolongación de disfunción sexual en paciente a quien se le había indicado inhibidores de la recaptación de serotonina y el médico no lo suspendió ni indicó otra medicación para aliviarlo (**EA serio aliviable**); una paciente que desarrolló odinofagia luego de la indicación de bifosfonatos y que interrumpió la medicación luego de discutirlo con su médico (**EA No prevenible**).

Si el EA era prevenible o aliviable se evaluaba el tipo de error que había generado su aparición (médico, de comunicación, etc.)

### Resultados

De 1202 invitados, 661 contestaron la primer encuesta (a los 14 días) y 600 la encuesta del tercer mes.

De los 661 pacientes, 162 tuvieron EA (25%) con un total de eventos de 181. Se observan en la tabla la frecuencia y tipo de los mismos.

Tabla 1. Frecuencia de efectos adversos encontrada en una muestra de 661 pacientes clasificadas según su severidad y posibilidad de prevención

| Variable                                 | EA no (%) | tasa de eventos no/100 pacientes |
|--|-----------|----------------------------------|
| <b>Total de EA</b>                       | 181       | 27,4                             |
| <b>Severidad</b>                         |           |                                  |
| Fatales o potencialmente fatales         | 0         | -                                |
| Serios                                   | 24 (13)   | 3,6                              |
| Significativos                           | 157 (87)  | 23,8                             |
| <b>Posibilidad de prevención</b>         |           |                                  |
| Aliviables                               | 51 (28)   | 7,7                              |
| Prevenibles                              | 20 (11)   | 3                                |
| No prevenibles                           | 110 (61)  | 16,6                             |
| <b>Serios y prevenibles o aliviables</b> | 11 (6)    | 1,7                              |

La única diferencia significativa entre los pacientes que tuvieron o no EA fue el número de medicaciones prescriptas: por cada nuevo medicamento prescrito, el riesgo de EA aumentaba en un 10 % (IC95% 6 a 15%, p<0.001).

Los EA que con mayor frecuencia eran prevenibles o aliviables eran aquellos relacionados con el sistema nervioso central (33%), eventos gastrointestinales (22%) y eventos cardiovasculares (18%).

De los 161 pacientes con EA, 26 requirieron visitas médicas (9 de los cuales tenían EA prevenibles o aliviables).

Las medicaciones más frecuentemente asociadas a EA fueron los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), bloqueantes de los canales de calcio, penicilinas y corticoides orales en orden de cantidad de EA.

Si se corrige por número de prescripciones, los que más frecuentemente se asociaron a EA fueron los corticoides orales, los AINES y las penicilinas.

Los que más se asociaron a EA prevenibles o aliviables fueron los IRS, los bloqueantes de los canales de calcio y los AINES.

De los 51 EA aliviables, 32 (63 %) se atribuyeron a fallas del médico para relacionar el síntoma con la medicación y 19 (37%) a que el paciente no reportó el síntoma.

De los 20 EA prevenibles, 9 fueron por elección inapropiada de la droga, 2 por errores en la dosis y 2 por errores en la frecuencia de la toma.

Los autores discuten que un gran porcentaje (39%) de los EA pudieron haber sido aliviados o prevenidos con mayor educación médica (que evitaría errores de prescripción), con mayor monitoreo de los síntomas por parte de los médicos y con un aumento de la comunicación entre médicos y pacientes.

## Comentario:

Es importante tener algún espacio para reflexionar acerca de este problema. Casi todas las consultas médicas terminan en una prescripción de medicación y poco conocemos los médicos, en general, sobre los efectos adversos.

Todos los grupos farmacológicos tienen efectos adversos, la gran mayoría de los cuales son una consecuencia directa de su mecanismo de acción (llamados efectos adversos tipo A), por lo tanto guardan relación con la dosis. Muchas de estas reacciones son prevenibles y son consecuencia de una inadecuada indicación o dosificación. En este grupo de efectos adversos está nuestro desafío principal. Ejemplos de EA tipo A podrían ser hemorragias en pacientes anticoagulados, hipotensión ortostática en pacientes tratados con anti-hipertensivos. Muchos EA de este grupo son síntomas inespecíficos, que al mismo tiempo son prevalentes en la población general, como por ejemplo cefaleas o dispepsia, lo que dificulta aún más su identificación.

Las reacciones alérgicas y los efectos adversos idiosincráticos son menos frecuentes, no dependen de la dosis, ni son un efecto esperado de su mecanismo de acción o efecto farmacológico (reacciones tipo B). A veces se requieren muchos años de una droga en el mercado para ser observados. Se calcula que se necesita aproximadamente el triple de personas que consuman la droga con respecto a la frecuencia esperada de efecto adverso raro. Por ejemplo: si una droga produce un efecto en 1/10.000 personas que la toman, deberíamos observar 30.000 tomadores para tener una probabilidad de 95% de detectarlo.

