

Especialización en Epidemiología



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

Proyecto de: Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos reportadas al INVIMA en el periodo 2017 a 2019, en Colombia.

Se Aprueba: Si No
Con recomendaciones: Si No

Firma Tutor Temático
Aníbal A. Teherán (Esp., MSc)

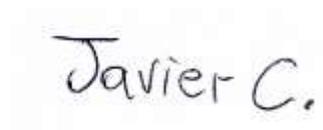
Firma Tutor Temático
Aníbal A. Teherán (Esp., MSc)

Firma Tutor Metodológico
Aníbal A. Teherán (Esp., MSc)

Firma Tutor Metodológico
Aníbal A. Teherán (Esp., MSc)



Firma Estudiante de:
Especialización en Epidemiología
Leidy Johana Zamora Rengifo. MD



Firma Estudiante de:
Especialización en Epidemiología
Javier Felipe Castro Quijano. MD

Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos reportadas al INVIMA en el periodo 2017 a 2019, en Colombia.

Especialización en Epidemiología

Leidy J. Zamora R, MD
Javier F. Castro Q, MD

Tutor temático - metodológico
Aníbal A. Teherán (Esp., MSc)

Fundación Universitaria Juan N. Corpas
Especialización en Epidemiología
Bogotá – Colombia
Fecha (Junio 2024)

Identificación del anteproyecto

Evaluación

Investigadores principales:

- Aníbal A. Teherán (Médico General, Especialización Economía y Gestión de la Salud, Especialización Epidemiología, Magíster Bioestadística), Asesor metodológico – Docente investigador, Grupo de investigación COMPLEXUS, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, +60(1)6622222 Ext. 251,250 y 244, anibal.teheran@juanncorpas.edu.co, https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001434609

Estudiantes en formación

1. Leidy J. Zamora R. (Médico general)
2. Javier F. Castro Q. (Médico general)

Costo total por entidades participantes:

- **Universidad** Fundación Universitaria Juan N. Corpas: 10.000.000 pesos.

Tiempo proyectado de ejecución: 6 meses

Contenido

Tabla de contenido

1. Resumen..... 5

2. Introducción..... 6

3. Justificación..... 7

4. Pregunta de investigación..... 9

5. Marco Teórico 9

 5.1 Definiciones 9

 5.2 Epidemiología 10

 5.3 Fisiopatología y aspectos farmacológicos 12

 5.4 Medición de los eventos adversos 13

6. Objetivo general..... 14

7. Objetivos específicos..... 14

8. Metodología..... 14

9. Aspectos éticos..... 19

10. Resultados 20

11. Discusión 28

12. Cronograma..... 30

13. Presupuesto 30

14. Referencias..... 30

1. Resumen.

Introducción: Los pacientes atendidos en diferentes escenarios de la salud requieren la prescripción de al menos un medicamento en el mundo se ha estimado que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos puede ser hasta del 35% (RAMs). En esta investigación se caracterizaron los eventos adversos notificados al INVIMA en Colombia, entre los años 2017 y 2019.

Metodología: Se realizó un diseño de corte transversal analítico y se utilizaron datos públicos abiertos contenidos en una base de datos de Eventos adversos asociados a medicamentos del INVIMA, se describieron las características demográficas, sociales y clínicas de los reportes de RAMs, se estimaron las prevalencias generales y para RAMs serias y no serias en cada variable analizada y se compararon las prevalencias de RAMs para cada categoría específica utilizando el valor P.

Resultados. Se identificaron 223.261 reportes de RAMs, 72.947, 65.2% (IC95% 65.0-65.4) RAM serias y 137.157, 34.7% (IC95% 34.5-34.9) RAM no serias, la prevalencia general de RAMs en Colombia fue de 18.9 (IC95% 18.8-18.9). Las prevalencias comparadas para RAMs serias y no serias la primera infancia presenta la mayor prevalencia para RAMs serias 20.2 y no serias 23.1, el departamento con mayor cantidad de reportes de RAMs es Nariño serias 19.1 (IC95% 18.1-20.1) y no serias 35.5 (IC95% 34.1-37.0), Para la variable ATC el sistema que presentó la mayor tasa de prevalencia para RAMs serias 1.89 (IC95% 1.87-1.92) y no serias 3.99 (IC95% 3.95-4.02) fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores.

Discusión: Este es el primer estudio en Colombia que evalúa los reportes de RAMs a nivel nacional y es el soporte para la realización de nuevos estudios relacionados.

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos, epidemiología, transversal analítico, prevalencia, Colombia.

2. Introducción

Frecuentemente, los pacientes atendidos en diferentes escenarios de la salud requieren la prescripción de al menos un medicamento (1). En Argentina, entre los años 2003 a 2019, las prescripciones de medicamentos oscilaron entre 10 y 18 millones por año, y en el mundo se ha estimado que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos puede ser hasta del 35% (RAMs), especialmente en los extremos de la vida, en pacientes con enfermedades crónicas, entre otros subgrupos específicos (2,3).

Gran parte de la información y evidencia científica sobre las RAMs proviene de estudios clínicos o de farmacoeconomía específicos, que son desarrollados en la fase experimental o se ejecutan en escenarios de evaluaciones económicas, dejando una carencia de evidencia sobre la carga o la distribución de las RAMs observadas a nivel mundial.

Según la Comisión Europea las RAMs en pacientes hospitalizados se presentan entre el 10% al 20%, las RAMs en Estados Unidos (EE. UU) y Canadá representan entre 4.2% y 30% de las admisiones hospitalarias, en Australia entre 5.7% y 18.8% de las admisiones y en Europa entre 2.5% y 10.6% (4,5).

En Colombia, en el 2006 realizaron un seguimiento de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina Interna en Bogotá durante un período de cinco meses, con el fin de detectar las RAMs, al servicio ingresaron 836 pacientes, en 208 (25.1%) se identificaron 268 RAMs, el sistema más afectado fue el hematológico (33.9%) (6,7,8).

La mayor parte de los estudios han reportado una prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores que fluctúa entre 5% y 50%; en EE. UU. se estimó que entre 11.4 % y 35.5 % de las consultas de adultos mayores a los departamentos de urgencias están relacionadas con RAMs (4). Por otra parte, en Europa entre 10% y 20% de las admisiones a hospitales geriátricos están relacionadas con las RAMs (8,9).

En EE. UU los cinco grupos farmacológicos con mayor relación de ocasionar RAMs entre el 2008 y el 2011 fueron los esteroides (14.49%), antineoplásicos (13.06%), anticoagulantes (11.33%), antiinflamatorios no esteroideos (8.78%) y los opiáceos/narcóticos (6.48%) (9). Para el periodo 2007 - 2013 en Colombia se contaron con un total de 5.342 de RAM en 55 ciudades, evidenciando mayor incidencia relacionada con antiinfecciosos (25.5%) (5).

Entre el 2010 y el 2019 en el mundo se registraron 43.685 muertes relacionadas con RAMs identificadas en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) distribuidas de la siguiente manera: las Américas 29.123 (66.7%), Europa 9.090 (20.8%), Asia 5.076 (11.6%), África 361 (0.8%) y Oceanía 35 (0.1%) (10,11).

Se estima que el costo total para la sociedad de las RAMs en la Unión Europea (UE) es de 85.839.820 dólares (USD); en EE.UU. las RAMs pueden costar hasta 30,1 mil millones USD al año, por otra parte, en Cuba el tratamiento farmacológico inmediato de las RAMs graves entre 2003 - 2013 representó un costo total de 2.592,37 USD; en Colombia para el 2010 estimaron un costo de la atención a pacientes con RAMs entre 13,8 y 41,8 mil millones USD (5,12,13,14).

En el 2007 OMS afirmó la importancia de la farmacovigilancia después de la 27ª Conferencia Sanitaria Panamericana con el fin de incentivar temas para el desarrollo de normas sobre la seguridad del paciente, estableciendo y fortaleciendo los sistemas de salud necesarios para mejorar la seguridad y la calidad de la atención (10).

3. Justificación.

Según la OMS, en el 2019 a nivel mundial las enfermedades crónicas representaron el 44% de las defunciones registradas (15). En Colombia, entre el 2012 y 2016 se determinó que la prevalencia de enfermedad crónica es de 39.7% y multimorbilidad 19.5% incluidos todos los grupos etarios, la proporción de pacientes que consultaron con multimorbilidad fue 15.3% infancia y adolescencia, 33.1% adultos y 51.3% adultos mayores (16).

El riesgo de RAMs es inseparable a toda terapia con medicamentos y está determinado por múltiples factores, los infantes y los adultos mayores son más susceptibles a las RAMs (17). El sexo se vuelve un factor predominante para la presentación de estos eventos, las mujeres tienen diferentes características fenotípicas y genotípicas a los hombres como en la actividad de las enzimas citocromo P450 (CYP) y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (18).

Otros condicionantes de susceptibilidad para la presentación de RAMs son antecedentes patológicos que pueden afectar la farmacodinamia y farmacocinética, en los ensayos clínicos controlados (ECAs) es donde se identifican y se indican contraindicaciones en dependencia a la caracterización poblacional, tales como, enfermos renales, hipertensos, diabéticos entre otros (5).

La raza es un factor de riesgo que se relaciona potencialmente con las RAMs, las entidades moleculares son objetos de estudio en relación a factores farmacogenéticos, en la última década se ha informado aproximadamente 10% de nuevas entidades moleculares en relación al origen étnico y la raza, siendo este un factor de riesgo imperito desde el momento del nacimiento (19).

Las RAMs pueden desencadenar en los pacientes reacciones leves - graves, discapacidades permanentes o la muerte, sin embargo, la mayoría de estas reacciones son prevenibles, en poblaciones pediátricas se cuentan con incidencias de 2.3 a 11.2 por cada 100 pacientes tratados, sin embargo, 7-98% de estas RAMs son prevenibles (17).

Las RAMs son una respuesta nociva y no deseada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas (8). Las RAMs tienen altos costos económicos y clínicos, dado por el incremento de los ingresos hospitalarios, prolongación de la estancia hospitalaria y el aumento en las consultas por urgencias (1).

Las RAMs se identifican y describen en las fases iniciales de los ensayos clínicos entre ellos los ensayos clínicos controlados, empero, los ECAs fase I poseen pequeños tamaños de muestra, son de corta duración y son homogéneos con respecto a las características de los participantes, dando lugar a que sean poco representativos y limitados para tomar decisiones en términos de salud pública (5).

En particular, en los ECAs excluyen personas que tienen un mayor riesgo de sufrir una RAM por sus vulnerabilidades, como personas mayores, mujeres, adolescentes, población pediátrica, personas con afecciones concomitantes, multimorbilidad y polifarmacia, lo que lleva a un desconocimiento de la seguridad de la mayoría de medicamentos antes de la comercialización (6).

Una revisión sistemática de literatura (RSL) de 133 ECAs encontró que 12% de los estudios no proporcionaron datos sobre la frecuencia de las RAMs, 27% no proporcionó información sobre la gravedad de las RAMs y 48% no informó el número de abandonos de pacientes debido a las RAMs, cabe aclarar que, en esta RSL no discriminan el tipo de ECA (20).

En otra RSL de estudios prospectivos sobre la incidencia de ingresos y estancia hospitalaria secundarios a RAMs en hospitales de diferentes países entre el 2000 y 2011, evidenció que, de 15 estudios analizados, 50% fueron realizados únicamente en el servicio de medicina interna, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras áreas clínicas (9).

Adicionalmente, se determinó que la aparición de RAMs en el ámbito hospitalario es elevada y poco valorada, a pesar de los esfuerzos por su detección, todavía existe desconocimiento de éstas por parte del equipo sanitario y como consecuencia se puede ver una mayor afectación de la salud de los pacientes, así como el aumento del costo económico en los sistemas de salud pública (8).

La mayoría de los estudios sobre la incidencia de RAMs, publicados en EE. UU y Europa, reportan que aproximadamente 2.4 a 12.0% de las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAMs; adicionalmente, 5 a 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAMs graves y 0.05 a 0.44% fatales. Finalmente, estudios de farmacoeconomía estimaron que 5 a 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAMs (8).

