

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

*TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
MEDICINA Y CIRUGÍA*

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS
DE LOS EFECTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS EN COSTA RICA 1990-
2017**

SUSTENTANTE:

ÉDGAR GERARDO FALLAS TORRES

TUTOR:

DR. ALEX RICARDO VARGAS BADILLA

JULIO, 2019

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de contenido	ii
Índice de tablas	vi
Índice de gráficos	viii
Dedicatoria	xi
Agradecimiento	xii
Resumen	xiii
Abstract.....	xv
Capítulo I. Problema de investigación	17
1.1. Planteamiento del problema	18
1.1.1. Antecedentes del problema	18
1.1.2. Delimitación del problema	20
1.1.3. Justificación	21
1.2. Redacción del problema central: pregunta de la investigación	23
1.3. Objetivos de la investigación	24
1.3.1. Objetivo general.....	24
1.3.2. Objetivos específicos	24
1.4. Alcances y limitaciones	25
1.4.1. Alcances de la investigación	25

1.4.2. Limitaciones de la investigación.....	25
Capítulo II. Marco teórico	27
2.1. Contexto teórico-conceptual	28
2.1.1. Epidemiología	28
2.1.2. Indicadores epidemiológicos	29
2.1.3. AVAD, AVD y AVP	31
2.1.4. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según la Clasificación Internacional de Enfermedades y el Estudio Global de Carga de la Enfermedad	32
2.2. Reacciones adversas a medicamentos	38
2.2.1. Definición	38
2.2.2. Clasificación.....	41
2.2.3. Factores de riesgo	46
2.2.4. Causalidad.....	49
2.2.5. Farmacovigilancia y notificación.....	52
2.2.6. Terminología de las reacciones adversas de la OMS	58
2.3. Grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas medicamentosas	61
2.3.1. Antihipertensivos	61
2.3.2. Antineoplásicos.....	62
2.3.3. Hipolipemiantes	62

2.3.4. Antiasmáticos	62
2.3.5. Antidepresivos y anticonvulsivantes.....	63
2.3.6. Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.....	63
2.3.7. Medios de contraste.....	63
Capítulo III. Marco metodológico.....	65
3.1. Enfoque de investigación	66
3.2. Tipo de investigación	67
3.3. Unidades de análisis u objetos de estudio	68
3.3.1. Población	68
3.3.2. Muestra.....	68
3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión	68
3.4. Metodología	69
3.5. Diseño de la investigación	70
3.6. Operacionalización de variables	71
Capítulo IV. Presentación de resultados	74
Capítulo V. Discusión e interpretación de resultados	105
5.1. Discusión e interpretación o explicación de los resultados	106
Capítulo VI. Conclusiones y recomendaciones	112
6.1. Conclusiones	113
6.2. Recomendaciones	115

Bibliografía	116
Glosario y abreviaturas	125
Anexos	127
Declaración jurada	152
Cartas de aprobación	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla n.º 1. Factores que afectan la prevalencia	29
Tabla n.º 2. Códigos y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según CIE-10.	34
Tabla n.º 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad.....	40
Tabla n.º 4. Criterios de Bradford Hill.....	51
Tabla n.º 5. Principales medicamentos por centro nacional de Farmacovigilancia reportados en I Cuatrimestre de 2017	55
Tabla n.º 6. Notificación de farmacovigilancia por grupo terapéutico en el segundo semestre de 2016	56
Tabla n.º 7. Lista completa de clases sistema-órgano, según la OMS.....	58
Tabla n.º 8. Operacionalización de variables	71
Tabla n.º 9. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	128
Tabla n.º 10. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	130
Tabla n.º 11. Prevalencia por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	132
Tabla n.º 12. Prevalencia por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	134
Tabla n.º 13. Incidencia por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	136
Tabla n.º 14. Incidencia por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	138

Tabla n.º 15. APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes).....	140
Tabla n.º 16. APMP por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	142
Tabla n.º 17. AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes).....	144
Tabla n.º 18. AVD por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	146
Tabla n.º 19. AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes).....	148
Tabla n.º 20. AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes).....	150

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico n.º 1. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	75
Gráfico n.º 2. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	76
Gráfico n.º 3. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	77
Gráfico n.º 4. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	78
Gráfico n.º 5. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	79
Gráfico n.º 6. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	80
Gráfico n.º 7. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	81
Gráfico n.º 8. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	82
Gráfico n.º 9. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	83
Gráfico n.º 10. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	

habitantes)	84
Gráfico n.º 11. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	85
Gráfico n.º 12. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	86
Gráfico n.º 13. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	87
Gráfico n.º 14. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	88
Gráfico n.º 15. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	89
Gráfico n.º 16. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	90
Gráfico n.º 17. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	91
Gráfico n.º 18. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	92
Gráfico n.º 19. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	93
Gráfico n.º 20. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	94

Gráfico n.º 21. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	95
Gráfico n.º 22. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	96
Gráfico n.º 23. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	97
Gráfico n.º 24. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	98
Gráfico n.º 25. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	99
Gráfico n.º 26. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)	100
Gráfico n.º 27. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	101
Gráfico n.º 28. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	102
Gráfico n.º 29. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	103
Gráfico n.º 30. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)	104

DEDICATORIA

En primer lugar, le dedico este logro a Dios por haberme dado todo lo necesario para llegar hasta acá.

A mis padres, Mayela y Edgar, por haber confiado en mí al permitirme iniciar la carrera y mantenerse a mi lado durante todo el camino y no dejarme caer, a ellos les dedico este logro.

A mis abuelitas, Cecilia y Marita que con sus oraciones y sus palabras de aliento han sido un soporte muy importante en mi vida.

A mis tías Rosy y Nancy por haberme acompañado desde el primer día que elegí esta carrera y se han mantenido a mi lado.

A mis familiares y amigos, que me acompañaron en cada paso que tomé y que siempre han estado ahí cuando los he necesitado.

AGRADECIMIENTO

A mi tutor, Dr. Alex Vargas Badilla, por su dedicación y apoyo para culminar este trabajo de investigación.

A mis profesores durante toda la carrera, que me brindaron las bases para la realización de este proyecto.

A todos los que me ayudaron, de alguna manera, en la elaboración de este trabajo.

RESUMEN

Introducción. Las reacciones adversas a medicamentos constituyen una de las principales causas de hospitalización en el mundo. Aunque en Costa Rica no se cuenta con datos del número de hospitalizaciones, su incidencia y prevalencia ha aumentado por múltiples factores. Según datos de la OMS¹ representa la 4.^a causa de mortalidad en Estados Unidos, aproximadamente 10 % requieren hospitalización y el tratamiento corresponde al 10-15 % del presupuesto hospitalario estadounidense.

Objetivo general. Analizar las características epidemiológicas de las reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017.

Metodología. Se tomaron los datos del Estudio de Carga Global de la Enfermedad del Instituto Nacional de Métricas y Estadísticas de los Estados Unidos. Se trabajó con tasas estandarizadas para mortalidad, tasas brutas para incidencia, prevalencia, años de vida potencialmente perdidos, años de vida vividos con discapacidad y años de vida perdidos por muerte prematura. Toda esta información se agrupó por edad y grupo etario.

Resultados. Durante el periodo en estudio se determinó que la mortalidad ha presentado una disminución considerable con tasas de 3.91 por cada 100 habitantes a inicios de la década de los 90 hasta 2.21 por 100 000 habitantes en 2017. La prevalencia e incidencia presentaron comportamientos similares y alcanzaron sus tasas más altas en el último año estudiado. Los años de vida perdidos por muerte prematura presentaron una disminución considerable y pasaron de 100.71 por 100 000

habitantes en 1990 a 56.69 por 100 000 habitantes en 2017. Los años de vida con discapacidad se mantuvieron constantes en 1.2 por 100 000 habitantes y los años de vida saludables cayeron de 101.91 por 100 000 habitantes en 1990 a 57.9 en 2017.

Discusión. Al analizar los datos obtenidos se estableció que las reacciones adversas a medicamentos son más frecuentes en mujeres en todos los grupos etarios y que también es el sexo femenino el que presenta mayor mortalidad. El grupo etario de personas de mayores de 70 años es el que presentó mayor tasa de mortalidad, prevalencia e incidencia de los grupos etarios en estudio. En cuanto a los años perdidos, los asociados con discapacidad y los años de vida saludables también fueron mayores en el grupo de mayores de 70 años y en el sexo femenino.

Conclusiones. La mortalidad por reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica ha disminuido de manera importante, sin embargo, ha presentado un pico en los últimos años. La incidencia y prevalencia de estas reacciones alcanzaron su punto máximo al final de los años en estudio. Pese a que no se cuenta con investigaciones similares en otros países, los resultados de este proyecto concuerdan con los estudios en pacientes hospitalizados en que la mayor cantidad de reacciones adversas se presentan en mujeres de la tercera edad y la mortalidad también es mayor en el sexo femenino, en países como Australia, Inglaterra y Estados Unidos.

Palabras clave. Reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos en Costa Rica, mortalidad por reacciones adversas.

ABSTRACT

Introduction. Adverse drug reactions are one of the main causes of hospitalization in the world. Although in Costa Rica there is no data on the number of hospitalizations, its incidence and prevalence have increased due to multiple factors. According to World Health Organization data corresponds to the 4th cause of mortality in the United States, approximately 10 % require hospitalization, costs for treatment corresponds to 10-15 % of the US hospital budget.

General Objective. To analyze the epidemiological characteristics of adverse drug reactions in Costa Rica from 1990 to 2017.

Methodology. The data from the Global Burden of Disease taken from the National Institute of Metrics and Statistics of the United States. Standardized rates for mortality, rates for incidence, prevalence, years of life potentially lost, years of life lived with disability and years of life lost due to premature death. All these data are grouped by age and age group.

Results. Can be interpreted that mortality has presented a considerable decrease with rates of 3.91 per 100 inhabitants at the beginning of the 1990 to 2.21 per 100 000 inhabitants in 2017, the prevalence and incidence presented behaviors similar ones reaching their highest rates in the last year studied. The years of life lost due to premature death showed a considerable decrease, going from 100.71 per 100 000 inhabitants in 1990 to 56.69 per 100 000 inhabitants in 2017, the years of life with disabilities remained constant at 1.2 per 100 000 inhabitants and the years of Healthy lives fell from 101.91 per 100 000 inhabitants in 1990 to 57.9 in 2017.

Discussion. When analyzing the data obtained, it can be interpreted that adverse drug reactions are more frequent in women in all age groups and that it is also the females, which presents the highest mortality. The age group of people over 70 years old is the one with the highest mortality, prevalence and incidence of the age groups under study. Regarding the years lost, those associated with disability and healthy life years were also greater in the group of people over 70 years of age and in the females.

Conclusions. Mortality due to adverse drug reactions in Costa Rica has decreased significantly, however it has presented a peak in recent years. The incidence and prevalence of adverse drug reactions reached their peak at the end of the years under study. Despite the fact that similar studies are not available in other countries, the results of this research agree with studies in hospitalized patients in which the highest number of adverse reactions occur in elderly women and mortality is also higher in females, in countries such as Australia, England and the United States.

Keywords. Adverse drug reactions, adverse effects in Costa Rica, mortality due to adverse reactions.

CAPÍTULO 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1.1. Antecedentes del problema

En junio de 1848, en Inglaterra, una menor de 15 años, Hannah Green, fue sometida a una cirugía de uña bajo anestesia general con cloroformo, durante la anestesia la paciente presentó un episodio de fibrilación ventricular y falleció. Debido a este caso, The Lancet emitió un comunicado en el que le solicitaba a las personas profesionales en Medicina británicas reportar las muertes relacionadas con anestésicos².

Con la aparición de la sulfonamida y la penicilina en la década de 1930, inició la era dorada de los tratamientos farmacológicos. En esta década se presentó el primer accidente grave que motivó reformas legislativas en los Estados Unidos sobre el registro de medicamentos, ya que en 1937³ un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol originó más de 100 muertes por insuficiencia renal, como un efecto tóxico del excipiente y no por causa del principio activo.

A principios de la década de 1960⁴ en Alemania se presentó una epidemia de focomelia, malformación congénita que consiste en aplasia de huesos largos de miembros de recién nacidos. La presencia de focomelia no sucedió solo en Alemania, ya que se hallaron casos en Gran Bretaña y Australia. En noviembre de 1961 el doctor Widukind Lenz sugirió la asociación entre focomelia y el uso de talidomida durante el embarazo, lo que ocasionó su retiro del mercado mundial. A raíz del incidente con la talidomida, inició el desarrollo de reportes de efectos adversos, el más conocido es el Sistema de Tarjeta Amarilla (1964) en Reino Unido, el cual es actualmente el de mayor vigor y uso en el ámbito mundial².

En 1978 la Organización Mundial de la Salud⁵ creó el centro internacional de Monitoreo de Seguridad de Medicamentos (actualmente Uppsala Monitoring Centre) para capacitar y centralizar la información de los países miembros.

En Centroamérica, el caso más conocido de reacción a medicamentos fue el envenenamiento por dietilenglicol en Panamá, en 2006⁶. Este causó más de 57 muertes de pacientes de la Caja de Seguro Social quienes consumieron este medicamento, que había presentado casos de envenenamiento en Panamá, China, Haití, Bangladesh, Argentina, India y Nigeria entre 1992 y 2007. El compuesto de origen chino se inscribió erróneamente en los formularios aduaneros, por lo que se permitió su ingreso sin relacionarlo con los episodios en otros países.