Los efectos adversos raros o a largo plazo antes mencionados constituyen un ejemplo de falta de seguridad (bloqueantes cálcicos de vida media corta y aumento de la incidencia de infarto agudo de miocardio y la mortalidad; estrógenos y aumento de morbilidad cardiovascular en pacientes con eventos coronarios previos, inhibidores de la COX II y riesgo de infarto, etc.)

Entonces debemos hacer una distinción entre efectos adversos

comunes, dosis dependientes, conocidos al momento del lanzamiento de drogas al mercado, de aquellos efectos adversos raros, idiosincráticos, en general serios, rara vez conocidos al momento de su incorporación y que algunas veces pueden motivar su salida del mercado (ej. el cisapride en EE.UU. por la aparición de muertes asociadas a arritmias cardiovasculares).

Se definió como efectos adversos graves a aquellos que son capaces de prolongar la enfermedad o complicarla, promover la internación o prolongarla y aumentar la mortalidad. Existen estudios que reportan que un 6% de las internaciones podrían deberse a efectos adversos medicamentosos. Algunos autores canadienses promueven fuertemente el reporte de dichos efectos en los ensayos clínicos aleatorizados, ya que no es habitual que esto se realice y es un dato de suma importancia.

Según lo antedicho y ratificado en el trabajo descripto, la estrategia más efectiva para comenzar a hacer frente a este problema parece ser la educación de los médicos en la prescripción adecuada y manejo de los efectos adversos, haciendo hincapié en el diagnóstico de los mismos y considerando alternativas terapéuticas en el caso de que estos aparezcan. También resultaría beneficioso para disminuir su incidencia, el desarrollo de técnicas de comunicación entre médicos y pacientes, así como poder contar con una consulta médica accesible y con tiempo para dedicarle al tema.

Otro aspecto importante a destacar es la pobre denuncia de los efectos adversos por parte del personal de salud y la escasa utilización de este recurso, a pesar de ser uno de los más importantes en la farmacovigilancia a nivel poblacional.

Si bien hacen falta estudios que evalúen la eficacia de las distintas estrategias para la reducción de la incidencia de los efectos adversos, los trabajos ya existentes muestran la importancia y seriedad de este problema. Finalizamos el comentario con un recuadro con las recomendaciones de la OMS en su Guía de la buena prescripción.

### Recomendaciones de la OMS para Iniciar el tratamiento:

#### -Confección adecuada de la receta:

LETRA CLARA nombre y apellido del paciente, fecha, N° de socio, nombre del medicamento, potencia y cantidad, firma del médico con nro. matrícula.

#### -Tener en cuenta los Prospectos

#### -Información, instrucciones y advertencias

La mitad de la gente toma incorrectamente la medicación

#### -Adherencia: ¿como mejorarla?

- Prescripción de medicamento bien seleccionado
- Mantenimiento de una buena relación médico-paciente
- Dando un tiempo para informar

#### -Información mínima

#### -Efectos:

¿Por qué, cómo modifica los síntomas, cuáles mejoran y cuáles no, qué pasa si se toma mal?

#### -EA:

¿Cuáles? ¿Cómo reconocerlos? ¿Cuánto duran? ¿Qué hacer?

#### -Instrucciones:

¿Cómo, cuándo, cuánto dura el tratamiento, cómo se guarda, qué hacer con el sobrante?

#### -Advertencias:

¿Cuándo no se debe tomar, cuál es la dosis máxima? ¿Por qué se debe completar el tratamiento?

#### -Próxima cita:

¿Cuándo? ¿Cuándo adelantarla? ¿Qué será evaluado en la próxima cita?

#### -¿Está todo claro?

El paciente debe repetir la información.

**Dra. Viviana Visús y Dra. Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva Hospital Italiano de Buenos Aires ]

#### Bibliografía:

1. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J. Patient Safety: Adverse Drug Events in Ambulatory Care. N Engl J Med 2003; 348:1556-1564.
2. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1997; 277: 301-6.
3. Safety Profiles of New Drugs at the Time of Initial Marketing. Pharmacoepidemiology. An Introduction. 2nd Edition. Abraham G. Hartzema, Miquel S. Porta, and Hugh H. Tilson. 1991. pages 35-46.
4. Unintended Drug Effects: Identification and attribution. Audrey Smith Rogers. Pharmacoepidemiology. An Introduction. 2nd Edition. Abraham G. Hartzema, Miquel S. Porta, and Hugh H. Tilson. 1991. Pág. 64-74.
5. Guía de la Buena prescripción. Organización mundial de la salud. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. TPGM de Vries; R.H Henning.