Dado el requerimiento de notificación obligatoria ordenado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia tiene una base de datos de RAMs, que ha permitido divulgar por medio de publicaciones científicas problemas orientados a fortalecer el Programa Nacional de Farmacovigilancia (10,14,21).

En relación con lo previo en Colombia gracias a los reportes al INVIMA por audifarma, se estima que la mayor incidencia de las RAMs notificadas están relacionadas con los antiinfecciosos de uso sistémico (25.5%) y las presentaciones clínicas más frecuentes están asociadas a trastornos de la piel y apéndices (35.3%), sin embargo, el vacío de conocimiento surge en cómo se vienen comportando las RAMs en los últimos años bajo las características ya mencionadas (10,22).

Actualmente en Colombia, no se cuentan con estudios descriptivos donde se incluya toda la población sobre la distribución sociodemográfica, caracterización clínica y gravedad del suceso con relación a las RAMs, se cuenta con estimaciones nacionales en estudios descriptivos con bases de datos tanto públicas como privadas (10,22).

Para resolver este problema se ejecutará un estudio de cohorte transversal, estos estudios ofrecen una débil sustentación causal a la asociación, sin embargo, la causalidad de las RAMs se ha explorado previamente en múltiples estudios en relación a estudios genéticos y clínicos, este estudio plantea explorar asociaciones de una manera rápida y económica que ayudará a suministrar información valiosa con respecto a las diferentes características de las RAMs notificadas al INVIMA (23,24).

Adicionalmente los estudios transversales son la mejor manera para determinar la prevalencia y se busca estudiar las asociaciones de múltiples exposiciones y resultados, empero, las asociaciones identificadas presentarán un reto para su interpretación, además una limitación será encontrar la relación temporal entre los resultados y los factores de riesgo (24,25).

Para describir este problema se planteó la realización de un estudio transversal sobre RAMs, que permita determinar las características de la población y de las RAMs notificadas al INVIMA, lo cual proporciona información valiosa para la detección, cuantificación y localización de las RAMs en los diferentes escenarios de la práctica clínica, con el fin de fomentar la realización de políticas para la implementación de nuevas estrategias de prevención y detección en toda la población.

4. Pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de eventos adversos a medicamentos notificados al INVIMA en Colombia durante el periodo 2017 a 2019?

5. Marco Teórico

5.1 Definiciones

Una RAM es definida por la OMS como una respuesta nociva, no deseada y no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el hombre para prevenir, diagnosticar, o tratar enfermedades (26). La Food and Drug Administration (FDA) define RAM como cualquier efecto secundario asociado al uso de un medicamento en personas (27).

En Colombia, el INVIMA comparte la definición de RAM o reacción secundaria a medicamento con la OMS e incluye que una RAM tiene relación de causalidad entre la administración del medicamento y la generación del suceso médico, adicionalmente, define evento adverso como cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento (28).

La farmacovigilancia inició hace 169 años y se encarga de la evaluación, comprensión y prevención de las RAM; en 1961 las malformaciones congénitas por el consumo de la talidomida durante el embarazo revelaron problemas y generó cuestionamientos y críticas por la fiabilidad de los procesos durante los ensayos clínicos; por lo cual se enfocaron los esfuerzos en el comportamiento de la industria farmacéutica y la importancia del control después de la comercialización (29).

Las notificaciones de RAMs después de la tragedia de la talidomida empezaron a ser sistemáticas, organizadas y reguladas, en 1964 el Reino Unido, estructuró la “tarjeta amarilla” uno de los métodos más utilizados como fuente principal de información para las notificaciones espontáneas de RAMs (29).

En 1968 la OMS puso en marcha el proyecto de monitoreo internacional de medicamentos con el cual buscó recolectar una mayor cantidad de reportes de RAMs en una base de datos contribuyendo en el desarrollo de la farmacovigilancia, para el 2007 en la 27ª Conferencia Sanitaria Panamericana se establecen los diferentes procesos para la notificación, registro, procesamiento, análisis y envío de reporte de las RAMs (10,29).

En Colombia el programa de farmacovigilancia inició en 1997 y fue regulado por el INVIMA durante el primer año se creó el formato de reporte de RAM o “tarjeta azul”, en 2004 el programa fue reconocido por el centro de farmacovigilancia de la OMS Uppsala, Suecia, emitiendo así la primera resolución para reglamentar el reporte de RAMs por parte de la industria farmacéutica (14).

La resolución 9455 de mayo del 2004 establece el reglamento del contenido y la periodicidad de reportes de RAMs y preparaciones farmacéuticas con recursos naturales; las RAMs serias deben reportarse antes de las 72 horas y las reacciones no serias el reporte es durante los últimos 5 días del bimestre (30).

Las RAMs se clasifican como tipo A, B, C, D, E y F, las reacciones tipo A o aumentada se presentan por el aumento de la acción farmacológica, son dependientes del mecanismo de acción y de la dosis, se consideran predecibles, frecuentes y tienen una baja mortalidad, pueden estar relacionadas con una respuesta exagerada del efecto farmacológico principal o tener relación con efectos colaterales (4,26).

Las tipo B o extraños no están relacionados con el mecanismo de acción, son impredecibles, infrecuentes y tienen una alta mortalidad, son consideradas reacciones idiosincrásicas; tipo C o crónicos están en relación con la duración del tratamiento y la acumulación de dosis; tipo D o retraso

se presentan tiempo después de haber ingerido el medicamento; tipo E o fin del tratamiento aparecen tras retirar el medicamento de manera brusca y el tipo F o fracaso terapéutico (4,26).

El INVIMA clasifica RAMs por su seriedad como no seria y seria, considerando una RAM seria cuando ocasiona la muerte del paciente, poner en peligro la vida, requerir o prolonga la hospitalización, provocar incapacidad/invalidez o anomalías congénitas y no tiene en cuenta la clasificación anteriormente mencionada (28).

El código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS es una herramienta usada para investigar la utilización de los medicamentos con objeto de mejorar la calidad en el uso de los mismos, los medicamentos se dividen en 14 grupos (Tabla 1) diferentes conforme al órgano o sistema sobre el cual actúan, y a sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas (30).

En Colombia cualquier tipo de RAM debe ser notificada conocidas o desconocidas; mundialmente se consideran las más importantes y prioritarias aquellas que son producidas por un fármaco nuevo (menos de 5 años en el mercado), las que no están descritas con anterioridad y las clasificadas como serias (26).

El INVIMA cuenta con un Formato de Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos (FOREAM) en el cual solicita información como: datos del reportante, datos básicos del paciente (edad, talla, peso, diagnóstico principal), información de los medicamentos donde se incluyen todos los que el paciente consumió durante la aparición de la RAM, por último, se solicita una descripción del evento adverso e indicar causalidad y seriedad (31).

La evaluación de causalidad de una RAM es usada para tratar de determinar la probabilidad que un medicamento haya producido un acontecimiento adverso y las categorías utilizadas por la OMS y el INVIMA son: definitiva, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada o no evaluable/inclasificable (32)

Una RAM definitiva es aquella que se presenta cuando existe información positiva sobre la reexposición, probable cuando el paciente presenta mejoría con la suspensión del medicamento, posible cuando la reacción puede ser explicada por la enfermedad o por el uso de otros medicamentos, condicional cuando faltan datos, pero estos se pueden buscar e inclasificable es cuando faltan datos, pero estos no se pueden encontrar (32).

Las notificaciones espontáneas de las RAMs permiten la evaluación y gestión de riesgos relacionados con los medicamentos, son consideradas la base de los sistemas de farmacovigilancia, las notificaciones espontáneas tienen ventajas como su fácil implementación y el bajo costo, sin embargo, tiene desventajas como la falta de información y el suministro de datos incompletos en dependencia del personal que la reporte (26,33).

5.2 Epidemiología

La farmacovigilancia se tomó como base para la adquisición de datos sobre las RAMs, esto supuso un estándar de calidad en salud para mejorar la seguridad y la atención (10). En la actualidad los estudios en relación a las RAMs brindan datos de costos en atención hospitalaria, ambulatoria y adicionalmente temas de relevancia clínica para el manejo de medicamentos (4).

En múltiples tipos de estudios como reportes de casos, estudios de cohortes, estudios ecológicos o estudios transversales estos datos se ven representados en incidencias y frecuencias que son obtenidos de sistemas nacionales o institucionales de notificación obligatoria, sin embargo, la mayoría de

información que se tienen de las RAMs son de estudios de revisión sistemática en donde se obtienen relaciones causales y formas de tipificación clínica según la RAM (4,7,34,35,36).

Mundialmente las RAMs son uno de los factores principales para el aumento de costos en salud, dado por la alta carga de morbilidad, la prolongación de estancias hospitalarias, entre otros; las RAMs se presentan entre 10 al 20% de los pacientes hospitalizados y causan entre 5 al 10% de los ingresos hospitalarios (26).

En Colombia, un estudio sobre RAMs realizado en el periodo 2007 al 2013 vislumbra el tipo de RAMs más comunes en la población colombiana como los trastornos de la piel y apéndices que representaron el 35,3% de las notificaciones, en dicho estudio el 49,4 % de estas se catalogan como moderadas y, el 45,1 %, como leves (10).

Los sesgos y debilidades más comunes en estudios de esta índole se relacionan con la debilidad potencial del reporte de una RAM hospitalaria o ambulatoria la cual va a estar sujeta al juicio clínico lo que permite subestimar o sobrestimar datos y plantear una relación causal errónea (4,9). Sin embargo, una de las estrategias que se han utilizado para disminuir el impacto de los sesgos es por medio de dos evaluaciones de causalidad (9).

La prevalencia de RAMs está influenciada por las condiciones socioeconómicas de cada nación, en países en desarrollo como Cuba se cuentan con prevalencias de RAMs de hasta 22,6%, por el contrario, en países desarrollados como China hay prevalencias de RAMs del 6,4% o en Italia en dependencia de la región se han evidenciado prevalencias de hasta 10,8%. La prevalencia latinoamericana más cercana a la realidad socioeconómica colombiana se encuentra en Brasil la cual es 6,6% (37).

Dentro de las variables que comúnmente se relacionan con la presentación de RAMs está el sexo; mundialmente se ha evidenciado que el sexo femenino tiene un mayor riesgo de desencadenar RAMs, en Brasil se cuenta con una prevalencia de hasta 7,8%, así mismo variables en dependencia a la edad avanzada, comorbilidades asociadas o estados de inmunosupresión se ven relacionadas a mayor presentación de RAMs (37,38).

En estudios con enfoque a farmacovigilancia las RAMs por automedicación presentan una prevalencia de hasta 7,8% en lo que a Brasil respecta (37). En Colombia, se han documentado RAMs relacionados con medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores 19,2%, aparato genitourinario y las hormonas sexuales 8,6%, los antiinfecciosos de uso sistémico 25% (10).

Los criterios de inclusión para estos estudios se relacionan con personas que informaron el uso de al menos un medicamento, incluidos medicamentos de uso continuo, ocasional o anticonceptivos y haber reportado una RAM, empero, como criterios de inclusión en grandes bases de datos nacionales se han llegado a incluir todas las hospitalizaciones en relación a RAMs (9,37).

Las metodologías varían en relación al tipo de estudio que se plantea para evaluar las RAMs, estas cohortes se desarrollan en uno o varios centros clínicos u centros de investigación especializados, mucha de la información recaudada es a través de registros médicos con criterios de inclusión específicos con el fin de que los eventos reportados sean equiparables y sus contextos sean semejantes (17,37).

En los estudios transversales pueden llegar a variar tanto sus diseños como la forma de obtención de los datos, como entrevistas semi estructuradas, bases de datos nacionales, locales o privadas, para realizar análisis en dependencia al tiempo de observación y las variables extraídas de estas, esto permite evaluar datos descriptivos de la población y la percepción con respecto a la aparición de RAMs (37,38).