En Costa Rica el programa de Farmacovigilancia inició en 1985⁷, como una dependencia de la Caja Costarricense de Seguro Social que recibía solamente reportes institucionales de posibles reacciones adversas a medicamentos. En 1998 este programa se convirtió en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, adscrito a la Caja Costarricense de Seguro Social.

El 25 de enero de 2005 se publicó en el diario oficial La Gaceta⁸ el decreto n.º 32187-S mediante el cual se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia en la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud. De esta manera, el centro pasó de la supervisión de la CCSS al ente rector de la salud en Costa Rica. Mediante este decreto se estableció que este centro tiene como competencia vigilar el comportamiento de los productos farmacéuticos que se consumen en el país, a través de la notificación de los profesionales, de las fallas terapéuticas o reacciones adversas de todos los centros de

salud, sean públicos o privados.

El 5 de mayo de 2008⁹ se publicó en La Gaceta el reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos, mediante el cual se establecen los lineamientos que deben cumplir los fabricantes e importadores de medicamentos para su inscripción.

El 13 de abril de 2009 se publicó en la Gaceta el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia mediante el decreto ejecutivo 35244¹⁰. Este regula todo lo concerniente al reporte de reacciones adversas a medicamentos, así como las obligaciones del personal sanitario y de la industria farmacéutica en esta materia. El 5 de octubre de 2015 se publicó el Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, que busca garantizar la calidad de las actividades del sistema nacional de farmacovigilancia.

El 23 de junio de 2017 se creó el sistema Noti-FACEDRA⁷ creado por el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana, con el aval de la Organización Mundial de la Salud. Este permite notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos y cuenta con formularios para notificaciones de profesionales de la salud, así como de pacientes¹¹.

1.1.2. Delimitación del problema

Este estudio abarca la totalidad de la población costarricense. Incluye hombres y mujeres de toda edad, etnia, nivel socioeconómico y escolaridad, sin discriminar ninguna de estas condiciones. En un periodo que comprende de los años de 1990 a

2017, que viven en los territorios que abarcan las provincias, cantones y distritos de Costa Rica, de acuerdo con los datos del Instituto de Métricas en Salud y del Ministerio de Salud de Costa Rica.

1.1.3. Justificación

La importancia de la presente investigación es conocer las principales características epidemiológicas por reacciones adversas a medicamentos. No obstante, su incidencia real es desconocida, ya que la mayoría de los pacientes que presentan estas reacciones no acuden a recibir atención a los servicios de salud o los encargados de prestar la atención no reportan la totalidad de estas reacciones, porque desconocen las herramientas para hacerlo tienen la certeza de que la clínica que presenta el paciente sea una reacción adversa a medicamentos.

Actualmente, ha cambiado el comportamiento de los pacientes con respecto a los medicamentos, ya que, con el auge del Internet, cada vez son más personas las que se automedican sin la prescripción adecuada. Esto aumenta el riesgo de presentar una reacción adversa a medicamentos. Entre los fármacos que más se utilizan, según datos de la Caja Costarricense de Seguro Social¹², están los antiinflamatorios no esteroideos debido a que muchos son de venta libre y se toman sin ninguna supervisión¹³.

Otro factor que contribuye con la aparición de efectos adversos es la polifarmacia, principalmente en adultos mayores que presentan múltiples patologías y que para cada una de estas se les añade un medicamento diferente. Esto produce un efecto farmacocinético que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

En esta investigación se busca conocer el comportamiento de la mortalidad, incidencia, AVAD, AVP y AVD asociadas con reacciones adversas a medicamentos de la población costarricense entre los años 1990 y 2017. Además de determinar las características de estas reacciones que sirvan para tomar medidas y explicar su epidemiología.

1.2. REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas de las reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990-2017?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

- Analizar las características epidemiológicas de las reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar los años de vida potencialmente perdidos (AVP), años vida ajustados a discapacidad (AVAD) y años de vida vividos con discapacidad (AVD) por reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.
- Identificar la mortalidad por reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.
- Conocer la prevalencia e incidencia de reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances de la investigación

En la presente investigación se obtuvieron los datos del GBD correspondientes a reacciones adversas a medicamentos de la población costarricense, por sexo y grupos etarios de 15 a 49 años, de 50 a 69 años y mayores de 70 años. Esto para el periodo de 28 años comprendido entre 1990 y 2017.

Aunque la industria farmacéutica ha presentado nuevas tecnologías que buscan hacer los medicamentos más seguros y los sistemas de farmacovigilancia cada vez interactúan más con la industria, en Costa Rica se observa una disminución de la mortalidad y la prevalencia a través del tiempo estudiado. Sin embargo, en los 2 últimos años de la investigación se nota un leve aumento. Además, se observa que la incidencia, los AVD, AVP y AVAD han disminuido a lo largo del periodo.

1.4.2. Limitaciones de la investigación

Una de las principales limitaciones que se presentó durante el estudio es la falta de información en la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Lo anterior debido a que no se encontró ninguna cifra con los códigos de CIE-10 correspondientes a las Reacciones Adversas a Medicamentos, ya que se reportan como ocasionadas por otras condiciones médicas y no por las reacciones.

En el momento de tomar las tasas del Instituto Nacional de Métricas, solo se contó con tasas estandarizadas para cada característica epidemiológica por sexo, no así por grupo etario. Por lo tanto, en el estudio solo se usan tasas estandarizadas para mostrar

la información por sexo, el resto de datos se muestra en tasas crudas.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.1.1. Epidemiología

La epidemiología es el estudio de la distribución y determinantes de los estados o fenómenos relacionados con la salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas sanitarios¹⁴. El Centro para la Prevención y Prevención de Enfermedades (en inglés Centers for Disease Control and Prevention, CDC)¹⁵ la define como el estudio científico de la distribución y determinantes de estados y eventos relacionados con la salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio para el control de los problemas de salud.

La palabra epidemiología deriva del griego *epi* sobre, *demos* población y *logos* estudio¹⁴. Esta utiliza métodos observacionales cuidadosos y el uso de grupos. Es una ciencia cuantitativa que usa conceptos prácticos de probabilidad, estadística y métodos de investigación sólidos. No solo es una ciencia de investigación, sino un pilar de la salud pública, ya que permite el estudio de relaciones causales para crear intervenciones de salud pública.

Según datos de la OMS¹, las reacciones adversas a medicamentos son la 4.^a a 6.^a causa de mortalidad en Estados Unidos, el porcentaje de ingresos hospitalarios ronda el 10 %. El costo financiero estimado en el ámbito mundial es el 15 % al 20 % del presupuesto hospitalario para tratar las complicaciones.

De acuerdo con los datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (en inglés Food and Drugs Administration, FDA)¹⁶ de Estados Unidos de América, las reacciones

adversas a medicamentos les cuestan a los sistemas de salud ciento treinta y seis mil millones de dólares anualmente, un gasto mayor al de enfermedades cardiovasculares. Además, causa 1 de cada 5 lesiones o muertes al año a pacientes ingresados. Duplican la estadía, costo y mortalidad que en pacientes que no presentaron reacciones adversas. En Estados Unidos, se presentan más de dos millones de reacciones adversas a medicamentos al año, con aproximadamente cien mil muertes cada año.

Bouvy y colaboradores¹⁷ estimaron en 2015 que las reacciones adversas a medicamentos son causa del 3.6 % de las hospitalizaciones, que el 10 % de los pacientes hospitalizados presentaran una reacción adversa durante la estancia hospitalaria. El 0,49 % de las reacciones adversas correspondieron a reacciones fatales.

2.1.2. Indicadores epidemiológicos

La incidencia representa la tasa de ocurrencia de una enfermedad en una población específica durante un periodo. Prevalencia se refiere a la frecuencia de casos existentes en una población definida en punto en el tiempo¹⁴. Los factores que afectan la prevalencia se muestran en la tabla 1.

Tabla n.º 1. Factores que afectan la prevalencia

Factores que incrementan la prevalencia	Factores que disminuyen la prevalencia
Aumento en la duración de la enfermedad.	Corta duración de tratamiento.
Prolongación de la vida de pacientes sin	Alta tasa de fatalidad de la enfermedad.

cura.	Inmigración de personas saludables.
Incremento en la incidencia.	Emigración de casos.
Emigración de personas saludables.	Altas tasas de curación de casos.
Inmigración de personas susceptibles a enfermedades.	
Mejora en los diagnósticos.	

Fuente: elaboración propia con datos de¹⁴.

Los datos sobre prevalencia e incidencia son más útiles al presentarlos en tasas. Una tasa se calcula al dividir el número de casos entre el número de personas en riesgo de la población y se expresa como casos por 10 000 habitantes.

La tasa bruta de mortalidad es una proporción que relaciona el número de defunciones ocurridas en una región y la población en que ocurren. El numerador no toma en cuenta la causa y el denominador toma la población a mitad del periodo, el resultado se multiplica por 1000 o 100000 para expresarse por número de habitantes. Al expresarse, de esta forma, permite comparar el resultado con otros en otras regiones del mundo, en diferentes momentos.

La tasa de mortalidad específica es una proporción que relaciona el número de muertes por una causa concreta en un periodo y región determinado (este es su numerador) y la población en el mismo periodo y la misma región (denominador). Se puede expresar por 1000, 10 000 o 100 000 habitantes y, según esto, se determina la multiplicación que se debe realizar. Esta tasa puede calcularse para subgrupos

específicos, según edad y sexo y se calculan con la siguiente fórmula¹⁸:

$$TME = \frac{\text{Total de muertes en un grupo de edad y sexo específicos de la población durante un período dado}}{\text{población total estimada del mismo grupo de edad y sexo en el mismo período}} \times 10 n$$

La tasa de letalidad es la proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto del total de casos que contrajeron la enfermedad en un periodo específico. Esta aproxima a la capacidad de la enfermedad para producir muertes y se expresa en porcentaje. La fórmula para calcularla es la siguiente¹⁸:

$$\text{Letalidad (\%)} = \frac{\text{Número de muertes por una enfermedad en un periodo}}{\text{número de casos diagnosticados de la misma enfermedad en el mismo período}} \times 100$$

2.1.3. AVAD, AVD y AVP

Los primeros estudios de carga de la enfermedad se consolidaron a partir de la década de 1990 y desde entonces cada vez han perfeccionado su metodología para convertirse en instrumentos muy importantes para la toma de decisiones de las autoridades sanitarias de los países.

Los años de vida ajustados a discapacidad (AVAD por sus siglas en español y DALYs por sus siglas en inglés) son la suma de años potenciales de vida perdidos debido a la muerte prematura y los años de vida productivos perdidos debido a la discapacidad¹⁹. Esta medida la desarrolló el Banco Mundial y, en la actualidad, su uso se ha distribuido ampliamente para comparar datos de salud de diversas enfermedades en diferentes países. La fórmula para calcular los AVAD es la siguiente: AVD= Años vividos con

discapacidad + AVP años vida potencialmente perdidos.

Los AVAD permiten relacionar el impacto de la mortalidad y la discapacidad, sintetizan la mortalidad a causas de una muerte prematura y permiten desarrollar la esperanza de vida saludable. Desde su creación posibilitan conocer la relación salud-enfermedad, determinar las causas principales que generan discapacidad, además de que se pueden estimar costos económicos de campañas de prevención, promoción, curación y tratamiento. Por otro lado, un AVISA es un año de vida saludable perdido por la muerte prematura o por la aparición de una discapacidad.

2.1.4. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según la Clasificación Internacional de Enfermedades y el Estudio Global de Carga de la Enfermedad

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)²⁰ es una herramienta diagnóstica, epidemiológica que se utiliza con fines clínicos. La publica la Organización Mundial de la Salud, quien la coordina a través de las autoridades sanitarias de los países del Sistema de las Naciones Unidas. La clasificación provee un sistema de códigos para clasificar las enfermedades, incluyendo una amplia variedad de síntomas, signos, hallazgos anormales, problemas sociales y causas de estas.

El sistema de clasificación designa un código de hasta 6 caracteres para cada condición y en caso de enfermedades similares, se agrupan en de una categoría más grande y comparten el inicio del código. La importancia de la CIE consiste en que unifica los códigos principalmente para estadísticas de morbilidad y mortalidad, facilita la toma de decisiones y permite comparar, recolectar, procesar, clasificar y presentar

las estadísticas.

Actualmente, está en uso la décima revisión de la clasificación, conocida como CIE-10, la cual corresponde a la revisión del año de 1992. Desde entonces, cada año la Organización Mundial de la Salud²¹ publica cambios menores y actualizaciones grandes cada 3 años. Se espera que para el 2022 se utilice la más nueva revisión de la clasificación, CIE-11, que se aprobó durante 2018²⁰.