EE. UU cuentan con un sistema de notificación RAMs de la FDA, por el desarrollo de estos programas se han realizado estudios con el fin de examinar los determinantes de los informes de RAMs de los consumidores de algún tipo de medicación, permitiendo el desarrollo de estudios de tipo ecológicos (36).

Estos diseños plantean pese a la gran obtención de información por medio de su base de datos nacional, estipular criterios de exclusión específicos en relación al ingreso de pacientes y reporte de RAMs, contempla múltiples reportes de un mismo evento dado el sistema de notificación obligatoria esto permitiendo discordancias en un mismo reporte y presentación clínica de la RAM, así evaluando únicamente en los reportes generados por instituciones (36).

5.3 Fisiopatología y aspectos farmacológicos

La clasificación clásica tipo A, B, C, D, E y F permiten localizar o identificar la RAM en dependencia al impacto o momento de aparición de la misma, sin embargo, todos los medicamentos no siempre encajan bien en una sola de estas clases por lo cual Aronson y Ferner propusieron un sistema basado en la relación con la dosis, la relación con el tiempo y la susceptibilidad del paciente (4).

Bajo este sistema se evalúan las RAMs en contexto de dosis supra terapéuticas, terapéuticas e infra terapéuticas en individuos susceptibles a estas; se evalúa la temporalidad como factor independiente del momento de instauración de la RAM o dependiente a diferentes factores (administraciones rápidas, primeras dosis, dosis tempranas, tardías u intermedias o dosis demoradas) (4).

Este sistema en última instancia evalúa la susceptibilidad en relación a predisposición genética, el sexo biológico, edad, enfermedades concomitantes, factores exógenos o ambientales y variaciones fisiológicas. La presentación fisiológica de una RAM se denomina anafilaxia está siendo definida por la comisión europea como reacción de hipersensibilidad sistémica o generalizada grave y potencialmente mortal (4, 39).

Las reacciones anafilácticas se dividen en no alérgicas y las alérgicas, estas últimas pueden estar mediadas o no por inmunoglobulina E (IgE) alérgeno específico; dentro de los medicamentos que pueden ocasionar respuestas alérgicas mediadas por IgE se pueden encontrar los antibióticos, las heparinas y los hipnóticos, adicionalmente materiales como el látex, en dependencia a las terapias usadas estas tienen el potencial de provocar reacciones de hipersensibilidad mediadas por el sistema inmunológico (4,6).

Las reacciones de hipersensibilidad a varios fármacos están asociadas con la portación de alelos de riesgo para antígenos leucocitarios humanos (HLA) que son proteínas que permiten reconocer al sistema inmunológico el componente celular propio de uno externo desconocido o dañino, varias de las reacciones de hipersensibilidad se asocian a poseer alelos de riesgo HLA (6).

Varios componentes farmacológicos pueden ser presentados como haptenos, moléculas de bajo peso molecular que al presentarse como un péptido modificado en el complejo mayor de histocompatibilidad para el reconocimiento de las células T puede ocasionar una respuesta inmunitaria, dentro de las cuales las células T CD8+ se relacionan con mayor gravedad de la RAM (6).

Pese a que la predisposición alérgica de cada individuo precipita la aparición de una RAM en dependencia del material o medicamento que se use, los factores genéticos y exógenos representan una alta carga para la presentación de las RAMs, la evidencia nos muestra que los extremos de la vida por el propio desarrollo fisiológico son predisponentes para una RAM, en esto se pueden ver implicados varios sistemas como lo son el renal, hepático y cardiovascular (4,18).

Uno de estos factores es el sexo biológico; las mujeres tienen casi el doble de probabilidades de sufrir una RAM (4,18). Lo cual se atribuye de una forma multifactorial a las diferencias genotípicas en relación a la actividad de CYP450 y la UGT, adicionalmente se ven relacionadas a diferencias farmacocinéticas relacionadas con la masa corporal, funcionamiento hepático y las diferencias en las descargas hormonales que hay entre ambos sexos biológicos (4,6,18).

Factores exposicionales como la polifarmacia o el tabaco aumentan la presentación de RAMs dada las interacciones medicamentosas en los diferentes sistemas orgánicos y la exposición a ciclos repetidos de infecciones respiratorias respectivamente (4). Adicionalmente la atopia y los agentes sensibilizantes se relacionan a variaciones en las tasas de presentación de informes nacionales que es posible que estén involucrados factores ambientales (4,18)

5.4 Medición de los eventos adversos

A nivel mundial los sistemas de farmacovigilancia establecidos en cada país se encargan de recopilar datos sobre las RAMs notificadas por profesionales de la salud y pacientes, para evaluarlas, jerarquizarlas y de esta manera poder formular recomendaciones a los sectores involucrados en el sistema de salud (40)

La OMS recibe la información de los centros nacionales para procesarla, enviarla a la base de datos VigiBase y el centro colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional de Uppsala, Suecia, donde se encargan de generar retroalimentaciones significativas a los países con el fin de que se tomen las medidas necesarias en la prevención y detección de las RAMs (40).

Los indicadores de farmacovigilancia de la OMS son utilizados para monitorear la situación de farmacéutica de cada país; los indicadores básicos de procesos son cuantitativos y considerados altamente relevantes, importantes y útiles para caracterizar la farmacovigilancia, dentro de este grupo se encuentran: el total de notificaciones de RAMs, porcentaje total de notificaciones anual, porcentaje de reportes por falta de efectividad o errores de medicación, entre otros (40).

El indicador del número total de notificaciones de RAMs recibidas en el último año, ayuda a evidenciar el volumen de notificaciones generadas en la población de esta manera medir la actividad del sistema de farmacovigilancia, el conocimiento sobre RAMs y la disposición para notificarlas, los valores del indicador se pueden obtener por el número absoluto de notificaciones o el número de notificaciones por cada 100.000 habitantes (40).

El Porcentaje total de notificaciones anuales cumplimentadas satisfactoriamente y enviadas al centro nacional de farmacovigilancia en el año, este indicador refleja la calidad de las notificaciones y es calculado por $[\text{número de notificaciones cumplimentadas satisfactoriamente durante el año}]/[\text{número total de notificaciones recibidas durante el mismo periodo}] \times 100$, un porcentaje bajo sugiere un alto nivel de notificaciones de mala calidad (40).

Adicionalmente, los indicadores básicos de resultado o impacto por medio de los cuales se evalúa el número de muertes relacionadas por medicamentos, el costo promedio del tratamiento de enfermedades, duración media de la estancia hospitalaria, costo promedio de la hospitalización todas en relación al uso de medicamentos (40).

El número de muertes relacionados con medicamentos se utiliza como una medida de la seguridad de los medicamentos del sistema de atención en salud, este indicador incluye RAMs, errores de medicación, uso indebido, interacciones y se calcula por el $[\text{número de muertes relacionadas con medicamentos}]/[\text{número total de pacientes del hospital durante el periodo}] \times 1000$ (40).

La FDA refiere que la vigilancia poscomercialización es una forma importante para identificar RAMs en comparación con ECA esto dado por la diversidad demográfica del mundo real, el uso de otros

medicamentos y los tiempos prolongados de uso de los medicamentos; las notificaciones espontáneas de RAMs son una fuente de información para actualizar la información de seguridad de los medicamentos.

En EE. UU, realizaron un estudio ecológico con datos de la FDA en el cual calcularon, realizaron mapeo y cuartilización de la tasa de notificaciones de RAMs a cinco años por cada 100.000 habitantes por condado, esto con el fin describir asociaciones entre los datos sociodemográficos y las tasas de notificación los cuales analizaron por medio de regresión binomial negativa (36).

La tasa fue calculada [número de notificaciones recibidas en cada condado]/[número de habitantes del condado] x 100.000 habitantes, posteriormente, tabularon el potencial de las tasa, categorizaron por cuartiles cada factor, los compararon utilizando pruebas de Chi-cuadrado; adicionalmente, utilizaron un modelo binomial negativo y errores estándar robustos para estimar asociaciones como ratios de tasas de incidencia (TIR) con intervalos de confianza (IC) del 95% (36).

En Brasil, realizaron un estudio transversal para calcular la prevalencia y determinar las características de las RAMs durante un periodo de 5 meses con datos obtenidos de Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (pNAUM) y entrevistas domiciliarias, con una muestra probabilística (37).

En el análisis estadístico del estudio de Brasil, se estimó la prevalencia general de RAMs con un IC 95%, para verificar la asociación entre RAMs y las variables analizadas se utilizó la prueba de chi-cuadrado y Pearson, con un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$) y un modelo de regresión de Poisson para estimar las razones de prevalencia (RP) crudas y ajustadas y el IC del 95% (37).

En Colombia, efectuaron un estudio transversal retrospectivo con datos de una empresa privada en el periodo de 2007 a 2013, con el objetivo de determinar la frecuencia de RAMs; las RAMs se agruparon según la clasificación ATC en sistemas anatómicos, grupo farmacológico y los medicamentos con mayor número de reportes, el análisis estadístico fue por proporciones y la tasa de incidencia por medicamento se calculó por 100.000 habitantes (10).

Actualmente son escasos los artículos publicados que evalúen la prevalencia y distribución de RAMs en el total de la población; se considera que la gestión adecuada de RAMs es crucial para los sistemas de farmacovigilancia y poder afirmar la seguridad y la eficacia de los medicamentos comercializados; además, la correcta administración de las notificaciones de RAMs son esenciales para proteger la salud pública, cumplir con regulaciones y mantener la confianza de la población (41).

6. Objetivo general.

Caracterizar los eventos adversos notificados al INVIMA en Colombia, durante el periodo comprendido entre los años 2017 y 2019 con el fin de disminuir la incidencia de los mismos a través de la socialización a los profesionales de la salud.

7. Objetivos específicos.

- 7.1 Describir las características sociodemográficas de los eventos adversos a medicamentos reportados al INVIMA.
- 7.2 Medir la frecuencia de eventos adversos a medicamentos según la seriedad, desenlace de salida y otras características clínicas.
- 7.3 Identificar factores relacionados a eventos adversos a medicamentos clasificados como serios o con desenlace de salida de tipo fatal.

8. Metodología.

8.1 Diseño. Transversal analítico

8.2 Población a estudio

8.2.1 Universo: Prescripciones médicas realizadas por personal sanitario en Colombia en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2019.

8.2.2 Población blanco: Eventos adversos a medicamentos notificados e incluidos en la base de datos Eventos adversos asociados a medicamentos del INVIMA.

8.3 Criterios de elegibilidad. No aplica por el carácter descriptivo de la investigación.

8.4 Muestra y Muestreo. Se realizará una muestra por conveniencia del periodo de tiempo en el que se realizó el reporte de RAMs por el INVIMA dado el carácter descriptivo del diseño de investigación.

8.5 Variables

8.5.1 Variable de desenlace

8.5.1.1 Primario: Prevalencia de RAMs global y según características específicas.

8.5.1.2 Secundario: Factores relacionados con RAMs.

8.5.2 Variables explicativas.

8.5.2.1 Cualitativas: Sexo, ciclo vital, departamento, seriedad, causalidad, condición final, clasificación internacional de enfermedades (CIE 10), código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC).

8.5.2.2 Cuantitativas: Edad.

8.5.2.3 Tabla operativa de variables

Nombre de la variable	Definición operativa	Nivel de medición	Descripción
Sexo	Condición biológica, masculina o femenina	Dicotómica	Masculino, Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Razón	Años
Ciclo vital individual	El ciclo vital humano hace referencia al proceso de crecimiento y desarrollo que atraviesan las personas desde el nacimiento hasta su muerte.	Ordinal	Primera Infancia (0 días-5 años) Infancia (6 - 11 años) Adolescencia (12 - 17 años) Juventud (18 - 28 años) Adulthood (29- 59 años) Persona Mayor (60 años o más)
Departamentos	Entidades territoriales del nivel intermedio de gobierno entre Nación y distritos.	Politémica	Amazonas, Antioquía, Arauca, Bolívar, Boyacá, Caldas, Caquetá, Casanare, Cauca, Cesar, Chocó, Córdoba, Cundinamarca, Guainía, Guaviare, Huila, La Guajira, Magdalena, Meta, Nariño, Norte de Santander, Putumayo, Quindío, Risaralda, San

			Andrés y Providencia, Santander, Sucre, Tolima, Valle del Cauca, Vaupés, Vichada
Causalidad	Determinar la probabilidad que un medicamento haya producido un acontecimiento adverso	Politómica	Definitiva, Probable, Posible, Improbable, Condicional/no clasificada, No evaluable/Inclasificable
Seriedad	Clasificación de las RAMs por el INVIMA	Dicotómica	Seria No seria
Condición final	Desenlace del paciente por la RAM	Politómica	Recuperado / Resuelto sin secuelas, Recuperado / Resuelto con secuelas, Recuperando / Resolviendo, No recuperado / No resuelto, Fatal, Desconocido
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, considerado el estándar internacional para la generación de estadísticas, tanto de morbilidad como mortalidad publicada por OMS	Politómica	Capítulo 1: Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, Capítulo 2: Neoplasias, Capítulo 3: Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad, Capítulo 4: Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, Capítulo 5: Trastornos mentales y del comportamiento, Capítulo 6: Enfermedades del sistema nervioso, Capítulo 7: Enfermedades del ojo y sus anexos, Capítulo 8: Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas, Capítulo 9: Enfermedades del sistema circulatorio, Capítulo 10: Enfermedades del sistema respiratorio, Capítulo 11:

			<p>Enfermedades del aparato digestivo, Capítulo 12: Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, Capítulo 13: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, Capítulo 14: Enfermedades del sistema genitourinario, Capítulo 15: Embarazo, parto y puerperio, Capítulo 16: Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal, Capítulo 17: Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, Capítulo 18: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte, Capítulo 19: Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa, Capítulo 20: Causas extremas de morbilidad y mortalidad, Capítulo 21: Factores que influyen en el estado de salud, Capítulo 22: Códigos para situaciones especiales.</p>
<p>Código ATC</p>	<p>Código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) es una herramienta usada para investigar la utilización de los medicamentos con el objeto de mejorar la calidad en el uso de los mismos.</p>	<p>Politómica</p>	<p>Nivel A: Sistema digestivo y metabólico, Nivel B: Sangre y órganos hematopoyéticos, Nivel C: Sistema cardiovascular, Nivel D: Medicamentos dermatológicos, Nivel G: Aparato genitourinario y hormonas sexuales, Nivel H: Preparaciones hormonales sistémicas, Nivel J: Antiinfecciosos en</p>

		<p>general para uso sistémico, Nivel L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Nivel M: Sistema musculo esquelético, Nivel N: Sistema nervioso, Nivel P: Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, Nivel R: Sistema respiratorio, Nivel S: Órganos de los sentidos, Nivel V: Varios.</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

8.6 Plan de recolección de datos.

- 8.6.1 La base de datos administrativa Eventos adversos asociados a medicamentos se realizó un proceso de limpieza y curación.
- 8.6.2 Se transformó la variable edad en ciclos vitales primera infancia (0-5 años), infancia (6-11 años), adolescencia (12-18 años), juventud (14-26 años), adultez (27-59 años) y persona mayor (60 y más años).
- 8.6.3 Utilizando la clasificación del CIE-10 se transformó la variable en 22 columnas cada columna pertenece a un capítulo del CIE-10 y cada capítulo se dicotomizó al código correspondiente de cada capítulo del CIE-10. Cabe mencionar, que el anterior procedimiento se realizó en una base de datos adicional.
- 8.6.4 Utilizando la clasificación del ATC se transformó la variable en 14 columnas cada columna pertenece a un nivel anatómico del ATC y cada nivel se dicotomizó a la letra correspondiente del nivel anatómico. Cabe mencionar, que el anterior procedimiento se realizó en una base de datos adicional.
- 8.6.5 Se estableció como supuesto que todo paciente con una RAMs debió recibir una atención por personal sanitario (médicos generales, médicos especialistas, enfermeros y auxiliares de enfermería) por lo tanto se utilizó la base de datos del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) para obtener el número de atenciones prestadas según características sociales y demográficas establecidas en la base de datos de RAM del INVIMA.

8.7 Control de sesgos. No aplica por el carácter descriptivo de la investigación.

8.8 Plan de análisis.

- 8.8.1 Los datos se analizaron en el lenguaje de programación R y con los softwares de uso libre “eulerr: Area-Proportional Euler and Venn Diagrams with Ellipses”, OpenEpi y Datawrapper
- 8.8.2 Se realizó un análisis descriptivo caracterizando a la población objetivo a través de las variables cualitativas y cuantitativas de la base de datos del INVIMA.

Las variables cuantitativas se expresaron en medianas tr y las variables cualitativas se expresaron en conteos (N, n), proporciones y tasas de prevalencia. Dado que se identificaron variables con datos faltantes, los parámetros calculados de las variables cuantitativas y cualitativas se estimaron con IC95%.

La proporción de completitud de las variables se calculó utilizando en el numerador el conteo de la variable específica dividido entre el total de registros en la base de datos (Rstudio).

Las proporciones de RAMs en las categorías de cada variable se calcularon utilizando en el numerador el conteo de la categoría específica dividida entre el total de datos presentes en la variable. La estimación con IC95% se determinó aplicando la función `prop.test` (Rstudio).

Las tasas de prevalencia de RAMs se calcularon utilizando en el numerador el conteo de las categorías de cada variable dividida entre total de atenciones por categoría específica extraídas del cubo RIPS presente en la base de datos SISPRO y multiplicada por 10.000 atenciones. Para estimar la tasa se utilizó la función `epi.conf` (Rstudio).

- (Conteo de RAMs para una categoría específica / Total de atenciones por categoría específica) * 10.000
- Las atenciones se extrajeron al filtrar por el periodo de tiempo, por personal que atiende (médicos generales, médicos especialistas, enfermeros, auxiliar de enfermería) y por la categoría de la variable específica a la que se iba a estimar la tasa de prevalencia.
- Para estimar la tasa de prevalencia de RAMs según la categoría de la clasificación ATC, se utilizó como denominador el total de atenciones filtrado por el periodo de tiempo y personal que atiende (médicos generales, médicos especialistas, enfermeros, auxiliar de enfermería).

Se crearon tablas dinámicas en Excel® entre las variables de seriedad y cada una de las categorías de variables específicas para crear tablas dos por dos, con el objeto de identificar el conteo de RAMs serias y no serias, así como, el conteo por cada categoría específica y el conteo en la intersección entre estos dos tipos de variables, y esta información se utilizó para crear diagramas de Venn (eulerr, Rstudio ~ `ggvenndiagram`). Con los anteriores datos se calculó la probabilidad condicional de presentar una RAM seria o no seria según categorías específicas de las variables ciclo vital y sexo.

Para estimar la prevalencia de RAMs serias y no serias, según categorías específicas, se utilizó la fórmula y el procedimiento descrito previamente, empero, en el numerador se utilizó el conteo de las categorías de cada variable estratificado por la condición serias o no serias presentes en la variable “Seriedad”.

Adicionalmente, la estimación de la prevalencia de RAMs serias y no serias según el ciclo vital y departamentos de Colombia se presentó en gráficos de barras (IC95%) y mapas de calor, respectivamente (Rstudio, Datawrapper®).

Finalmente, para comparar las prevalencias de RAMs para cada categoría específica de las variables analizadas se utilizó una prueba de comparación de dos tasas (*Z-test* dos colas) (OpenEpi).

9. Aspectos éticos.

Esta investigación se realizó con datos de acceso público que no incluyen variables que permitan identificar a personas o pacientes atendidos. Según lo establecido en la Resolución 008430 de 1993, esta investigación se clasifica sin riesgo, no obstante, se respetará la confidencialidad de la información y los datos se divulgarán en el marco de un congreso de investigación para el beneficio de la comunidad científica y la población general.

10. Resultados

Distribución general de RAMs.

En el periodo comprendido entre 2017-2019 se identificaron en la base de datos de Eventos Adversos Asociados a Medicamentos 223.261 reportes de RAMs distribuidas en Colombia. De las variables que integraban la base de datos y que en la sección de metodología fueron propuestas para analizar, la fecha del reporte presentó la mayor frecuencia de datos perdidos (57.1%, dato no mostrado), por lo tanto, no fue susceptible de análisis estadístico; el resto de variables presentó una completitud $\geq 92.5\%$ (Tabla 1 y 2), razón por la que fueron incluidas en el plan de análisis, sin requerir un tratamiento con imputaciones múltiples (umbral $\geq 10\%$).

En la tabla 1 y 2 se presentan las características demográficas, sociales y clínicas analizadas. La edad mediana fue 52 años (33-66) y aproximadamente tres de cada cinco reportes se distribuyeron entre hombres. La mayoría de reportes se concentraron en pacientes pertenecientes a ciclos vitales de la adultez y de personas mayores; más de 70% de los reportes se realizaron entre los departamentos de Bogotá, Antioquía y Valle del Cauca.

De otra parte, en dos de cada cinco reportes la condición final fue de recuperación sin secuelas, menos de 5% presentó una RAM fatal y menos de 0.5% se identificó una recuperación con secuelas. Adicionalmente, se estableció una causa definitiva y probable de las RAMs, respectivamente, en menos del 2% y 10% de los reportes.

Teniendo en cuenta la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC), más del 60% de los reportes de RAMs se concentraron en los grupos de antineoplásicos e inmunomoduladores, antiinfecciosos sistémicos y sistema nervioso. Asimismo, dos de cada cinco reportes de RAMs están relacionados con diagnósticos incluidos en los capítulos 2, 13 y 19 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que, respectivamente, corresponden a enfermedades como neoplasias, musculoesqueléticas y del tejido conectivo, traumatismos, envenenamientos y causas externas (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución general de RAMs en Colombia.

Características	N: 223.261 (%)	Parámetro (IC95%)	Expuestos	Tasa * 10.000 (IC95%)
				18.9 (18.8-18.9)
Edad, mediana	214.919 (96.2 ^a)	52 (52-52)		
Ciclo vital				
Primera infancia	7.072	3.29 (3.21-3.36)	14.80.336	47.7 (46.6-48.8)
Infancia	6.040	2.81 (2.74-2.88)	7.270.964	8.30 (8.09-8.51)
Adolescencia	9.561	4.44 (4.36-4.53)	6.308.149	15.1 (14.8-15.4)
Juventud	23.221	10.8 (10.6-10.9)	14.524.994	15.9 (15.7-16.1)
Adultez	98.168	45.6 (45.4-45.8)	49.163.896	19.9 (19.8-20.0)
Adulto mayor	77.910	36.2 (36.0-36.4)	43.880.371	17.7 (17.6-17.8)
Sexo	223.231 (99.9 ^a)			
Masculino	133.530	59.8 (59.6-60.0)	75.276.374	31.1 (31.0-31.3)
Femenino	89.701	40.1 (39.9-40.3)	42.813.571	11.9 (11.8-11.9)
Departamentos	206.632 (92.5 ^a)			
Bogotá	93.866	45.4 (45.2-45.6)	32.771.596	28.6 (28.4-28.8)
Antioquia	38.049	18.4 (18.2-18.5)	8.216.818	46.3 (45.8-46.7)
Valle del Cauca	16.333	7.90 (7.78-8.02)	8.276.082	20.0 (19.7-20.4)
Atlántico	9.518	4.60 (4.51-4.69)	7.537.813	12.6 (12.3-12.8)
Santander	5.416	2.62 (2.55-2.69)	5.740.680	9.43 (9.18-9.68)