En el caso de los efectos adversos a medicamentos existen 9 grandes grupos de códigos, según la familia a la que pertenecen los fármacos. En la clasificación CIE-10, actualmente en uso, se clasifican las reacciones adversas si se presentan por antibióticos sistémicos, antiinfecciosos, antiparasitarios sistémicos, hormonas, sus antagonistas y sustitutos sistémicos, analgésicos no opiáceos, antipiréticos, antirreumáticos, narcóticos, psicodislépticos, anestésicos, gases medicinales, antiepilépticos, hipnóticos-sedantes, antiparkinsonianos, psicotrópicos, colinérgicos, anticolinérgicos, sistémicos, hematológicos, cardiovasculares, histamínicos, laxantes, antiácidos, oftalmológicos, dentales y otorrinolaringológicos, medicamentos y sustancias biológicas²².

A cada uno de estos grupos se les asignó un código que inicia con la letra T, un número de 2 dígitos del 36 al 50 para cada grupo, un número 1 letra de acuerdo con la familia específica del fármaco y un número final con el tipo de reacción adversa que se produjo: accidental, autolesión intencionada, agresión, intención no determinada, efecto adverso e infradosificación²². En la siguiente tabla se encuentra la clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según el CIE 10.

Tabla n.º 2. Códigos y clasificación de las reacciones adversas a medicamentos, según CIE-10.

Código	Descripción
T36	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de antibióticos sistémicos.
T37	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de otros antiinfecciosos sistémicos y antiparasitarios.
T38	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de hormonas y sus sustitutos sintéticos.
T39	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de analgésicos no opioides, antipiréticos y antirreumáticos.
T40	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de narcóticos y psicodislépticos (alucinógenos).
T41	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de anestésicos y gases terapéuticos.
T42	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de antiepilépticos, hipnóticos-sedantes y drogas antiparkinsonianas.
T43	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de drogas psicotrópicas no

	clasificadas en otro sitio.
T44	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de drogas que afectan principalmente el sistema nervioso autónomo.
T45	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de agentes principalmente sistémicos y hematológicos, no clasificados en otra parte.
T46	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de agentes que principalmente afectan el sistema cardiovascular.
T47	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de agentes que principalmente afectan el sistema gastrointestinal.
T48	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de agentes que actúan principalmente en músculo liso y esquelético, así como en sistema respiratorio.
T49	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de agentes tópicos que principalmente afectan piel, membranas mucosas y por drogas oftalmológicas,

	otorrinolaringológicos y dentales.
T50	Envenenamiento, efecto adverso o infradosificación de diuréticos, así como otras drogas, medicamentos y sustancias biológicas.

Fuente: elaboración propia con datos de²³.

El estudio global de la carga de la enfermedad (Global Burden of Disease, GBD)²⁴ es una herramienta que permite cuantificar las pérdidas de salud de múltiples enfermedades y factores de riesgo para permitir la toma de decisiones, con el fin de eliminar las disparidades y mejorar las condiciones actuales. Para lograr esto, es necesario que cada país conozca sus necesidades sanitarias y cómo han cambiado sus condiciones, a través del tiempo.

Los datos del GBD se analizan y recolectan en más de 145 países. Recopila datos de muertes prematuras y discapacidad en 195 países por edad y sexo, desde el año del primer informe en 1990, cuando el estudio original fue comisionado por el Banco Mundial para el Reporte de Desarrollo de 1993. El GBD tuvo un impacto profundo en las agendas de políticas en salud de todo el mundo y sacó a la luz desafíos sanitarios que se encontraban escondidos o que eran ignorados por las autoridades de los países²⁵.

El GBD fue institucionalizado a la Organización Mundial de la Salud, que ha sido la encargada de actualizar los hallazgos del GBD. En 1998 se creó la Unidad de Carga de la enfermedad, que para 2008 había estudiado 136 causas de muerte y discapacidad. En diciembre de 2012 se publicó en la revista científica *The Lancet*²⁶,

los métodos explicados del GBD para el año 2010, en el cual el número de enfermedades y lesiones estudiadas aumentó hasta 291,67 factores de riesgo y 187 países. En el GBD 2010 participaron 500 expertos alrededor del mundo y gracias a la cooperación entre el Banco Mundial y la OMS se publicaron 6 reportes regionales del GBD 2010.

Para el GBD 2017, publicado en noviembre de 2018, la lista de enfermedades y lesiones llegó a 359, se añadió el *bullying* como factor de riesgo y contiene datos de 195 países²⁴. Las causas de pérdida de salud en el GBD se organizan, de manera jerárquica, llamados niveles, los cuales son cuatro, cada uno más específico que el anterior. Las reacciones adversas de medicamentos se clasifican por niveles de la siguiente manera²⁷:

- Primer nivel: lesiones.
- Segundo nivel: lesiones no intencionales.
- Tercer nivel: efectos adversos del tratamiento médico.

En la clasificación del GBD las reacciones adversas a medicamentos aparecen con el código C.2.6, con el nombre de efectos adversos al tratamiento médico²⁸. Esta clasificación del GBD es la que utiliza el Instituto de Métricas y Evaluación en Salud de los Estados Unidos (IHME), que es la fuente principal para obtener los datos de esta investigación, a través de su herramienta GBD Compare²⁸.

2.2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

2.2.1. Definición

La OMS¹ define reacción adversa a medicamentos como “una respuesta nociva y no deseada a un medicamento que se produce en dosis que normalmente se usan en el ser humano”. Los factores individuales de cada persona son importantes, ya que de ellos depende en algunos casos la aparición de estos efectos adversos.

El parlamento europeo modificó para su territorio en 2012²⁹ esta definición para incluir reacciones que ocurren como resultado de error, uso indebido o abuso del medicamento, así como el consumo de medicamentos no regulados o drogas lícitas no prescritas por personal de salud. Los siguientes términos están relacionados con las reacciones adversas a medicamentos, sin embargo, deben cumplir características más específicas¹:

- Una reacción adversa inesperada es una reacción cuya gravedad no es compatible con el etiquetado o lo que se espera de las características del medicamento.
- Un efecto colateral es aquel que forma parte de la acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable.
- Un efecto secundario surge como un efecto involuntario que se produce a dosis normales y se debe a las propiedades farmacológicas del medicamento.
- Un evento adverso es un acontecimiento médico adverso que se puede

presentar en tratamiento con un medicamento, pero sin relación causal con el tratamiento necesariamente. Estos efectos pueden ser graves si cumplen alguna de las siguientes características: que sea letal, potencialmente mortal, permanente o incapacitante, que requiera o prolongue la hospitalización, que cause una malformación congénita o que requiera intervención para prevenir daños.

- Una reacción alérgica es una reacción inmunológica en la que el fármaco se convierte en antigénico.
- Una reacción idiosincrásica es una reacción genética en la cual se presenta una respuesta anómala al medicamento, independiente de su dosis.
- Una señal es información reportada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento cuya relación se desconoce.

Algunos factores que han contribuido al aumento en la incidencia de las reacciones son los siguientes³⁰:

- Mayor cantidad de drogas en el mercado.
- Envejecimiento de la población.
- Polifarmacia.

Las reacciones adversas pueden ser locales o sistémicas, según si la reacción está limitada a una cierta localización o si ha llegado hasta la circulación sistémica. Los efectos no son limitados a la vía de administración, ya que medicamentos de uso tópico

en cierta parte del cuerpo pueden alcanzar la circulación sistémica y producir un efecto en sitios en los que no se ha estado en contacto con el medicamento.

El sistema inmunológico reconoce las drogas como agentes externos, por lo que se pueden producir reacciones alérgicas a causa de estas. La respuesta inmune es independiente de la acción de la droga y para iniciar debe haberse presentado exposición previa. La presentación clínica de estas respuestas varía desde un *rash* cutáneo hasta la anafilaxis, que puede representar un riesgo para la vida. La clasificación de las reacciones inmunológicas se presenta en la siguiente tabla.

Tabla n.º 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Clasificación	Mecanismo	Presentación clínica
Tipo I (Inmediatas)	Liberación de histamina y leucotrienos en las células mastocíticas por complejos IgE/Droga.	Prurito, urticaria, broncoconstricción, andgioedema y shock.
Tipo II (Citotóxicas)	IgG y complemento ligado a eritrocitos. Células T citotóxicas producen lisis celular.	Anemia hemolítica y trombocitopenia.
Tipo III (Complejo inmune)	Complejo inmune formado por antígeno de la droga e IgG o IgM, atrayendo macrófagos y activando el complemento.	Vasculitis cutánea y enfermedad del suero.
Tipo IV (Retardadas)	Presentación del antígeno con complejo de histocompatibilidad mayor a las células T o liberación de mediador inflamatorio y citocinas.	Rash macular, fallo orgánico, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Usualmente, ocurren de 7 a 20 días después.

Fuente: elaboración propia con datos de³¹.

Entre los factores que pueden significar la aparición de un efecto adverso se encuentran³²:

- La relación temporal entre la exposición al fármaco y el efecto subsecuente.
- Las características clínicas y patológicas del evento.
- Justificación farmacológica con base en la experiencia del prescriptor.
- Información preexistente sobre el evento.
- Medicamentos concomitantes.
- Enfermedades concurrentes o de fondo.
- Disminución al reducir o cesar el fármaco.
- Reparición al reiniciar el fármaco o al aumentar la dosis.
- Antecedentes y características del paciente.
- Potencial para interacciones droga-droga.

2.2.2. Clasificación

A través del tiempo, diversos científicos han creado clasificaciones para las reacciones adversas a medicamentos, esto debido a lo complicado de utilizar una sola clasificación. La primera fue la Ley de Haber, en 1924, que las clasificaba con base en la severidad de una reacción con respecto a la concentración y exposición al fármaco. Posteriormente, Wayne, en 1958, las clasificó si sus efectos eran predecibles, para el año de 1969 Lasagna modificó la escala de Wayne, Levine en 1973 las clasificó de acuerdo con si estas estaban relacionadas con las dosis. En 1990 Hoigné las distinguió

en reacciones agudas, subagudas y latentes, la última es la de Aronson y Ferner de 2003, quienes las clasificaron en 3 tipos de relación con la dosis: efectos tóxicos, efectos colaterales e hipersusceptibilidad³³. Clínicamente, se pueden clasificar de acuerdo con la intensidad de la reacción³⁴:

- Leves: no requieren tratamiento, no prolongan la hospitalización. Los signos y síntomas presentados se toleran fácilmente. Las más comunes son molestias digestivas, como náuseas, estreñimiento y diarrea, fatiga, dolores musculares, malestar general y alteraciones del sueño.
- Moderadas: interfieren con las actividades diarias del paciente y alteran su estilo de vida. No ponen su vida en riesgo, requieren tratamiento y pueden requerir la suspensión del agente causal. Suelen presentarse como *rash*, alteraciones visuales, tremor, dificultad para orinar, alteraciones de estado de ánimo o cognitivas, discrasias sanguíneas.
- Graves: suelen ser raras y se definen como cualquier situación médica que se presente producto del consumo de un medicamento, independientemente de su dosis y que ocasione una de las siguientes situaciones:
 - Poner en peligro la vida del paciente.
 - Necesidad de hospitalización o prolongar su estancia.
 - Causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa.
 - Causa de alteraciones o malformaciones congénitas.

- Letales: llevan directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Mediante esta clasificación clínica, la Food and Drugs Administration³⁵ (FDA, por sus siglas en inglés) ha solicitado que sean notificadas las reacciones graves en las que se presenten algunas de las siguientes situaciones con un paciente, producto de la ingesta de un medicamento:

- Muerte: si se sospecha que la muerte fue resultado de un efecto adverso, importante reportar las fechas en que ocurrieron los eventos.
- Amenaza a la vida: reportar si el paciente estuvo en riesgo sustancial de fallecer producto de la ingesta de un fármaco.
- Hospitalización: si requiere ingreso o prolongar la estancia hospitalaria.
- Discapacidad o daño permanente: si el efecto adverso altera la vida del paciente para sus actividades normales y calidad de vida.
- Anomalías congénitas o defectos de nacimiento: cuando se sospecha el consumo de un fármaco durante el embarazo con efectos teratogénicos.
- Intervención requerida para prevenir incapacidad permanente o daño: por ejemplo, cirugías.

Eventos médicos importantes como broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas, convulsiones o epilepsia o cualquier otra complicación que no requiera hospitalización. La dependencia y abuso de drogas también deben reportarse, según este apartado. En 1977 Rawlins y Thompson los clasificaron en 2 tipos, el tipo a y el tipo b³⁶:

- Las reacciones de tipo A, llamadas así por la palabra en inglés *augmented* (aumentado), son dependientes de dosis, son predecibles, se relacionan con efectos farmacológicos conocidos por exceso de uno o varias acciones farmacológicas. Son responsables de hasta un 80 % de internamientos por reacciones adversas a medicamentos. Un ejemplo de estas reacciones es la bradicardia, que se asocia al uso de un antagonista beta adrenérgico.
- Las reacciones de tipo B, de la palabra *bizarre* (raro), son poco comunes e impredecibles, afectan a pequeñas poblaciones y se cree que están más relacionadas a factores individuales de cada paciente, suelen ser inesperadas y más graves que el tipo A. No tienen nada que ver con la dosis, por lo que pueden aparecer incluso a dosis subterapéuticas. Por ejemplo, la anafilaxis que se produce por el uso de penicilinas.