Risaralda	4.157	2.01 (1.95-2.07)	2.755.242	15.0 (14.6-15.5)
Nariño	4.053	1.96 (1.90-2.02)	681.287	59.4 (57.6-61.3)
Bolívar	3.906	1.89 (1.83-1.94)	3.838.767	10.1 (9.80-10.4)
Cundinamarca	3.344	1.66 (1.56-1.67)	6.689.728	4.99 (4.83-5.17)
Quindío	3.343	1.61 (1.56-1.67)	899.464	37.1 (35.9-38.4)
Caldas	3.220	1.55 (1.50-1.61)	2.976.466	10.8 (10.4-11.1)
Tolima	3.203	1.55 (1.49-1.60)	2.084.371	15.3 (14.8-15.9)
Norte de Santander	2.682	1.29 (1.25-1.34)	3.911.184	6.85 (6.60-7.12)
Huila	2.658	1.28 (1.23-1.33)	1.760.353	15.0 (14.5-15.6)
Boyacá	1.822	0.88 (0.84-0.92)	1.700.983	10.7 (10.2-11.2)
Cauca	1.772	0.85 (0.81-0.89)	1.579.010	11.2 (10.7-11.7)
Meta	1.756	0.84 (0.81-0.89)	3.312.639	5.30 (5.05-5.55)
Sucre	1.625	0.78 (0.74-0.82)	1.435.286	11.3 (10.7-11.8)
Cesar	1.366	0.66 (0.62-0.69)	2.839.505	4.81 (4.55-5.07)
Córdoba	1.305	0.63 (0.59-0.66)	4.633.959	2.81 (2.66-2.97)
Magdalena	874	0.42 (0.39-0.45)	3.879.207	2.25 (2.10-2.40)
Casanare	547	0.26 (0.24-0.28)	762.855	7.17 (6.58-7.79)
Caquetá	505	0.24 (0.22-0.26)	273.924	18.4 (16.8-20.1)
La Guajira	454	0.21 (0.20-0.24)	3.489.169	1.30 (1.18-1.42)
Choco	375	0.18 (0.16-0.20)	226.303	16.5 (14.9-18.3)
Arauca	243	0.11 (0.10-0.13)	235.454	10.3 (9.06-11.7)
Putumayo	95	0.04 (0.03-0.05)	101.931	9.32 (7.54-11.3)
Amazonas	51	0.02 (0.01-0.03)	33.583	15.1 (11.3-19.9)
Guaviare	41	0.01 (0.01-0.02)	47.628	8.60 (6.17-11.6)
San Andrés y Providencia	35	0.016 (0.012-0.023)	32.051	10.9 (7.60-15.1)
Guainía	4	0.0019 (0.0007-0.0049)	35.672	1.12 (0.30-2.87)
Vichada	3	0.0014 (0.0004-0.0042)	116.063	0.25 (0.05-0.75)
Vaupés	1	0.0004 (0.00008-0.0027)	2.571	3.88 (0.09-21.6)
Causalidad	210.398 (94.2^a)			
Posible	130.336	61.9 (61.7-62.1)	118.125.443	11.0 (10.9-11.0)
No evaluable [†]	35.689	16.9 (16.8-17.1)	118.125.443	3.02 (2.99-3.05)
Probable	20.703	9.83 (9.71-9.96)	118.125.443	1.75 (1.72-1.77)
Condicional ^{††}	16.596	7.88 (7.77-8.00)	118.125.443	1.40 (1.38-1.42)
Improbable	4.649	2.20 (2.14-2.27)	118.125.443	0.39 (0.38-0.40)
Definitiva	2.425	1.15 (1.10-1.19)	118.125.443	0.20 (0.19-0.21)
Condición Final	223.259 (99.9^a)			
Recuperado sin secuelas ^{†††}	90.955	40.7 (40.5-40.9)	118.125.443	7.69 (7.64-7.75)
Recuperando ^{††††}	52.640	23.5 (23.4-23.7)	118.125.443	4.45 (4.41-4.49)
No recuperado ^{†††††}	47.631	21.3 (21.1-21.5)	118.125.443	4.03 (3.99-4.06)
Desconocido	22.596	10.1 (9.9-10.2)	118.125.443	1.91 (1.88-1.93)
Fatal	8.648	3.87 (3.79-3.95)	118.125.443	0.63 (0.71-0.74)
Recuperado con secuelas ^{††††††}	789	0.35 (0.32-0.37)	118.125.443	0.06 (0.06-0.07)

^aCompletitud. Los términos originales del INVIMA para causalidad y condición final son: [†]No evaluable/inclasificable, ^{††}Condicional/No clasificada, ^{†††}Recuperado/resuelto sin secuelas, ^{††††}Recuperando/Resolviendo, ^{†††††}No recuperado/No resuelto, ^{††††††}Recuperado/resuelto con secuelas. Los denominadores de la población expuesta de la columna cuatro se extrajeron de cubo RIPS presente en la base de datos SISPRO.

Por cada 10.000 atenciones prestadas por personal sanitario a subgrupos poblacionales pertenecientes a los ciclos vitales de la primera infancia y adultez, se presentaron 47.7 y 19.9 reportes de RAMs, respectivamente; empero, en el ciclo vital infancia, la prevalencia de RAMs fue de 8.30 por cada 10.000 atenciones; además, en hombres la prevalencia de RAMs fue 2.6 veces la estimada en mujeres (Tabla 1).

La prevalencia global de RAMs por departamentos osciló entre 59.4 (Nariño) y 0.25 (Vichada), los cinco departamentos con mayor prevalencia de RAMs fueron Nariño, Antioquía, Quindío, Bogotá D.C y Valle del cauca, por otra parte, los tres departamentos con menor prevalencia de RAMs fueron

Vichada, Guainía y La Guajira. También, se determinó que la mayor prevalencia de reportes fue clasificada como RAMs con causalidad posible y los pacientes fueron categorizados en un estado de recuperación sin secuelas (Tabla 1).

Adicionalmente, las mayores prevalencias en relación a la clasificación ATC se estimaron en los grupos antineoplásicos e inmunomoduladores, antiinfecciosos sistémicos y sistema nervioso. Finalmente, con respecto al CIE-10 los capítulos con prevalencia superiores a 100 reportes de RAMs por cada 10.000 atenciones son los que agrupan las enfermedades neoplásicas, enfermedades de la piel y tejido subcutáneo, ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal y enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de RAMs según características clínicas.

Clasificación ATC* / CIE-10**	N: 223.261 (%)	Parámetro (IC95%)	Expuestos	Tasa * 10.000 (IC95%)
				18.9 (18.8-18.9)
Sistema	208.871 (93.5 ^a)			
Antineoplásicos e inmunomoduladores	73.446	35.3 (35.1-35.5)	118.125.443	6.21 (6.17-6.26)
Antiinfecciosos sistémicos	29.576	14.1 (14.0-14.3)	118.125.443	2.50 (2.47-2.53)
Sistema nervioso	28.174	13.4 (13.3-13.6)	118.125.443	2.38 (2.35-2.41)
Sistema digestivo y metabólico	17.513	8.38 (8.26-8.50)	118.125.443	1.48 (1.46-1.50)
Sistema cardiovascular	16.241	7.77 (7.66-7.89)	118.125.443	1.37 (1.35-1.39)
Hormonales sistémicos y sexuales	12.376	5.92 (5.82-6.02)	118.125.443	1.04 (1.02-1.06)
Sangre y hematopoyéticos	10.900	5.21 (5.12-5.31)	118.125.443	0.92 (0.90-0.94)
Varios	5.775	2.76 (2.69-2.83)	118.125.443	0.48 (0.47-0.50)
Musculoesquelético	4.726	2.26 (2.19-2.32)	118.125.443	0.40 (0.38-0.41)
Respiratorio	4.479	2.14 (2.08-2.20)	118.125.443	0.37 (0.36-0.39)
Genitourinario y sexuales	2.964	1.41 (1.36-1.47)	118.125.443	0.25 (0.24-0.26)
Órganos de los sentidos	1.191	0.57 (0.53-0.60)	118.125.443	0.10 (0.09-0.10)
Dermatológicos	758	0.36 (0.33-0.38)	118.125.443	0.064 (0.059-0.068)
Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	753	0.36 (0.33-0.38)	118.125.443	0.063 (0.059-0.068)
CIE_10*	209.566 (93.8 ^a)			
Capítulo 1	12.582	6.00 (5.90-6.10)	1.487.703	84.5 (83.1-86.0)
Capítulo 2	28.833	13.7 (13.6-13.9)	2.183.977	132.0 (130.5-133.5)
Capítulo 3	4.643	2.21 (2.15-2.27)	429.634	108.0 (104.9-111.2)
Capítulo 4	15.767	7.52 (7.41-7.63)	4.410.466	35.7 (35.1-36.3)
Capítulo 5	7.152	3.41 (3.33-3.49)	1.263.778	6.83 (6.67-6.99)
Capítulo 6	11.468	5.47 (5.37-5.57)	1.286.001	89.1 (87.5-90.8)
Capítulo 7	746	0.35 (0.33-0.38)	1.255.820	5.94 (5.52-6.38)
Capítulo 8	259	0.12 (0.10-0.13)	633.561	4.08 (3.60-4.61)
Capítulo 9	13.719	6.54 (6.44-6.65)	5.885.776	23.3 (22.9-23.7)
Capítulo 10	6.624	3.16 (3.08-3.23)	2.517.379	26.3 (25.6-26.9)
Capítulo 11	7.181	3.42 (3.34-3.50)	10.468.054	6.85 (6.70-7.02)
Capítulo 12	10.752	5.13 (5.03-5.22)	882.721	121.8 (119.5-124.1)
Capítulo 13	37.197	17.7 (17.5-17.9)	3.872.103	96.0 (95.0-97.0)
Capítulo 14	4.496	2.14 (2.08-2.20)	4.088.468	10.9 (10.6-11.3)
Capítulo 15	2.761	1.31 (1.26-1.36)	1.540.776	17.9 (17.2-18.6)
Capítulo 16	1.442	0.68 (0.65-0.72)	122.298	117.9 (111.9-124.1)
Capítulo 17	421	0.20 (0.18-0.22)	339.295	12.4 (11.2-13.6)
Capítulo 18	9.724	4.64 (4.55-4.73)	13.835.908	7.02 (6.88-7.16)
Capítulo 19	22.277	10.6 (10.4-10.7)	3.648.123	61.0 (60.2-61.8)
Capítulo 20	3.387	1.61 (1.56-1.67)	582.291	58.1 (56.2-60.1)

Capítulo 21	8.054	3.84 (3.76-3.92)	29.963.002	2.68 (2.62-2.74)
Capítulo 22	0	No aplica	20	No aplica

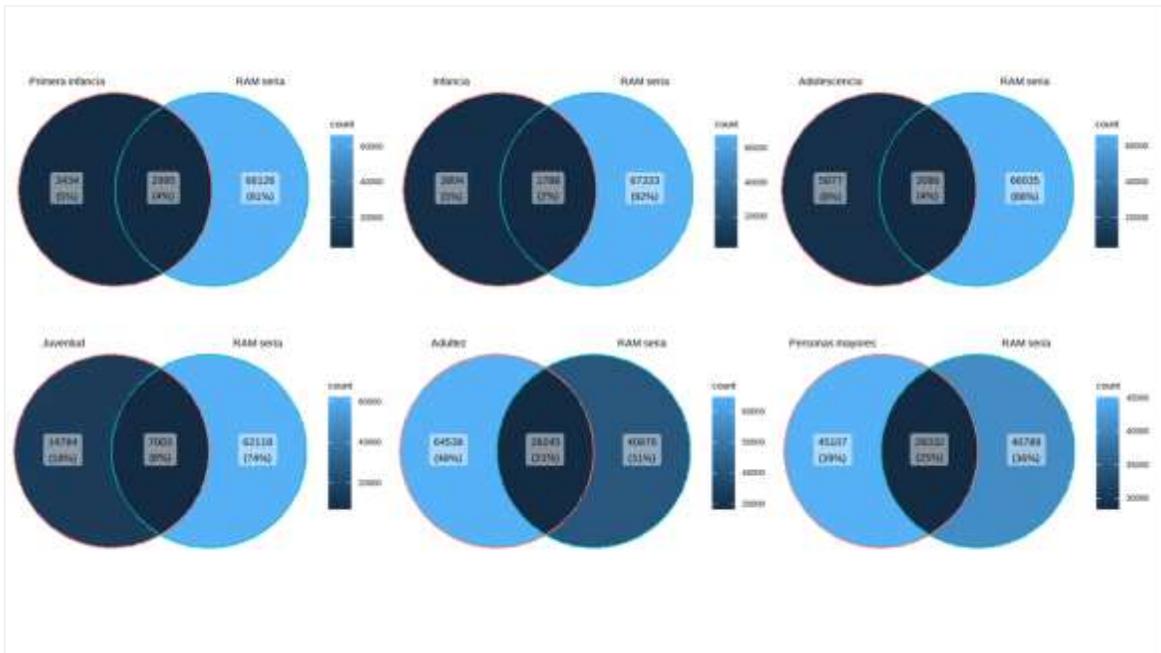
Complejidad**, ***Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química**. **Niveles anatómicos del ATC:** **Nivel A:** Sistema digestivo y metabólico, **Nivel B:** Sangre y órganos hematopoyéticos, **Nivel C:** Sistema cardiovascular, **Nivel D:** Medicamentos dermatológicos, **Nivel G:** Aparato genitourinario y hormonas sexuales, **Nivel H:** Preparaciones hormonales sistémicas, **Nivel J:** Antiinfecciosos en general para uso sistémico, **Nivel L:** Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, **Nivel M:** Sistema musculo esquelético, **Nivel N:** Sistema nervioso, **Nivel P:** Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, **Nivel R:** Sistema respiratorio, **Nivel S:** Órganos de los sentidos, **Nivel V:** Varios. *CIE-10:** Clasificación Internacional de enfermedades, décima versión, **Capítulos del CIE-10:** **Capítulo 1:** Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, **Capítulo 2:** Neoplasias, **Capítulo 3:** Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad, **Capítulo 4:** Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, **Capítulo 5:** Trastornos mentales y del comportamiento, **Capítulo 6:** Enfermedades del sistema nervioso, **Capítulo 7:** Enfermedades del ojo y sus anexos, **Capítulo 8:** Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas, **Capítulo 9:** Enfermedades del sistema circulatorio, **Capítulo 10:** Enfermedades del sistema respiratorio, **Capítulo 11:** Enfermedades del aparato digestivo, **Capítulo 12:** Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, **Capítulo 13:** Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, **Capítulo 14:** Enfermedades del sistema genitourinario, **Capítulo 15:** Embarazo, parto y puerperio, **Capítulo 16:** Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal, **Capítulo 17:** Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, **Capítulo 18:** Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte, **Capítulo 19:** Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa, **Capítulo 20:** Causas extremas de morbilidad y mortalidad, **Capítulo 21:** Factores que influyen en el estado de salud, **Capítulo 22:** Códigos para situaciones especiales

Factores relacionados con RAMs serias.

En las figuras 1 y 2 se evidenció que la probabilidad de RAMs serias osciló entre 2% y 25%, y la probabilidad de RAMs no serias osciló entre 5% y 48%. En los ciclos vitales de personas mayores (25%) y adultez (21%) se identificó la mayor probabilidad de RAMs serias, y en la infancia la menor probabilidad (2%).

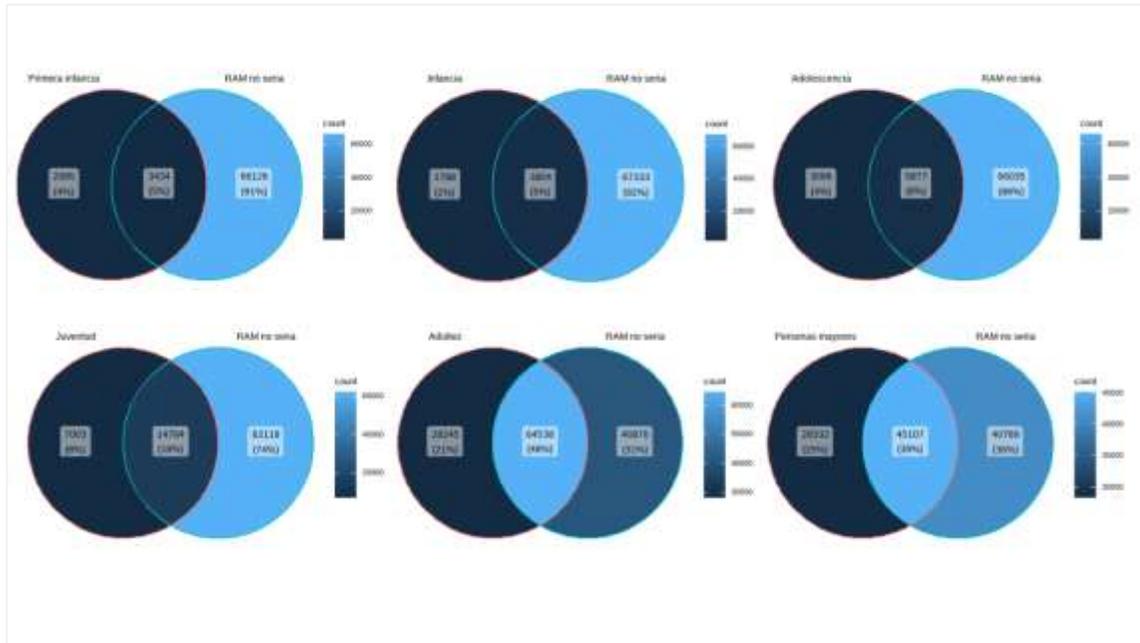
De otra parte, la probabilidad de presentar RAMs no serias fue mayor en adultez (48%) que en personas mayores (39%), y la probabilidad de presentar RAMs serias y no serias fue mayor en mujeres (Figura 3).

Figura 1. Probabilidad de RAMs serias por ciclo vital.



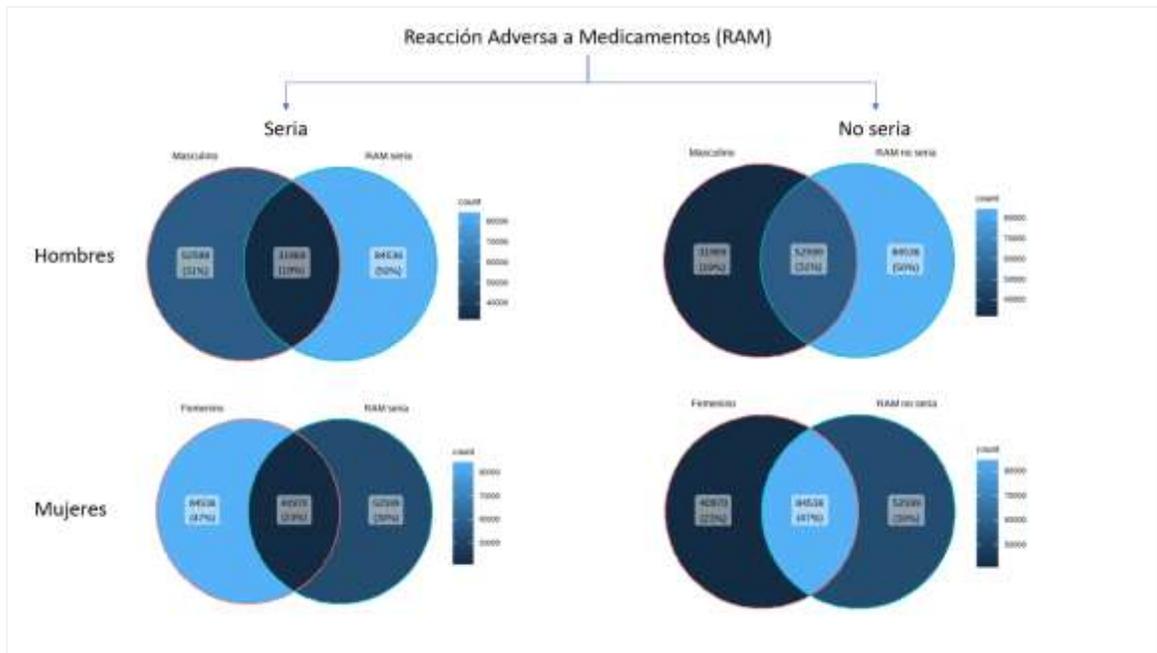
Muestra la posibilidad de presentar una RAM seria por ciclo vital primera Infancia (0 días-5 años), infancia (6 - 11 años), adolescencia (12 - 17 años), juventud (18 - 28 años), adultez (29- 59 años) y persona Mayor (60 años o más).

Figura 2. Probabilidad de RAMs no serias por ciclo vital.



Muestra la posibilidad de presentar una RAM no seria por ciclo vital primera Infancia (0 días-5 años), infancia (6 - 11 años), adolescencia (12 - 17 años), juventud (18 - 28 años), adultez (29- 59 años) y persona Mayor (60 años o más).

Figura 3. Probabilidad de RAMs serias y no serias por sexo.



Muestra la posibilidad de presentar una RAM seria (columna izquierda) y no seria (columna derecha) por sexo, parte superior Hombres e inferior Mujeres.

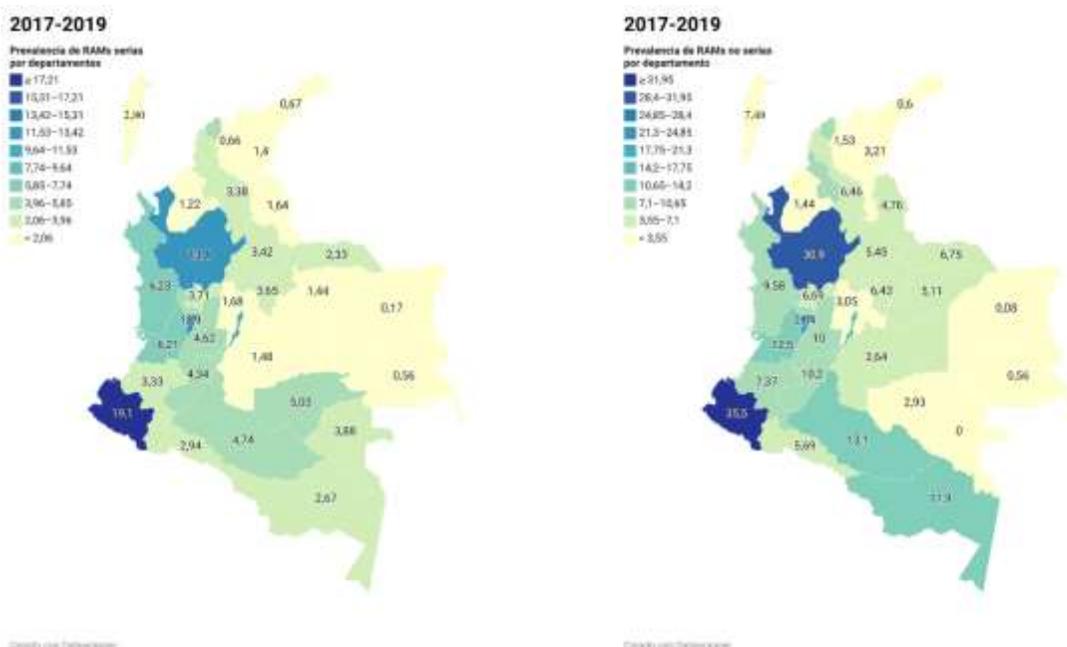
En la base de datos analizada se identificaron 72.947, 65.2% (65.0-65.4%) RAM serias y 137.157, 34.7% (34.5-34.9%) RAM no serias. En las tablas 3 y 4 se comparan las prevalencias de RAMs serias y no serias para cada variable analizada. La primera infancia presenta la mayor prevalencia para

RAMs serias 20.2 reportes por cada 10.000 habitantes y no serias 23.1 reportes por cada 10.000 habitantes en comparación a los otros ciclos vitales (Figura 4). Adicionalmente, el sexo masculino representó la mayor tasa de prevalencia tanto en RAMs serias como en no serias.