Para 1992 Park y colaboradores agregaron las reacciones de tipo C y D. El mismo año Laurence y Bennett dividieron el tipo C en 2 tipos, tipo C *Continuous* (Continua) y tipo E *End of use* (fin de uso):

- Las reacciones de tipo C, de la palabra *chronic* (Crónico), se refieren a reacciones por exposición prolongada al fármaco, para esto, han pasado meses o años de administración continua. Por ejemplo, la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario por el uso crónico de corticosteroides.
- Las reacciones de tipo D, de la palabra inglesa *delayed* (retraso) son las que se producen tiempo después de la exposición, por lo que son retardadas, ya que la exposición puede ser ocasional, no continua y no estar en el momento de la

aparición de la reacción adversa. Como ejemplo está la carcinogénesis.

- Reacciones de tipo E, *End of treatment* que significa fin de tratamiento. Se refieren a reacciones producto de la suspensión instantánea de un medicamento que se administró de manera prolongada, como el síndrome de suspensión de opiáceos.
- Las reacciones de tipo F, por su palabra inglesa *foreign*, que significa extraño. Se refieren a reacciones por agentes como incipientes, impurezas o contaminantes. En estas, el principio activo no es el agente causal de la reacción. Un ejemplo es el fallo de los anticonceptivos orales en presencia de un fármaco inductor enzimático.

Esta clasificación no abarcaba la totalidad de las reacciones adversas, por lo que en 2003³¹ se creó la clasificación DoTS, la cual toma en cuenta la relación entre la dosis de fármaco, el tiempo de aparición de la reacción y la susceptibilidad del paciente. La clasificación DoTS también presenta subclasificaciones de acuerdo con cada una de sus variables. Por dosis de fármaco se pueden clasificar en:

- Reacciones supratrapéuticas: ocurren a dosis mayores que las recomendadas.
- Reacciones colaterales: ocurren usualmente a dosis habituales.
- Hipersensibilidad: ocurren a dosis inferiores a las recomendadas.

De acuerdo con la temporalidad, se pueden clasificar en³⁷:

- Independientes del tiempo: se presentan como respuesta a cambios de concentración, dosis del fármaco o por efectos farmacodinámicos.
- Dependientes del tiempo: pueden ser por administración rápida, por primera dosis, exposición repetida o retardada.

2.2.3. Factores de riesgo

Los factores de susceptibilidad del huésped que pueden favorecer la aparición de reacciones adversas son los siguientes³⁷:

- Genéticos.
- Edad: extremos de la vida, mientras los niños tienen alto riesgo de efectos adversos, ya que su capacidad de metabolizar medicamentos no está desarrollada, los adultos mayores no metabolizan por disminución de las funciones hepáticas y renales para la eliminación del fármaco.
- Sexo: las mujeres parecen ser más susceptibles.
- Fisiológicos.
- Exógenos: por ejemplo, la polifarmacia.

La edad suele ser un factor predisponente muy importante, ya que, a mayor edad, disminuye el metabolismo y la eliminación de drogas, además, pacientes mayores suelen tener más comorbilidades y consumen más fármacos concomitantemente. Para evitar la aparición de estas reacciones en pacientes mayores es muy importante

realizar una historia clínica que profundice en las patologías que padecen los pacientes, así como tener un listado de todas las drogas de prescripción que consumen.

En el caso de los niños, las reacciones adversas se presentan por distintas causas, según la etapa de desarrollo en que se encuentren, los neonatos tienen composición corporal diferente y metabolismo menos desarrollado, por lo que aumenta el riesgo. Los niños más grandes, al presentar mayor concentración de agua incrementan la distribución de drogas hidrosolubles, los niveles bajos de albúmina y de proteínas aumentan la concentración de drogas que requieren de un transportador y la inmadurez de la barrera hematoencefálica incrementa la sensibilidad a drogas como la morfina.

Las patologías que afectan la función renal y la hepática aumentan el riesgo de reacciones adversas. Otras patologías que aumentan el riesgo por alterar los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos son la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), patologías reumatológicas y neoplasias hepáticas y renales. Estas patologías han servido como predictores de readmisiones a repetición a servicios de hospitalización.

La etnia se ha vinculado con susceptibilidad para reacciones adversas, debido a aspectos genéticos del metabolismo. Por ejemplo, el citocromo P450 tiene distinta distribución en personas de diferente etnia y los alelos CYP2C9 en personas caucásicas afectan el metabolismo de la warfarina y aumentan el riesgo de toxicidad.

Otros factores que incrementan el riesgo de presentar una reacción adversa a medicamentos son los siguientes³⁰:

- Enfermedades que alteran la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Las enfermedades que afectan la interacción mente-cuerpo.
- Polifarmacia puede facilitar la interacción droga-droga.
- Alcohol.
- Embarazo.
- Lactancia materna.

Entre los factores asociados con los medicamentos se encuentran los siguientes:

- Peso molecular: las sustancias deben pesar al menos 1000 daltons, cualquier molécula menor de este peso se comporta como un hapteno y debe unirse a proteínas para desencadenar una reacción inmune.
- Grupo terapéutico: según el Boston Collaborative Drug Surveillance Program³⁸, hay grupos de fármacos que se relacionan más con reacciones adversas que otros.
- Potencia antigénica: sustancias que se unen a proteínas plasmáticas se han relacionado más con el desarrollo de mayor cantidad de respuestas inmunes.

Además, existen factores asociados al tratamiento, los cuales son los siguientes:

- Dosis: a mayor dosis de fármaco, mayor riesgo de RAM.

- Vía de administración: las vías que más RAM asocian son la parenteral y la tópica, esta última es una fuente importante de sensibilización.
- Polimedicación: por el alto riesgo de interacción droga-droga.
- Uso de medicamentos nuevos de los cuales no se cuenta con evidencia suficiente para correlacionarlos con la aparición de RAM.
- Fármacos de venta libre.
- Automedicación.

2.2.4. Causalidad

Es muy importante evaluar si una droga de la que sospecha una reacción adversa es la causa de esta, para lograr una regulación adecuada y para que la industria farmacéutica tome decisiones que van desde elaborar una alerta de farmacovigilancia hasta su retiro del mercado. Aunque es difícil demostrar la causalidad, existen varios algoritmos que permiten establecer esta relación introspectivamente. El más utilizado es el algoritmo Naranjo, que usa un cuestionario de 10 preguntas, las cuales se responden sí, no sé. Cada respuesta tiene un puntaje negativo o positivo para cada pregunta y al sumar el puntaje final se puede categorizar en 3 tipos de reacciones, las cuales son definitivas, posibles y dudosas. Países como Estados Unidos y Reino Unido desarrollaron sus propios cuestionarios, sin embargo, han caído en desuso en favor del algoritmo Naranjo.

Las preguntas del algoritmo Naranjo tienen que ver con la evidencia previa sobre la

reacción en estudio, relación temporal, uso de antagonista para revertirla, reaparición, concentración tóxica, antecedentes similares y confirmación del evento. La OMS ha establecido 6 categorías para las reacciones adversas a medicamentos, las cuales son las siguientes³⁹:

- Definitivas (*Certain*): farmacológicamente definitivo, con reexposición si es necesario.
- Probables (*Probably/likely*): relación temporal razonable, no se podría relacionar a otros procesos, drogas con respuesta al retiro del medicamento clínicamente razonable.
- Posibles (*Possible*): relación temporal razonable, pero puede estar relacionada con drogas o enfermedades concomitantes.
- Improbables (*Unlikely*): relación temporal improbable, puede explicarse de forma plausible, por una enfermedad, fármaco o sustancia.
- Condicional (*Conditional*): un evento que requiere más datos para su evaluación.
- No clasificables (*Unassessable/Unclassifiable*): no puede valorarse debido a que la información con que se cuenta es insuficiente o contradictoria, no puede suplementarse ni verificarse.

El sistema europeo utiliza 3 categorías para evaluar la causalidad⁴⁰:

- A: Probable.

- B: Posible.
- O: Dudosa, no clasificada.

Los especialistas en farmacovigilancia han estudiado en profundidad la aplicación de los criterios de Bradford Hill. Esto con el objetivo de relacionar la causalidad de una reacción adversa específica en estudio.

Tabla n.º 4. Criterios de Bradford Hill

1. Fuerza de asociación
2. Consistencia
3. Especificidad
4. Temporalidad
5. Gradiente biológico
6. Plausibilidad biológica
7. Coherencia
8. Evidencia experimental
9. Analogía

Fuente: elaboración propia con datos de³².

Shakir y colaboradores³² determinaron que los criterios de Bradford Hill para evaluar asociaciones casuales son muy útiles, pero que es necesario interpretar los datos propios de la farmacovigilancia como la mala clasificación y el subreporte, además de la calidad de la información reportada. El centro nacional de farmacovigilancia utiliza

el algoritmo modificado de Karl y Lasagna para determinar la causalidad⁴¹.

2.2.5. Farmacovigilancia y notificación

La OMS¹ publicó en 2002 una guía en la que se define la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relativo a los medicamentos. En esta, se explican los pasos para notificar reacciones adversas a medicamentos. Lo primero es conocer los formularios locales de reporte de caso, los cuales son diferentes en cada país, aunque cada país recopila sus propios datos deben cumplir con 4 secciones, de manera obligatoria, las cuales son:

- Información del paciente: en este apartado se incluye el nombre, edad, fecha de nacimiento, sexo y peso del paciente.
- Evento adverso o problemas con el producto: esta sección es para describir el evento o problema, se anotan las fechas del evento y reporte, datos de laboratorio y gabinete relevantes, datos relevantes de la historia que puedan relacionarse al evento y de los resultados atribuidos al evento adverso.
- Medicamento sospechoso: se debe anotar el nombre tanto genérico como de marca, dosis, frecuencia y vía de administración, fecha de la aplicación, motivo de la prescripción, evento atenuado después de la suspensión o reducción de dosis, número de lote, fecha de vencimiento, evento reaparecido después del tratamiento, tratamientos concomitantes y fechas.
- Datos del notificador: nombre, dirección y teléfono, especialidad y ocupación.

El objetivo principal de la farmacovigilancia es el uso racional y seguro de los medicamentos que se comercializan, la evaluación y comunicación de sus riesgos y beneficios. Actualmente, en Costa Rica el Centro Nacional de Farmacovigilancia es el que se encarga de velar por el cumplimiento de este objetivo y es, además, quien se encarga de recolectar y procesar los datos obtenidos mediante los diversos medios de notificación.

En Costa Rica se notifican todas las sospechas de reacciones adversas que surjan durante la práctica clínica y las reacciones graves asociadas con el resto de medicamentos que sean mortales, potencialmente letales, provoquen o prolonguen hospitalización, ocasionen incapacidad, produzcan defectos congénitos o sean importantes. Para notificarlas se pueden emplear los formularios de tarjeta amarilla, los cuales se retiran en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Estos son para uso del personal sanitario y cuenta también con una versión en digital. Otro formulario es el Formulario de Notificación para la industria farmacéutica (CIOMS), el cual es de uso exclusivo para miembros de la industria farmacéutica⁴².

Desde el año 2017 se cuenta a nivel centroamericano con el sistema Noti-FACEDRA, el cual permite notificar por Internet las reacciones adversas. para esto, se llena de manera digital el formulario de tarjeta amarilla. Entre las ventajas de este sistema se encuentra que la información se procesa en un centro integrado en el que los datos están disponibles para el análisis de las autoridades de salud de la región y tiene con un sistema para que las reacciones las notifiquen los pacientes o el personal de salud, de manera sencilla.

Con el auge de los sistemas de notificación por parte de personas que no pertenecen al sector salud, la OMS⁴³ elaboró en 2012 una guía para la notificación. El principal objetivo del documento es dirigir a los sistemas nacionales para que los consumidores notifiquen las reacciones adversas a medicamentos.

La notificación de consumidor es una sospecha que presenta este y que no ha sido revisada por un profesional de la salud. En algunos países esta notificación solamente es un paso, ya que la notificación real la debe realizar un médico o enfermero. Las notificaciones del personal sanitario pueden interpretarse como notificación de consumidor o notificación de profesional, según la experiencia de cada sistema nacional. En los formularios de notificación de consumidor se deben recopilar los datos del sistema de la tarjeta amarilla, además, es importante solicitar los siguientes datos:

- Lugar de compra.
- Cómo obtuvo el medicamento el consumidor.
- Severidad de la reacción adversa.
- Gravedad: discapacidad, hospitalización o riesgo de muerte.

Con los datos recolectados por ambos sistemas, el Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud elabora boletines informativos con la información de las reacciones adversas reportadas en Costa Rica por semestres. Para el primer cuatrimestre de 2017 se recibieron 1720 notificaciones, la mayoría proceden de hospitales de la Caja Costarricense de Servicio Social y son notificadas por médicos especialistas. El 62 % de las notificaciones corresponden a reacciones adversas a

medicamentos, 17 % a falla terapéutica, 5 % efectos supuestamente atribuidos a vacunación e inmunización, 7 % reacción adversa a biológico y 10 % por error de medicación.

En cuanto al grupo terapéutico, el 13 % se dan por antihipertensivo, 11 % antineoplásicos, 8 % antianémicos e hipolipemiantes, 8 % antiasmáticos y broncodilatadores, 7 % antidepresivos, 6 % anticonvulsivantes, 5 % antibióticos, mismo porcentaje que los biológicos, vacunas y toxoides, 5 % anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios, 4 % analgésicos narcóticos y antagonistas, 3 % medios de diagnóstico y 3 % AINES, antirreumáticos y agentes mineralizantes. Los medicamentos con más reportes se observan en la siguiente tabla.

Tabla n.º 5. Principales medicamentos por centro nacional de Farmacovigilancia reportados en I Cuatrimestre de 2017

Medicamento	Porcentaje
Lovastatina	4 %
Iopromida	2 %
Ácido Acetil Salicílico	2 %
Fluticasona/Vilanterol	2 %
Enalapril	2 %
Irbesartán	0 %
Amitriptilina	2 %
Tramadol	2 %
Carbamazepina	2 %
Budenosida/Formoterol	2 %

Fuente: elaboración propia con datos de⁴¹.

La reacción adversa más reportada con 17 % fue la respuesta terapéutica disminuida, seguida de error de medicación con 10 %, tos 8 %, erupción cutánea 5 %, náuseas y somnolencia 3 %, malestar epigástrico 2 %, sensación de calor 2 %, cefalea 2 % y edema de la zona de aplicación.

El desenlace de la reacción adversa fue desconocido en el 53 % de los casos, recuperado sin secuelas 30 %, 6 casos con secuelas que corresponden a 0 %, no recuperado en el momento del boletín 15 % y muerte, la cual no se determina si fue por el fármaco, 2 %.

Para el segundo semestre del 2016 el Ministerio de Salud⁴⁴ recibió 2739 notificaciones, de las cuales la mayor parte (44 %) procedieron de Hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social y apenas el 3 % de centros privados. Por grupo etario la mayor cantidad (406 notificaciones) corresponde al grupo de 61 a 70 años. El 32 % fueron notificadas por médicos especialistas y el 31 % por médicos generales. El 67 % fueron notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, 17 % por falla terapéutica, 7 % errores de medicación. Por grupo terapéutico se observan en la siguiente tabla.

Tabla n.º 6. Notificación de farmacovigilancia por grupo terapéutico en el segundo semestre de 2016

Grupo Terapéutico	Porcentaje
Antihipertensivos	16 %
Antineoplásicos e inmunomodulares	10 %
Antianémicos e hipolipemiantes	9 %
Antibióticos	7 %
Biológicos, vacunas, toxoides y antitoxinas	7 %

Medio para radiodiagnóstico	5 %
Antidepresivos y psicoestimulantes	5 %
Anticonvulsivantes	5 %
Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios	4 %
Analgésicos narcóticos y antagonistas	4 %
Antiasmáticos y broncodilatadores	3 %
AINES, antirreumáticos y agentes mineralizantes	3 %

Fuente: elaboración propia con datos de⁴⁴.

Por fármaco, el Enalapril fue el más notificado en el semestre con 13 %, seguido de Iopromida 5 %, Lovastatina 4 %, Tramadol, Amoxicilina, Interferón beta, Ácido Acetil Salicílico. Amlodipino y Gemfibrozilo con 2 %.

Según las reacciones presentadas la respuesta terapéutica disminuida representó el 17 %, la tos 13 %, errores de medicación 8 %, erupción cutánea 7 %, náuseas, trastornos gastrointestinales y cefalea 2 %, dolor en la zona de aplicación, hipotensión y alergia con 1 %.

De acuerdo con la clasificación por trastorno-sistema los trastornos generales representaron el 29 %, el sistema respiratorio 14 %, piel y apéndices 12 %, sistema gastrointestinal 11 %, eventos adversos 8 %, sistema nervioso 6 %, punto de aplicación 4 % y psiquiátricos 3 %.

2.2.6. Terminología de las reacciones adversas de la OMS

La terminología de las reacciones adversas de la OMS (WHOART por sus siglas en inglés) es un documento de que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada con la terapia farmacológica. El WHOART se divide de la siguiente manera:

- 32 clases sistema-órgano.
- 180 términos de alto nivel.
- 2000 términos preferidos para describir reacciones adversas.
- 3032 términos incluidos como sinónimos a los preferidos.

La terminología del WHOART se ha desarrollado por más de 30 años para servir como la base de la codificación de las reacciones adversas. La lista completa de clases sistema-órgano es la siguiente:

Tabla n.º 7. Lista completa de clases sistema-órgano, según la OMS

Trastornos piel y apéndices	0100	Trastornos vasculares (extracardiacos)	1040
Trastornos del sistema musculoesquelético	0200	Trastornos del sistema respiratorio	1100
Trastornos del colágeno	0300	Trastornos de los eritrocitos	1210

Trastornos del Sistema Nervioso central y periférico	0410	Trastornos de los leucocitos y el sistema retículo endoplasmático	1220
Trastornos del sistema nervioso autónomo	0420	Trastornos de plaquetas, sangrados y la coagulación	1230
Trastornos de la visión	0431	Trastornos del sistema urinario	1300
Trastornos vestibulares y de la audición	0432	Trastornos reproductivos masculinos	1410
Trastornos de los sentidos especiales	0433	Trastornos reproductivos femeninos	1520
Trastornos psiquiátricos	0500	Trastornos fetales	1500
Trastornos del sistema gastrointestinal	0600	Trastornos neonatales y de la infancia	1600
Trastornos del sistema biliar y hepático	0700	Neoplasias	1700
Trastornos	0800	Trastornos	1810

metabólicos y nutricionales		generales	
Trastornos endocrinos	0900	Trastornos del sitio de aplicación	1820
Trastornos cardiovasculares generales	1010	Trastornos por mecanismos de resistencia	1830
Trastornos valvulares, miocárdicos, endocárdicos y pericárdicos	1020	Eventos – términos secundarios	2000
Trastornos de ritmo y frecuencia cardíaca	1030	Términos específicos por envenenamientos	2100

Fuente: elaboración propia con datos de⁴⁵.

2.3. GRUPOS TERAPÉUTICOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Como se pudo observar anteriormente, los principales grupos terapéuticos implicados en las RAM son antihipertensivos, antineoplásicos, antianémicos e hipolipemiantes, antiasmáticos y broncodilatadores, antidepresivos, anticonvulsivantes, antibióticos, vacunas y toxoides, anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios, analgésicos narcóticos y antagonistas, medios de diagnóstico y AINES, antirreumáticos y agentes mineralizantes.

2.3.1. Antihipertensivos

Los principales efectos adversos de los diversos fármacos antihipertensivos por su mecanismo de acción son⁴⁶:

- De acción central: depresión, trastornos sexuales, fatiga, pesadillas. trastornos gastrointestinales menores.
- Diuréticos: trastornos gastrointestinales, vértigo, debilidad, fatiga, dermatitis, hiperglicemia, gota y calambres.
- Beta bloqueantes: fatiga, disnea, frialdad, claudicación, inestabilidad, impotencia, trastornos del sueño, depresión e insuficiencia cardíaca.
- Calcio antagonistas: efectos digestivos, cefaleas, sofocos y edemas,.

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: tos irritativa seca y persistente.

2.3.2. Antineoplásicos

Shruti *et al.*⁴⁷ realizaron un estudio que analizó los patrones de RAM por antineoplásicos. En este concluyeron que los más frecuentes fueron: alopecia, náuseas y vómito, constipación, anorexia, gastritis, dolores musculoesqueléticos, fiebre, debilidad, úlceras orales, diarrea, cefalea y neutropenia.

2.3.3. Hipolipemiantes

Las estatinas se han relacionado con hepatotoxicidad y miopatía, las resinas son inocuas, ya que no se absorben y el ezetimibe solo ha presentado reacciones alérgicas graves⁴⁸.

2.3.4. Antiasmáticos

Los efectos adversos de los fármacos antiasmáticos dependen de su grupo⁴⁸:

- Agonistas Beta 2: temblor muscular, taquicardia, hipopotasemia, inquietud e hipoxemia.
- Metilxantinas: son dosis dependientes, por lo general, aparecen a concentraciones mayores a 15 mg/L y son cefalea, náusea, vómitos, inquietud, molestias abdominales, aumento de secreción de ácido gástrico. En niños en edad escolar se han observado trastornos conductuales y déficit de aprendizaje.
- Anticolinérgicos: aumento de la reactividad de las vías respiratorias por estímulo

de la secreción de moco, molesto sabor amargo cuando se inhalan y broncoconstricción paradójica.

- Corticosteroides: inhiben la secreción de la hormona adenocorticotropa (ACTH) por retroalimentación negativa sobre la hipófisis. Retención de líquidos, aumento de peso, mayor apetito, osteoporosis, fragilidad capilar, hipertensión, úlcera péptica, diabetes, cataratas y psicosis. Es importante recordar que se deben suspender paulatinamente para evitar la supresión de ACTH.
- Modificadores de leucotrienos: se han asociado con disfunción hepática y Síndrome de ChurgStrauss.

2.3.5. Antidepresivos y anticonvulsivantes

Los efectos adversos comunes para los antidepresivos consisten en náuseas, aumento de apetito y ganancia de peso, insomnio, sequedad bucal, visión borrosa, constipación, agitación, irritabilidad y ansiedad, disfunción eréctil, orgasmo disminuido.

2.3.6. Anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios

El principal efecto adverso común de este grupo es la hemorragia. Para cada grupo se presentan efectos adversos específicos como trombocitopenia inducida por heparina, defectos congénitos y necrosis cutánea por el uso de warfarina⁴⁸.

2.3.7. Medios de contraste

El 99 % de las reacciones a medio de contraste son leves e incluyen síntomas como náuseas, calor y enrojecimiento de la cara. Las reacciones moderadas representan el

1 % y se presentan como urticaria, edema, broncoespasmo y vómitos. La reacción grave corresponde a urticaria generalizada, edema laríngeo, hipotensión, broncoespasmo severo o shock y corresponden al 0,1 %, pueden ser mortales si no se tratan inmediatamente y requieren hospitalización⁴⁹.

CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo empleará un enfoque cuantitativo, ya que se realizará una investigación concreta que puede probarse empíricamente. Además, las variables pueden medirse de forma objetiva⁵⁰.

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se utilizará el tipo de investigación descriptivo, ya que los datos se recolectarán sin alterar el entorno de los participantes en el estudio y, solamente, se observan sus condiciones en el momento de recopilar la información⁵¹.

3.3. UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

3.3.1. Población

La población que se estudia corresponde a los costarricenses, de todas las edades, de todas las regiones del país.

3.3.2. Muestra

Debido a las características de este estudio no se requiere muestra de la población.

3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Debido a las características del estudio no se requieren criterios de inclusión y exclusión, ya que todos los habitantes de la República de Costa Rica son la población del estudio.

3.4. METODOLOGÍA

Este trabajo utilizará los datos del Global Burden of Disease (GBD), que se encuentran en el Instituto de Métricas y Evaluación en salud (IHME), con el código C.2.6 correspondiente a Reacciones Adversas a Medicamentos. El GBD²⁵ es una herramienta que permite cuantificar las pérdidas de salud por enfermedades y factores de riesgo y busca mejorar las condiciones y eliminar las diferencias que existen. Cuenta con información de 195 países, entre estos Costa Rica y contiene datos desde el año 1990, para ambos sexos y todos los grupos etarios. Al inicio fue financiado por el Banco Mundial y desde el año 2002 presenta actualizaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud.

Para la presentación de los datos se trabajará con las tasas brutas, mientras que las comparaciones con otros datos se realizarán con tasas estandarizadas. Debido a que no se cuenta con datos en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, no se analizarán los datos por regiones geográficas.

3.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación es observacional, descriptiva, transversal y ecológica, debido a que no hay intervención por parte del investigador, quien solo recopila los datos de las variables estadísticas, las cuales corresponden a un solo momento en el tiempo, como si se tomara una fotografía de un solo momento que abarca el periodo de 1990-2017⁵².

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla n.º 8. Operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Determinar los años de vida potencialmente perdidos (AVP), años vida ajustados a discapacidad (AVAD) y años de vida vividos con discapacidad (AVD) por reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.	Años de vida potencialmente perdidos	Pérdida que sufre la sociedad como consecuencia de la muerte de personas jóvenes o de fallecimientos prematuros.	Indicadores carga de la enfermedad		Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).
	Años de vida ajustado a discapacidad	Número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura.	Indicadores carga de la enfermedad		Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).
	Años de vida	Número de años que	Indicadores carga		Base de datos

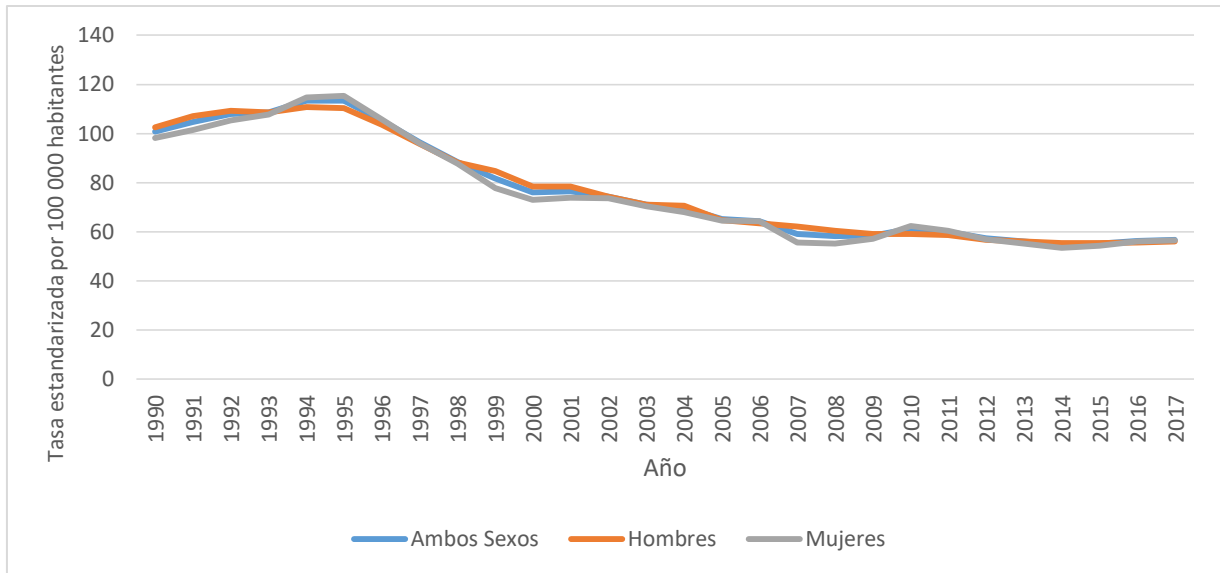
	vividos con discapacidad	una persona ha presentado una discapacidad.	de la enfermedad		del Instituto de Métricas en Salud (GBD).
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Características demográficas		Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).
	Sexo	Condición orgánica masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Características demográficas		Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).
Identificar la mortalidad por reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.	Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo, en general o por una causa dada.	Indicadores de mortalidad		Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).