Con respecto a la distribución geográfica de la prevalencia los departamentos con mayores reportes de RAMs serias por 10.000 habitantes son Nariño, Quindío, Antioquía, Bogotá y Chocó, asimismo, para RAMs no serias los departamentos con mayores reportes son Nariño, Antioquía, Quindío, Bogotá y Caquetá (Figura 5). De otra parte, la mayor tasa de prevalencia para RAMs serias y no serias en dependencia a la causalidad y la condición final fueron posible y recuperado sin secuelas.

Tabla 3 Tasas de prevalencia RAM seria y no seria

Características	RAM seria	RAM no seria	Valor P dos colas
	Tasa * 10.000 (IC95%)	Tasa * 10.000 (IC95%)	
Ciclo vital			
Primera infancia	20.2 (19.5-20.9)	23.1 (22.4-23.9)	<0.001
Infancia	2.45 (2.34-2.57)	5.23 (5.06-5.40)	<0.001
Adolescencia	4.89 (4.72-5.06)	9.31 (9.07-9.55)	<0.001
Juventud	4.82 (4.70-4.93)	10.1 (10.0-10.3)	<0.001
Adultez	5.74 (5.67-5.81)	13.1 (13.0-13.2)	<0.001
Adulto mayor	6.45 (6.88-6.53)	10.2 (10.1-10.3)	<0.001
Sexo			
Masculino	7.46 (7.38-7.54)	12.2 (12.1-12.3)	<0.001
Femenino	5.44 (5.39-5.49)	11.2 (11.1-11.3)	<0.001
Departamentos			
Amazonas	2.67 (1.22-5.08)	11.9 (8.51-16.2)	<0.001
Antioquia	13.4 (13.1-13.6)	30.9 (30.5-31.3)	<0.001
Arauca	2.33 (1.75-3.04)	6.75 (5.74-7.88)	<0.001
Atlántico	4.19 (4.04-4.34)	7.84 (7.65-8.05)	<0.001
Bogotá	10.1 (10.0-10.3)	16.1 (15.9-16.2)	<0.001
Bolívar	3.38 (3.20-3.57)	6.46 (6.20-6.71)	<0.001
Boyacá	3.65 (3.37-3.95)	6.43 (6.05-6.82)	<0.001
Caldas	3.71 (3.49-3.93)	6.69 (6.40-6.99)	<0.001
Caquetá	4.74 (3.96-5.63)	13.1 (11.8-14.5)	<0.001
Casanare	1.44 (1.18-1.73)	5.11 (4.61-5.64)	<0.001
Cauca	3.33 (3.05-3.62)	7.37 (6.96-7.81)	<0.001
Cesar	1.40 (1.27-1.55)	3.21 (3.00-3.42)	<0.001
Choco	6.23 (5.24-7.34)	9.58 (8.35-10.9)	<0.001
Córdoba	1.22 (1.12-1.32)	1.44 (1.33-1.55)	0.003
Cundinamarca	1.68 (1.58-1.78)	3.05 (2.92-3.18)	<0.001
Guainía	0.56 (0.06-2.02)	0.56 (0.06-2.02)	1
Guaviare	5.03 (3.22-7.49)	2.93 (1.60-4.93)	0.104
Huila	4.34 (4.04-4.66)	10.2 (9.80-10.7)	<0.001
La Guajira	0.67 (0.58-0.76)	0.60 (0.52-0.69)	0.275
Magdalena	0.66 (0.58-0.75)	1.53 (1.41-1.66)	<0.001
Meta	1.48 (1.35-1.62)	3.64 (3.43-3.85)	<0.001
Nariño	19.1 (18.1-20.1)	35.5 (34.1-37.0)	<0.001
Norte de Santander	1.64 (1.52-1.78)	4.76 (4.54-4.98)	<0.001
Putumayo	2.94 (1.98-4.20)	5.69 (4.32-7.35)	0.002
Quindío	13.9 (13.2-14.7)	21.4 (20.5-22.4)	<0.001
Risaralda	4.10 (3.86-4.35)	10.5 (10.1-10.9)	<0.001
San Andrés y Providencia	2.80 (1.28-5.32)	7.48 (4.79-11.1)	0.009
Santander	3.42 (3.27-3.58)	5.45 (5.26-5.64)	<0.001
Sucre	3.81 (3.50-4.15)	7.11 (6.68-7.56)	<0.001
Tolima	4.62 (4.33-4.92)	10.0 (9.62-10.4)	<0.001



Los mapas representan la tasa de prevalencia de RAMs serias (mapa izquierdo) y no serias (mapa derecho) entre 2017 y 2019 en los departamentos de Colombia. Se utilizan mapas de calor con escalas colorimétricas en azules, la mayor intensidad representa los departamentos con prevalencias más altas y la menor intensidad los departamentos con prevalencias más bajas, los rangos de las prevalencias están categorizados por deciles.

Para la variable ATC el sistema que presentó la mayor tasa de prevalencia para RAMs serias y no serias fueron los antineoplásicos e inmunomoduladores presentándose 1.89 y 3.99 reportes por cada 10.000 atenciones, respectivamente. Por otro lado, el capítulo del CIE-10 con mayor tasa de prevalencia para RAMs serias es el que agrupa las enfermedades perinatales seguido del capítulo de enfermedades tumorales y el de enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad; para las RAMs no seria el capítulo del CIE-10 que presentó 93.9 reportes por cada 10.000 atenciones fue el que aglomera las enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, seguidos de los capítulos de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, enfermedades neoplásicas, enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad y ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (Tabla 4).

Tabla 4 Tasas de prevalencia RAM seria y no seria según características clínicas.

Clasificación ATC* / CIE-10**	RAM serias	RAM no serias	Valor P dos colas
	Tasa * 10.000 (IC95%)	Tasa * 10.000 (IC95%)	
Sistema			
Antineoplásicos e inmunomoduladores	1.89 (1.87-1.92)	3.99 (3.95-4.02)	<0.001
Antiinfecciosos sistémicos	0.80 (0.78-0.82)	1.53 (1.51-1.56)	<0.001
Sistema nervioso	0.81 (0.80-0.83)	1.36 (1.34-1.39)	<0.001
Sistema digestivo y metabolismo	0.64 (0.62-0.65)	0.74 (0.72-0.76)	<0.001
Sistema cardiovascular	0.52 (0.51-0.54)	0.75 (0.74-0.77)	<0.001
Hormonales sistémicos y sexuales	0.38 (0.37-0.40)	0.57 (0.56-0.59)	<0.001
Sangre y hematopoyéticos	0.44 (0.43-0.46)	0.41 (0.40-0.43)	<0.001
Varios	0.08 (0.07-0.09)	0.38 (0.37-0.39)	<0.001
Musculoesquelético	0.15 (0.14-0.15)	0.21 (0.20-0.22)	<0.001
Respiratorio	0.11 (0.10-0.12)	0.24 (0.23-0.25)	<0.001

Genitourinario y sexuales	0.10 (0.09-0.10)	0.13 (0.12-0.13)	<0.001
Órganos de los sentidos	0.02 (0.02-0.02)	0.06 (0.06-0.07)	<0.001
Dermatológicos	0.02 (0.01-0.02)	0.03 (0.03-0.04)	<0.001
Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0.01 (0.01-0.01)	0.04 (0.03-0.04)	<0.001
CIE_10			
Capítulo 1	25.7 (24.9-26.5)	54.3 (53.1-55.5)	<0.001
Capítulo 2	48.2 (47.3-49.1)	75.8 (74.7-77.0)	<0.001
Capítulo 3	47.6 (45.6-49.7)	58.8 (56.5-61.1)	<0.001
Capítulo 4	16.1 (15.7-16.5)	18.1 (17.7-18.5)	<0.001
Capítulo 5	21.3 (20.5-22.1)	31.3 (30.4-32.3)	<0.001
Capítulo 6	27.1 (26.2-28.0)	53.1 (51.8-54.3)	<0.001
Capítulo 7	1.35 (1.15-1.57)	4.22 (3.87-4.60)	<0.001
Capítulo 8	1.65 (1.35-2.00)	2.20 (1.85-2.60)	0.025
Capítulo 9	9.07 (8.82-9.31)	13.1 (12.8-13.4)	<0.001
Capítulo 10	7.15 (6.82-7.49)	17.8 (17.3-18.3)	<0.001
Capítulo 11	1.89 (1.80-1.97)	4.55 (4.43-4.68)	<0.001
Capítulo 12	21.3 (20.3-22.3)	93.9 (91.9-95.9)	<0.001
Capítulo 13	22.7 (22.2-23.2)	68.6 (67.8-69.4)	<0.001
Capítulo 14	3.68 (3.50-3.87)	6.75 (6.50-7.01)	<0.001
Capítulo 15	7.76 (7.32-8.21)	9.25 (8.78-9.74)	<0.001
Capítulo 16	64.9 (60.4-69.5)	44.3 (40.6-48.2)	<0.001
Capítulo 17	4.95 (4.23-5.75)	6.45 (5.62-7.36)	0.009
Capítulo 18	1.90 (1.83-1.98)	4.77 (4.66-4.89)	<0.001
Capítulo 19	18.9 (18.5-19.4)	40.7 (40.1-41.4)	<0.001
Capítulo 20	21.8 (20.7-23.1)	33.7 (32.2-35.2)	<0.001
Capítulo 21	1.17 (1.13-1.21)	1.33 (1.29-1.37)	<0.001
Capítulo 22	0	0	No aplica

Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Niveles anatómicos del ATC:** Nivel A: Sistema digestivo y metabólico, Nivel B: Sangre y órganos hematopoyéticos, Nivel C: Sistema cardiovascular, Nivel D: Medicamentos dermatológicos, Nivel G: Aparato genitourinario y hormonas sexuales, Nivel H: Preparaciones hormonales sistémicas, Nivel J: Antiinfecciosos en general para uso sistémico, Nivel L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Nivel M: Sistema musculo esquelético, Nivel N: Sistema nervioso, Nivel P: Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, Nivel R: Sistema respiratorio, Nivel S: Órganos de los sentidos, Nivel V: Varios. *CIE-10:** Clasificación Internacional de enfermedades, décima versión, **Capítulos del CIE-10:** **Capítulo 1:** Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias, **Capítulo 2:** Neoplasias, **Capítulo 3:** Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad, **Capítulo 4:** Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, **Capítulo 5:** Trastornos mentales y del comportamiento, **Capítulo 6:** Enfermedades del sistema nervioso, **Capítulo 7:** Enfermedades del ojo y sus anexos, **Capítulo 8:** Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas, **Capítulo 9:** Enfermedades del sistema circulatorio, **Capítulo 10:** Enfermedades del sistema respiratorio, **Capítulo 11:** Enfermedades del aparato digestivo, **Capítulo 12:** Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo, **Capítulo 13:** Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, **Capítulo 14:** Enfermedades del sistema genitourinario, **Capítulo 15:** Embarazo, parto y puerperio, **Capítulo 16:** Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal, **Capítulo 17:** Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, **Capítulo 18:** Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte, **Capítulo 19:** Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa, **Capítulo 20:** Causas extremas de morbilidad y mortalidad, **Capítulo 21:** Factores que influyen en el estado de salud, **Capítulo 22:** Códigos para situaciones especiales.

11. Discusión

En esta investigación se analizaron los reportes de RAMs registrados en una base de datos administrativa del INVIMA, durante tres años continuos, utilizando un diseño de corte transversal analítico, que permitió establecer la distribución y prevalencia de RAMs a nivel nacional y las características sociodemográficas y clínicas más prevalentes.

El Ministerio de Salud y Protección Social durante 2018 realizó inversiones en relación a programas de capacitación sobre la identificación, reporte y gestión de RAMs con el fin de mejorar la farmacovigilancia y disminuir la incidencia de estos en la población colombiana, enfocado en personal sanitario (42).

Adicionalmente, durante este periodo de tiempo se avanzó en la implementación de la ley estatutaria de salud con el fin de garantizar el derecho a la salud y mejorar la calidad de los servicios, permitiendo así la implementación de nuevas terapias con enfoque oncológico y autoinmune, a razón de las garantías de tratamiento especializado se incrementaron en paralelo la detección y reportes de RAM en este grupo de pacientes (43).