<p>Conocer la prevalencia e incidencia de reacciones adversas a medicamentos en Costa Rica de 1990 a 2017, según edad y sexo.</p>	<p>Prevalencia</p>	<p>Proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio.</p>	<p>Indicadores epidemiológicos</p>	<p>Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).</p>
	<p>Incidencia</p>	<p>Número de casos ocurridos.</p>	<p>Indicadores epidemiológicos.</p>	<p>Base de datos del Instituto de Métricas en Salud (GBD).</p>

Fuente: elaboración propia con datos de⁵³.

CAPÍTULO 4. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

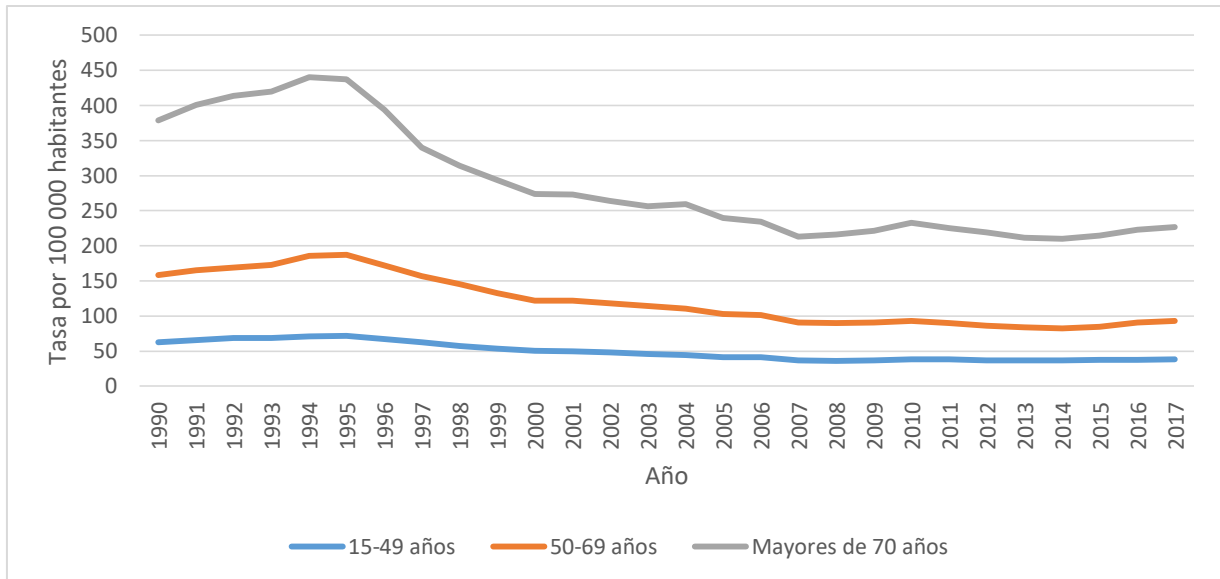
Gráfico n.º 1. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de 28.

En el gráfico anterior se presentan los años perdidos por muerte prematura, según sexo. En este se puede observar que a lo largo de los 28 años en estudio el comportamiento es irregular, al inicio predominan los años perdidos por hombres, en los años 2016 y 2017 son más los perdidos por mujeres. El punto más alto para mujeres se presentó en 1995 con 115.3 años por 100 000 habitantes y los hombres en 1993 con 110.78 años por 100 000 habitantes.

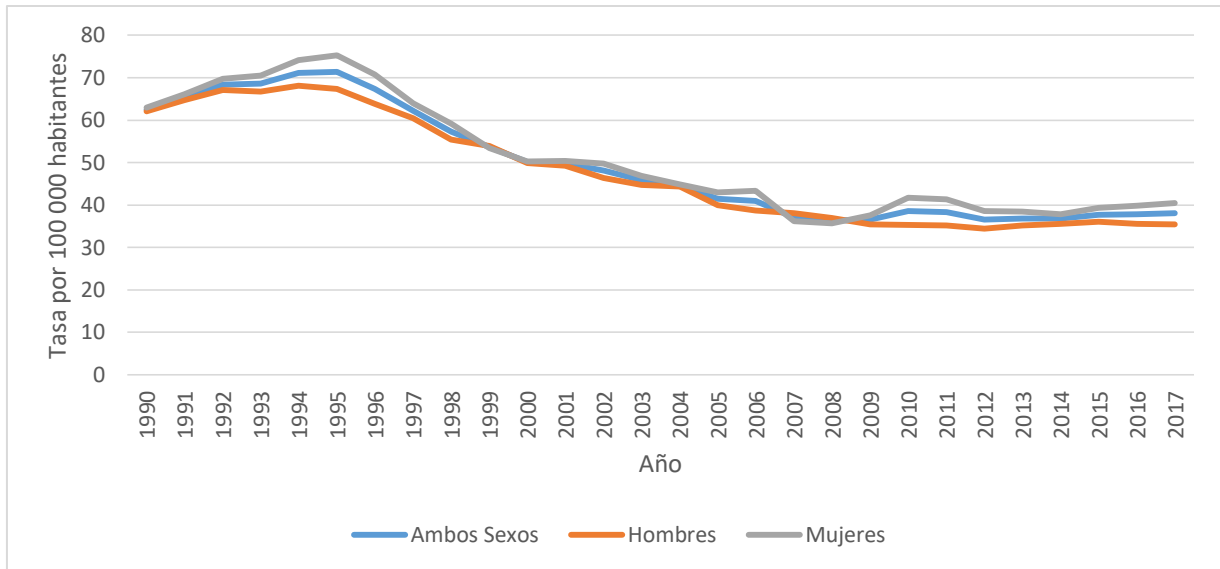
Gráfico n.º 2. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Del gráfico anterior se puede observar que la mayor parte de los APMP corresponden al grupo de mayores de 70 años y la menor al de 15 a 49 años. Los 3 grupos registraron un aumento importante hacia mediados de la década de los 90 y terminan en ascenso en 2017. La curva de 15 a 49 años es la más regular y con menos cambios.

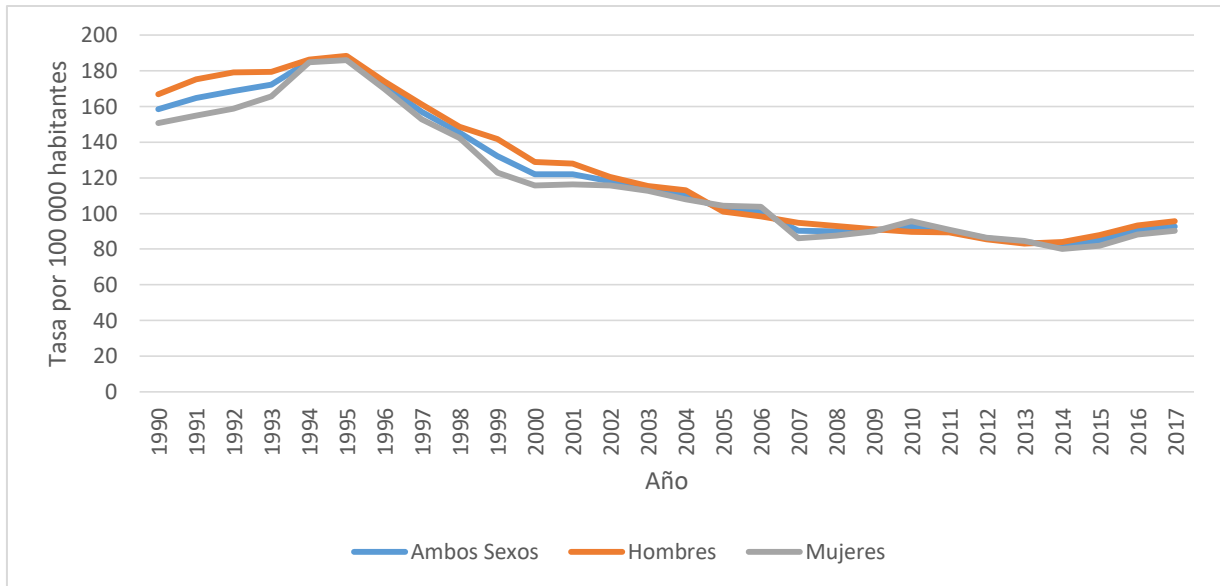
Gráfico n.º 3. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el grupo de 15 a 49 años se observa un predominio de años perdidos por muerte prematura en mujeres, el cual presenta múltiples descensos y ascensos a lo largo del periodo estudiado. Para el año de 1995 alcanzó su punto más alto con 75.24 años por 100 000 habitantes. En el caso del sexo masculino, alcanzó su punto más alto en 1994 con 68.06 años por cada 100 000 habitantes.

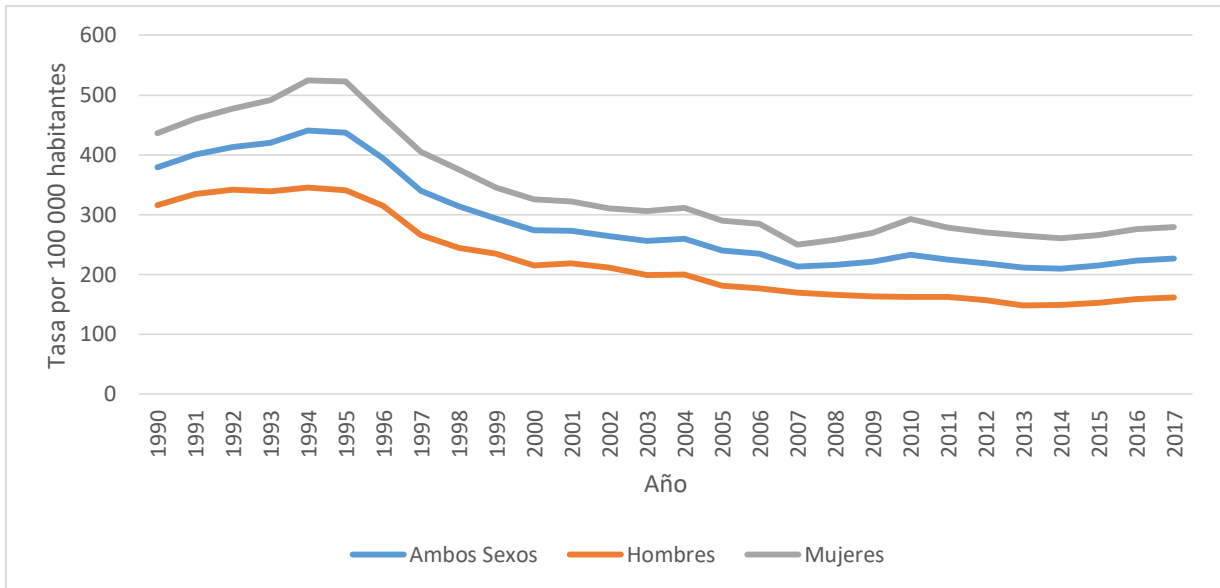
Gráfico n.º 4. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Para el grupo de 50 a 69 la tasa de APMP es muy similar, con un claro predominio de los hombres excepto en los años 2005 y 2006, en que fue más alta en mujeres con 104.32 y 103.86 años por 100 000 habitantes, respectivamente. En el caso de los hombres para los años 2005 y 2006 la tasa fue de 100.96 y 98.43 años por 100 000 habitantes.

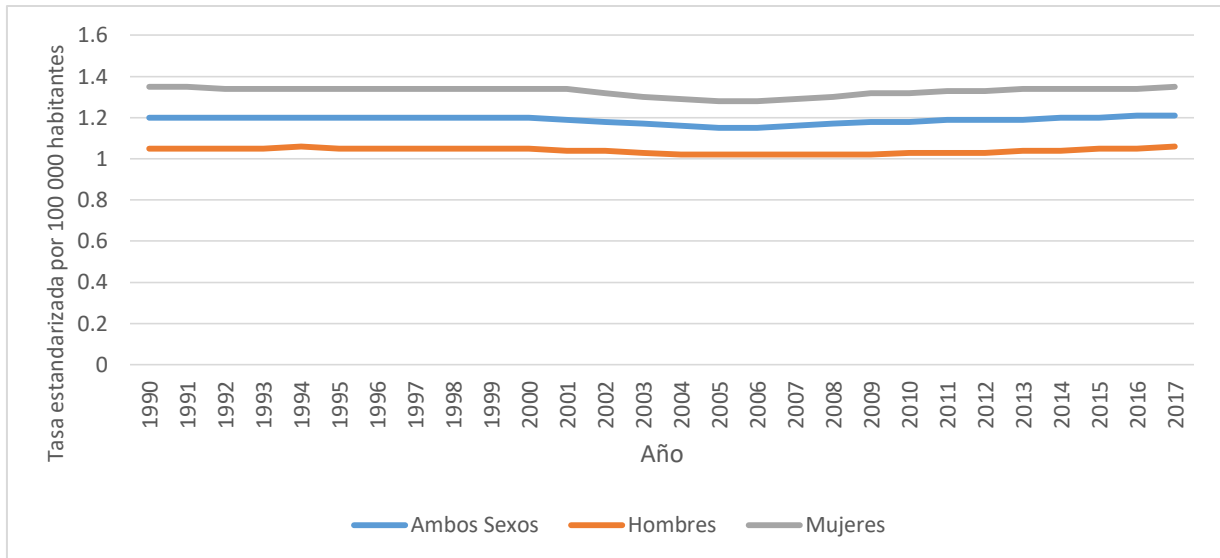
Gráfico n.º 5. Tasa de APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En mayores de 70 años se aprecia un patrón irregular en ambos sexos, en el que siempre predominan las mujeres con tasas más altas de APMP con respecto a los hombres. Estas hacia el final del estudio elevan la tasa, pero lejos de su punto máximo, 345.54 años por 100 000 habitantes, en 1994. Las mujeres también tuvieron su mayor tasa en 1994 con 524.56 años por cada 100 000 habitantes.

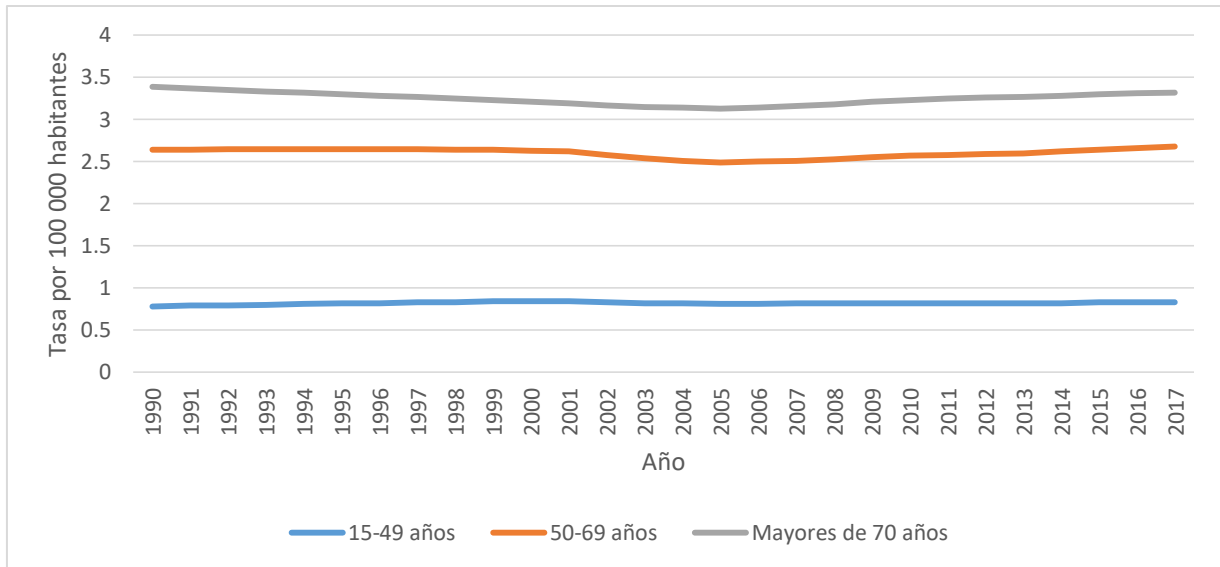
Gráfico n.º 6. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Con respecto a los años vividos con discapacidad por sexo, se observa que es más frecuente en mujeres. Las tasas se mantienen constantes hasta el año 2002 y oscilan entre 1.34 y 1.35. Posteriormente, vuelven a alcanzar estas mismas tasas en 2011. Los hombres muestran un comportamiento bastante regular, con tasas que varían entre 1.02 y 1.06 años por 100 000 habitantes.

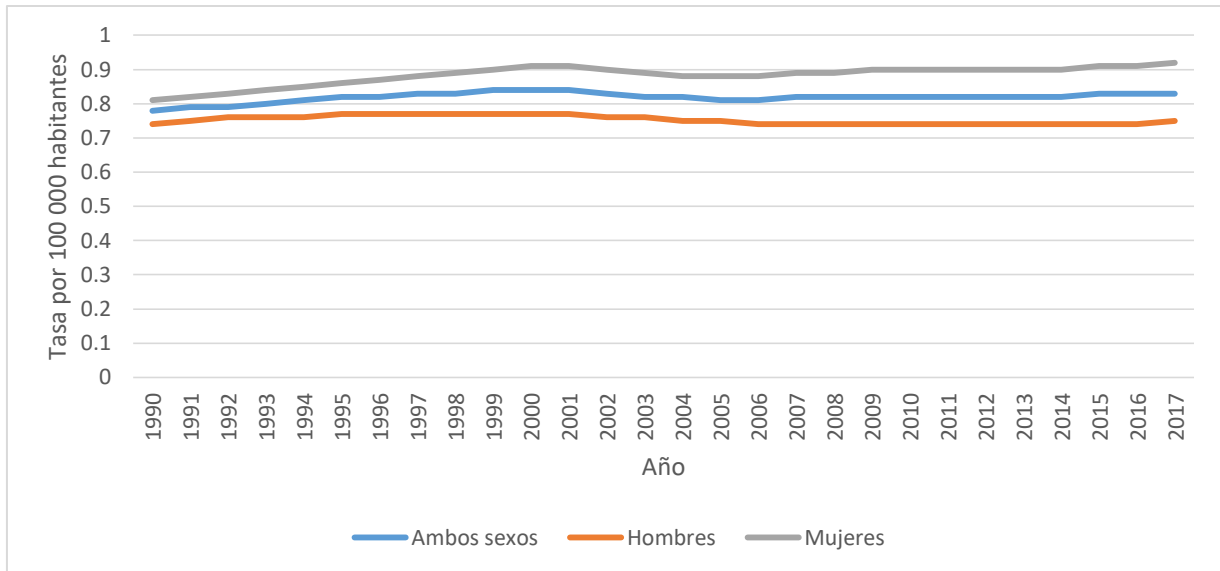
Gráfico n.º 7. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Al analizar los AVD por grupo etario se observa que la mayor cantidad se presenta en mayores de 70 años, seguidos por el grupo de 50 a 69 años. En el caso de los mayores de 70 años su tasa más alta se presentó en 1990 con 3.39 años por cada 100 000 habitantes, el grupo de 50 a 69, por el contrario, la presentaron en 2017 con 2.68. El grupo de 15 a 49 años presentó una curva muy regular con poca variabilidad y tasas que van de 0.81- 0.83 años por 100 000 habitantes.

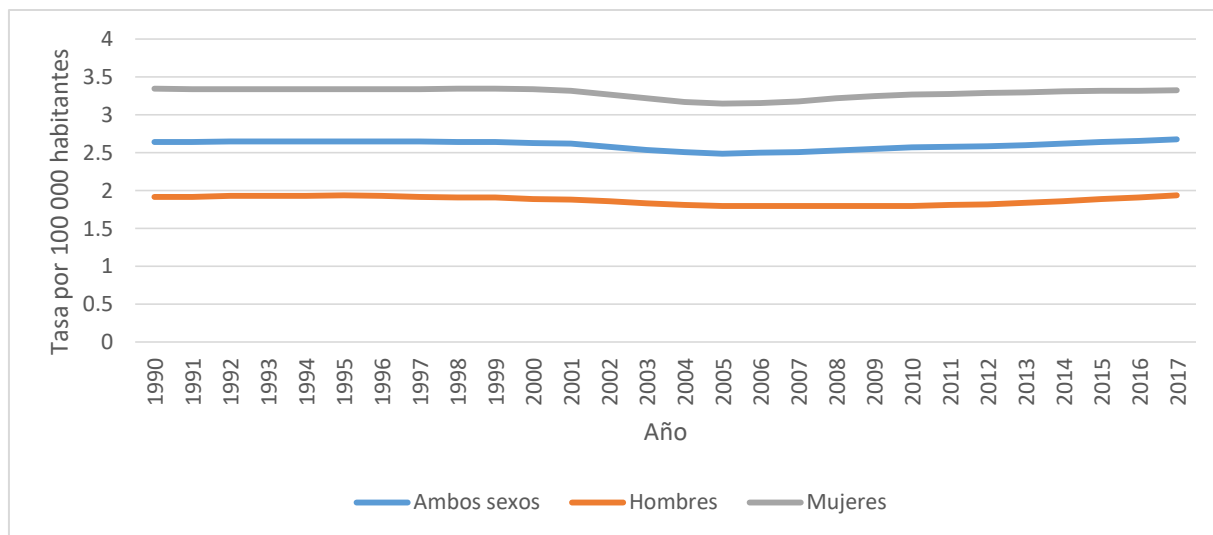
Gráfico n.º 8. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico anterior se observan los AVD para el grupo etario de 15 a 49 años. La curva de los hombres es bastante regular, con pocas variaciones con una tasa que varía entre 0.74 a 0.77 años por 100 000 habitantes. Esta última se mantuvo constante de 1995 a 2001. Las mujeres presentan tasas más altas durante todo el periodo, con una constante de crecimiento desde 1990 a 2001, cuando inició un descenso que persistió hasta 2008, año en que vuelven a crecer las tasas para alcanzar su máxima en 2017 con 0.92 años por 100 000 habitantes.

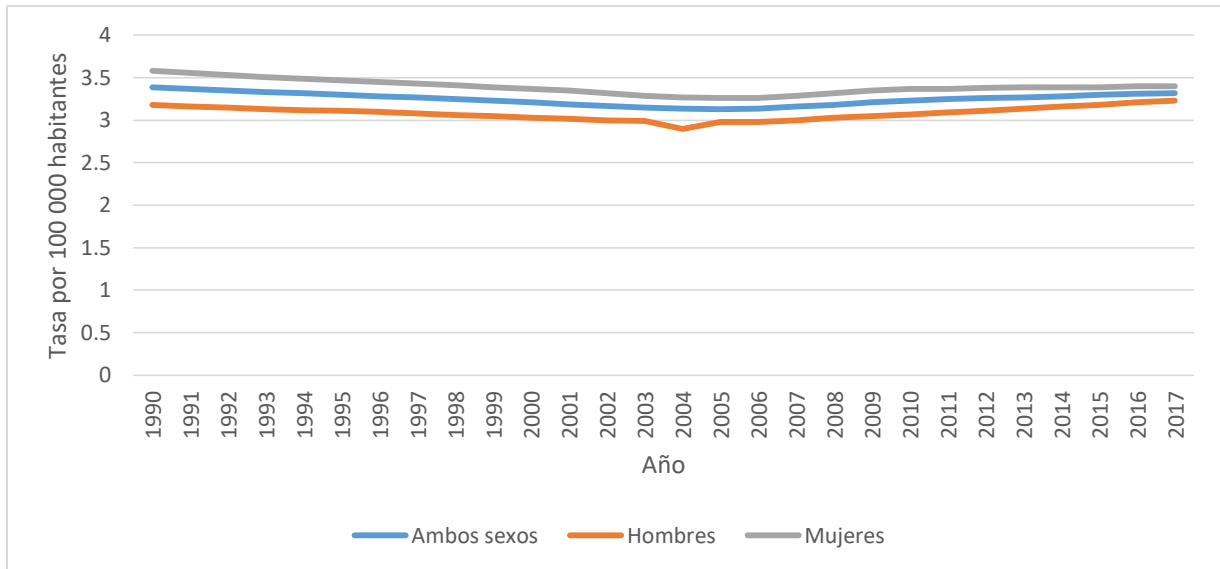
Gráfico n.º 9. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Este gráfico muestra los AVD por sexo de 50 a 69 años. Durante los 28 años en estudio se observa mayor número de años en mujeres, con una tasa máxima de 3.33 años por 100 000 habitantes en 2017. Los hombres presentan un comportamiento similar con una tasa máxima de 1.94 años por 100 000 habitantes en 2017.