En Brasil con un estudio transversal se determinó que la prevalencia general de RAMs fue 6.6%, parámetro que fue aproximadamente tres veces menor que lo estimado en nuestra investigación (37). Esta diferencia podría explicarse ya que en Brasil los datos fueron obtenidos por medio de encuestas domiciliarias las cuales pueden subestimar la prevalencia y son más sensibles a sesgos de memoria, confusión y selección estos dado a las respuestas voluntarias de la población encuestada (44).

La OMS en el 2011 determinó que la prevalencia de RAMs en 97 países para la población de cero a 17 años fue 7.7%. En Colombia hay pocos estudios sobre RAMs en población pediátrica, empero, en hospitales de Barranquilla se estimó una incidencia de RAMs de 37.6 en pacientes de un mes a 17 años. La diferencia puede estar relacionada con el tipo de medida a calcular puesto que en nuestro estudio se analizaron registros más no pacientes y se categorizó la población en ciclos vitales lo que indicó que la primera infancia tiene más probabilidad de presentar una RAM (45,46).

En Colombia, se han caracterizado las RAMs por departamento, sin embargo, solo se utilizó información de ciudades principales de algunos departamentos lo cual disminuye significativamente el número de RAMs a evaluar, en nuestro estudio no solo se calcularon las prevalencias de RAMs por la totalidad de los departamentos, si no que se presentan las prevalencias por RAMs serias y no serias con su respectiva distribución en el territorio nacional (10).

Las limitaciones del presente estudio, son primero la no realización del análisis de los reportes por año y mes esto dado por la pérdida de información en esta variable, segundo, tiene que ver con la codificación del CIE-10 y de la variable causalidad que no sean fiables en la totalidad de registros debido a errores de digitación o personal sanitario no capacitado en el diligenciamiento del FOREAM del INVIMA lo cual se puede explicar por la falta de capacitación y la no lectura de las instrucciones de diligenciamiento del formato (47,48).

Dentro de las fortalezas de este estudio están que es el primer estudio a nivel nacional que evalúa la prevalencia de RAMs utilizando una base administrativa del INVIMA, Otra fortaleza es que estudiamos de manera simultánea la prevalencia sociodemográficas y clínicas con respecto a la seriedad como RAM serias y no serias por tal motivo este estudio genera interés a nivel de salud pública y contribuye a mejorar los protocolos de farmacovigilancia y de seguridad del paciente en los centros de salud del país.

Concluimos que las RAMs en Colombia durante el periodo de tiempo estudiado tiene una prevalencia general del 18.8%, que el ciclo vital más afectado es la primera infancia, los departamentos más con mayor prevalencia fueron Nariño y Antioquía, adicionalmente, la mayor prevalencia en relación a la clasificación ATC fue en los antineoplásicos e inmunomoduladores y con respecto al CIE-10 el capítulo con prevalencia superiores a 100 reportes es el que agrupa las enfermedades neoplásicas.

Con respecto a la prevalencia de RAMs serias y no serias fue mayor en la primera infancia, en el sexo masculino, Nariño fue el departamento con mayor prevalencia, teniendo en cuenta la clasificación ATC la prevalencia para RAMs serias y no serias fue para los antineoplásicos e inmunomoduladores. Finalmente, el capítulo del CIE-10 con mayor tasa de prevalencia para RAMs serias es el que agrupa las enfermedades perinatales y para las RAMs no seria el capítulo de las enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo.

12. Cronograma.

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Construcción de anteproyecto							
Ajustes del anteproyecto							
Revisión bibliográfica							
Revisión por anteproyecto							
Ajuste - Curación de base de datos							
Análisis de datos							
Presentación de resultados definitivos de tesis							

13. Presupuesto

Rubro	Recursos institucionales (FUJNC)	Recursos propios	Otros (Convocatorias)	Total
Recurso humano	18.000.000		-	18.000.000
Asesoría epidemiólogo	10.000.000		-	10.000.000
Insumos – Equipos	4.000.000		-	4.000.000
Software – Internet	1.000.000		-	1.000.000
Papelería Impresiones	-	500.000	-	500.000
Logística - Transporte	-	500.000	-	500.000
Material bibliográfico	-	SI	-	-
Servicio de traducción	-	-	-	-
Publicación en revista Q1	-	-	-	-
Total	33.000.000	1.000.000	-	34.000.000

Valores expresados en pesos colombianos. **FUJNC:** Fundación Universitaria Juan N. Corpas

14. Referencias.

- Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr;32(2):113-21. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00793.x
- Ministerio de Salud Argentina. Área de seguimiento y Evaluación. Recetas de medicamentos esenciales, Total de recetas (formularios de recetas y recetas de tratamientos prolongados) confeccionados (prescriptos) por provincia y año, se hayan entregado medicación o no. [citado el 8 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.datos.gov.ar/dataset/salud-recetas-medicamentos-esenciales>
- Ministerio de Salud. Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. GUÍA TÉCNICA “BUENAS PRÁCTICAS PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE EN LA ATENCIÓN EN SALUD”. [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
- Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia.* 2018 Jan;73 Suppl 1:76-84. doi: 10.1111/anae.14143.
- Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl 1):S73-7. doi: 10.4103/0976-500X.120957.
- Tan YY, Papez V, Chang WH, Mueller SH, Denaxas S, et.al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43 895 trials and 5 685 738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Oct;3(10):e674-89. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00186-6.
- Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomedica.* 2006 Mar;26(1):31-41.

8. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionados con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev. mex. cienc. farm* vol.43 no.3 Ciudad de México jul./sep. 2012.
9. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Jun;26(6):635-41. doi: 10.1002/pds.4184.
10. Machado-Alba JE, Londoño-Builes MJ, Echeverri-Cataño LF, Ochoa-Orozco SA. Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007-2013: Analysis of population databases. *Biomedica.* 2016 Mar 3;36(1):59-66. doi: 10.7705/biomedica.v36i1.2781.
11. Montastruc J-L, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(11):4334-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14851>
12. European Commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines [citado el 7 de mayo de 2024]. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/MEMO_08_782
13. Jiménez G, Gálvez A, García A, Costo del tratamiento farmacológico de las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba (2003-2013). *Revista Cubana de Salud Pública.* 2018, v. 44, n. 4, pp. 112-24.
14. Calderón CA, Urbina A, La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. *Logros y retos para el futuro en Colombia. MéD.UIS.* 2010;24:57-73.
15. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. Who.int. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
16. Informe de Investigación. Situación de multimorbilidad en Colombia 2012-2016 [Internet]. Worldbank.org. [citado el 23 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/801401550612917615/pdf/134506-SPANISH-WP-P164632-OUO-9-Multimorbilidad-en-Colombia-sin-formato.pdf>
17. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Hann M, Gray J, Mason G, Isaac RE, Ashcroft DM. Incidence and nature of adverse drug events in paediatric intensive care units: A prospective multicentre study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May;88(5):2213-2222. doi: 10.1111/bcp.15150. Epub 2021 Dec 8
18. Gail D. Anderson, Chapter 1 Gender Differences in Pharmacological Response, *International Review of Neurobiology*, Academic Press, Volume 83, 2008, Pages 1-10, ISSN 0074-7742, ISBN 9780123742766, [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00001-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00001-9).
19. Ramamoorthy A, Kim HH, Shah-Williams E, Zhang L. Racial and Ethnic Differences in Drug Disposition and Response: Review of New Molecular Entities Approved Between 2014 and 2019. *J Clin Pharmacol.* 2022 Apr;62(4):486-493. doi: 10.1002/jcph.1978.
20. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of Safety Results in Published Reports of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1756-1761
21. Moreno-Mattar O, Ramírez R, Alvarado A, Sierra F, Guzmán J. Report of Adverse Events in Colombia: A Successful Case. *Curr Drug Saf.* 2019;14(1):53-56. doi: 10.2174/1574886313666181109150648
22. Machado-Alba JE, Jiménez-Morales AL, Moran-Yela YC, Parrado-Fajardo IY, Valladales-Restrepo LF. Adverse drug reactions associated with the use of biological agents. *PLoS One.* 2020 Dec 18;15(12):e0240276. doi: 10.1371/journal.pone.0240276.
23. Londoño Fernández, J.L. (2017) *Metodología de la Investigación Epidemiológica*. Bogotá, D.C: Manual Moderno.
24. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest.* 2020 Jul;158(1S):S65-S71. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.012

25. Londono Fernandez J. Metodología de la investigación epidemiológica. Universidad de Antioquia; 2001.
26. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar 13;154(5):178-84. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
27. Martínez Gonzales RIT, Pérez Gallardo SF. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en una clínica privada, durante el periodo 2020 – 2021. Lima 2022. Universidad Privada Norbert Wiener; 2022. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):744-47. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1.
28. Proceso de producción, Farmacovigilancia, Instituto Nacional de Salud [citado el 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/conocenos/sig/SIG/POE-R04.0000-001.pdf>
29. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018 Aug;40(4):744-47. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1.
30. Chen L, Zeng WM, Cai YD, Feng KY, Chou KC (2012) Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification of Drugs by Integrating Chemical-Chemical Interactions and Similarities. *PLOS ONE* 7(4): e35254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035254>.
31. Instituto Nacional de Salud (INS) [Internet]. Resolución 9455 del 2004 [citado 16 de abril 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.ins.gov.co/Normatividad/Resoluciones/RESOLUCION%202004009455%20DE%202004.pdf>
32. Formato de Reporte de sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos Código: IVC-VIG-FM026 [Citado 6 de junio 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/programa-nacional-de-farmacovigilancia>
33. Guía para determinar la causalidad de RAMS [Internet]. Gov.co. [citado el 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/IVC-VIG-GU001.pdf>
34. Salvador MR, Monteiro C, Pereira L, Duarte AP. Quality of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Sent to a Regional Pharmacovigilance Unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 22;19(7):3754. doi: 10.3390/ijerph19073754.
35. Salas Rojas Silvia Guadalupe, Pérez Morales María Eugenia, Meléndez López Samuel Guillermo, Castro Pastrana Lucila Isabel. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev. mex. cienc. farm* [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2024 Jun 06] ; 43(3): 19-35. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300003&lng=es.
36. Munoz M, Dal Pan G, Wei YJ, et al. Sociodemographic Characteristics of Adverse Event Reporting in the USA: An Ecologic Study. *Drug Saf*. 2024. Feb: doi.org/10.1007/s40264-024-01397-6.
37. Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TDSD, et.al. Prevalence and characteristics of adverse drug events in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018 Mar 29;34(4):e00040017. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00040017.
38. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf*. 2016 Sep;39(9):847-57. doi: 10.1007/s40264-016-0444-7.
39. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):125-32. doi: 10.1111/cea.12632
40. OMS Indicadores de farmacovigilancia Un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia, [citado 4 Junio 2024]. Recuperado a partir de: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

41. Velez F., Estrategias Efectivas para la Gestión de Reportes de Reacciones Adversas en Farmacovigilancia [Internet]. Asepharma EC. 2024 [citado el 6 de junio de 2024].
42. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Programa de capacitación en farmacovigilancia 2018 [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 2]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/programa-capacitacion-farmacovigilancia-2018.pdf>.
43. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Monitoreo de la seguridad de medicamentos biológicos 2018 [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 2]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/monitoreo-seguridad-medicamentos-biologicos-2018.pdf>.
44. Hernández B, Velasco-Mondragón H. E. Encuestas transversales. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 2007;45(2):447-55. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223219929011>.
45. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. Drug Saf. 2011 May 1;34(5):415-28. doi: 10.2165/11587540-000000000-00000.
46. de Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. Colomb Med (Cali). 2016 Sep 30;47(3):142-147
47. Rivadeneira A. Clasificación Internacional de enfermedades (CIE): Descifrando la CIE-10 y esperando la CIE-11. Monitor estratégico. 2015 Jun. 1(7):66-73.
48. Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos – FOREAM (IVC-VIG-FM026), INVIMA. [Internet], [citado 2024 Jul 5]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/IVC-VIG-FM026.doc>