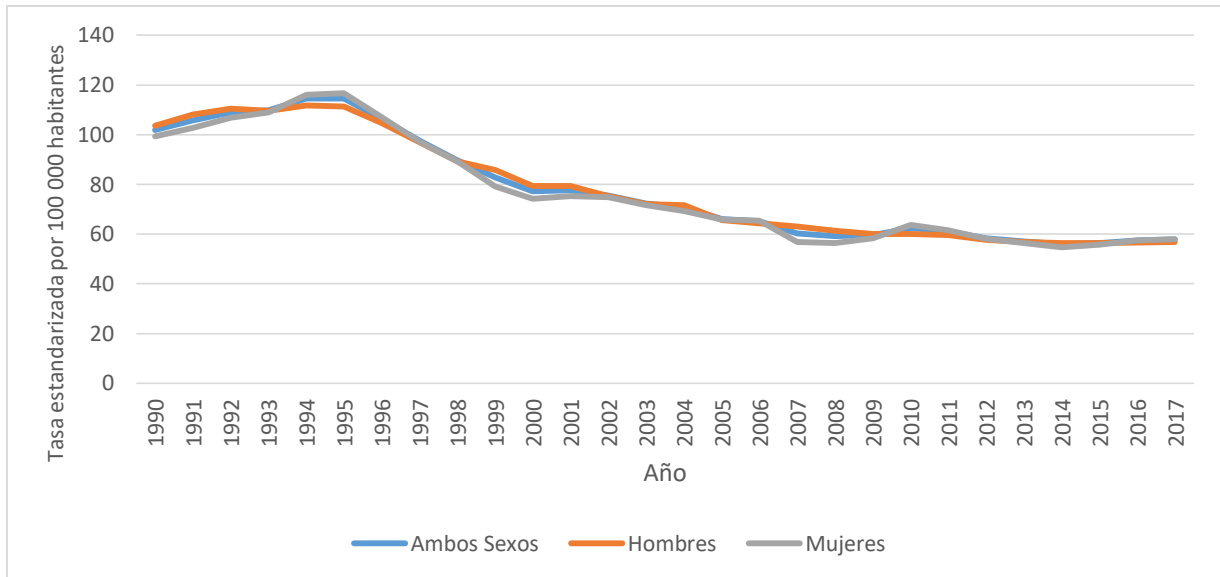
Gráfico n.º 10. Tasa de AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico anterior se muestran los AVAD por sexo, ambos sexos presentan disminución de la tasa desde 1990 hasta 2004 en hombres y 2006 en mujeres. En el caso de los hombres se observa una disminución en los años 2005 y 2006 que corresponden a la tasa más baja para el sexo masculino en todo el periodo con 2.98 años por 100 000 habitantes. Las mujeres presentaron su punto más alto en 1990 con 3.53 años por 100 000 habitantes.

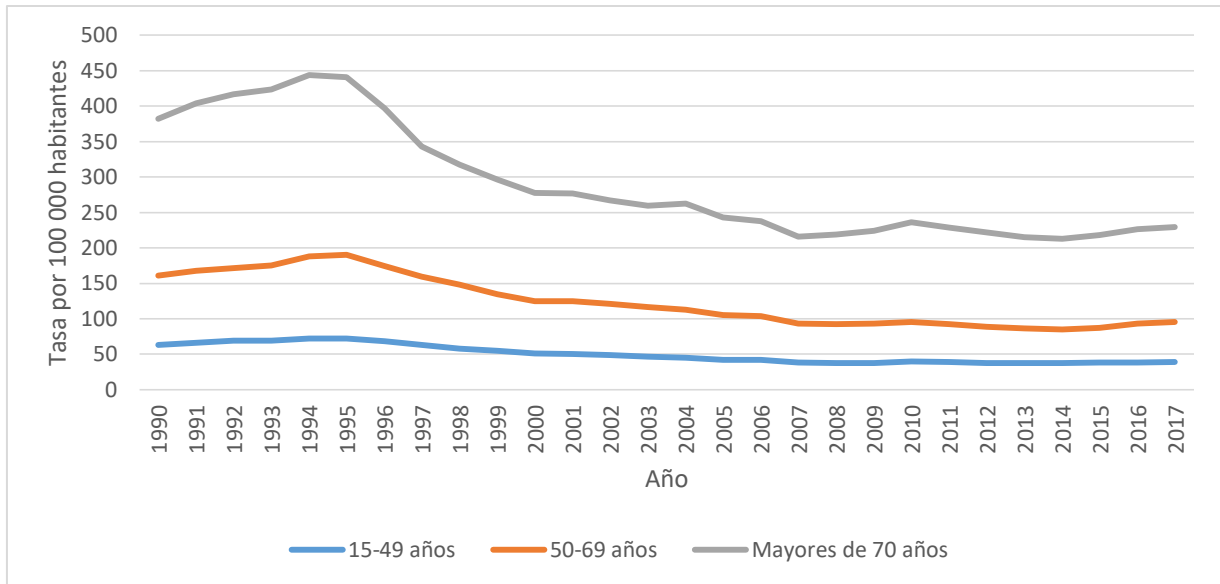
Gráfico n.º 11. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

El gráfico anterior muestra la cantidad de años de vida saludables perdidos por sexo. Se observa en ambos sexos que aumentaron hasta el año 1996, cuando alcanzaron su máximo en 2004 con 111.83 años por 100 000 habitantes en hombres y 116.64 en mujeres en 2005.

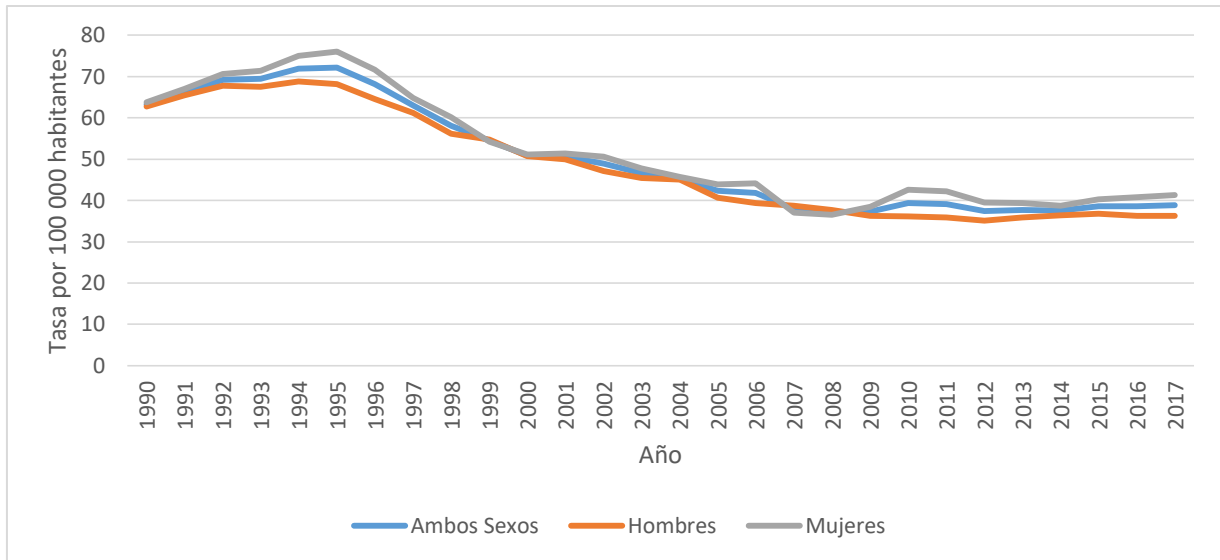
Gráfico n.º 12. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En este gráfico se presentan los AVISA por grupo etario. Se observa que la mayor cantidad son en mayores de 70 años, que alcanzaron su pico en 1994 con 443.78 años por 100 00 habitantes, para después iniciar un descenso hasta el año 2004. El grupo de 50 a 69 presentó un pico en 1995 con 190 años por 100 000 habitantes, para después empezar un descenso hasta finales del periodo. El grupo de 15 a 49 años se mantuvo con las tasas más bajas de los 28 años, con su máxima en 72.16 años por 100 000 habitantes en 1995.

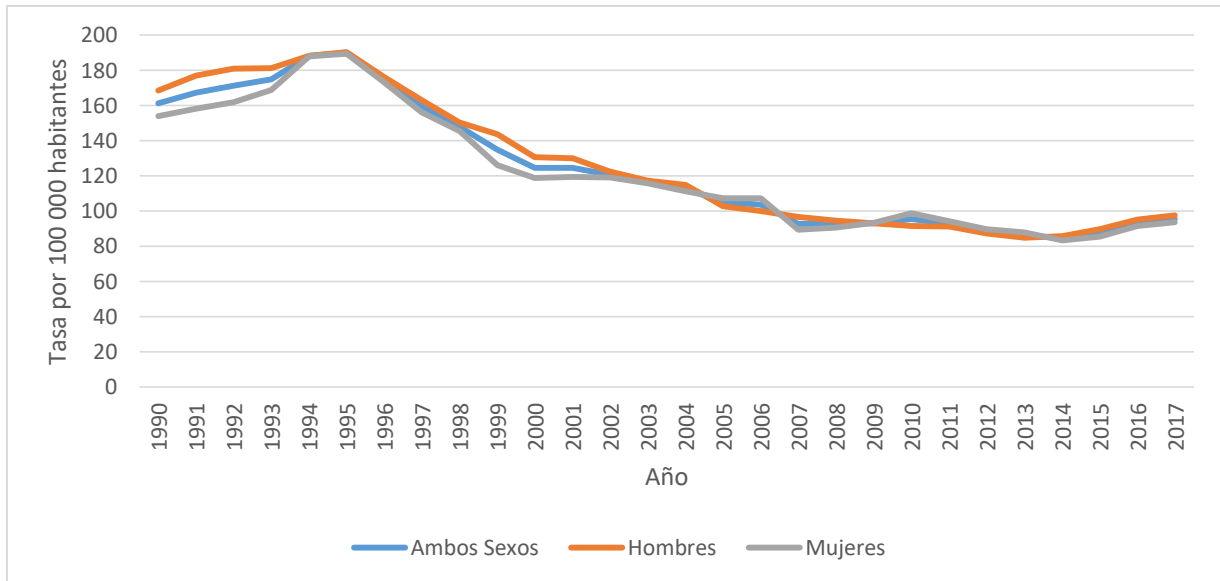
Gráfico n.º 13. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Al estudiar los AVISA por sexo en el grupo de 15 a 49 años, se observa un comportamiento similar al de la tasa estandarizada por sexo, con predominio de las mujeres y en claro ascenso hasta 1995, después inició un descenso hasta 2012. Los hombres presentaron una curva similar a la de las mujeres, pero menos irregular. En los años 2006 y 2007 presentaron tasas de AVISA mayores a las de las mujeres.

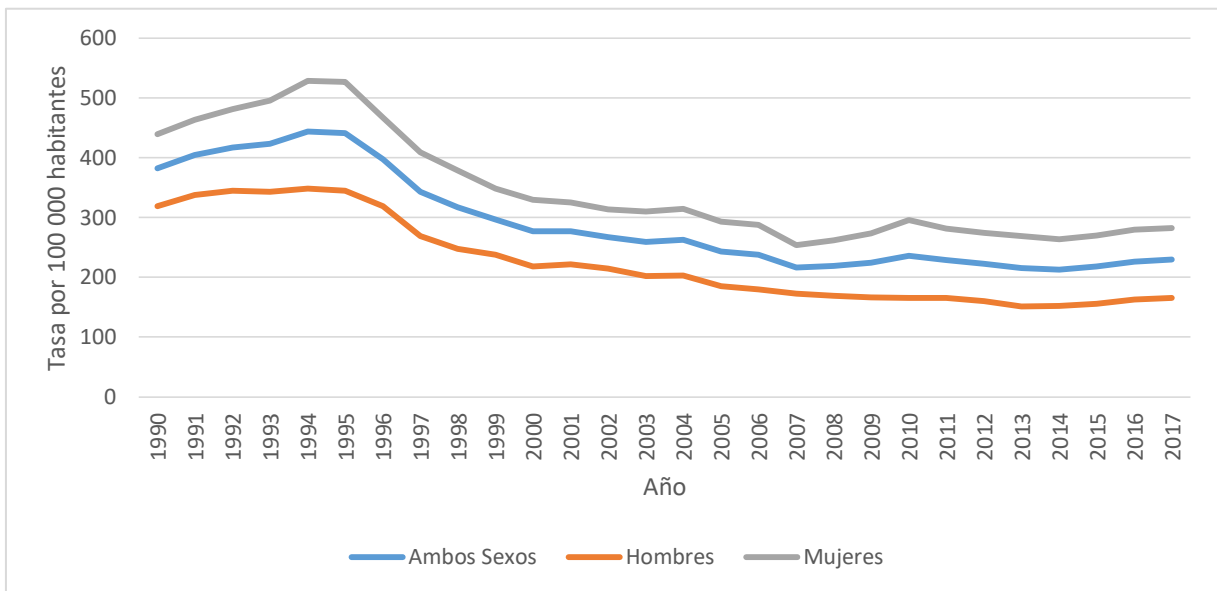
Gráfico n.º 14. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Las curvas observadas en el gráfico anterior continúan el patrón observado en el grupo de 15 a 49 años, pero con predominio de AVISAS en hombres. Estos presentaron el mayor número de AVISA por 100 000 habitantes en 1995, con una tasa de 190.46 años por 100 000 habitantes. Las mujeres tuvieron su tasa más alta en 1995 al igual que los hombres con 189.56 años por 100 000 habitantes.

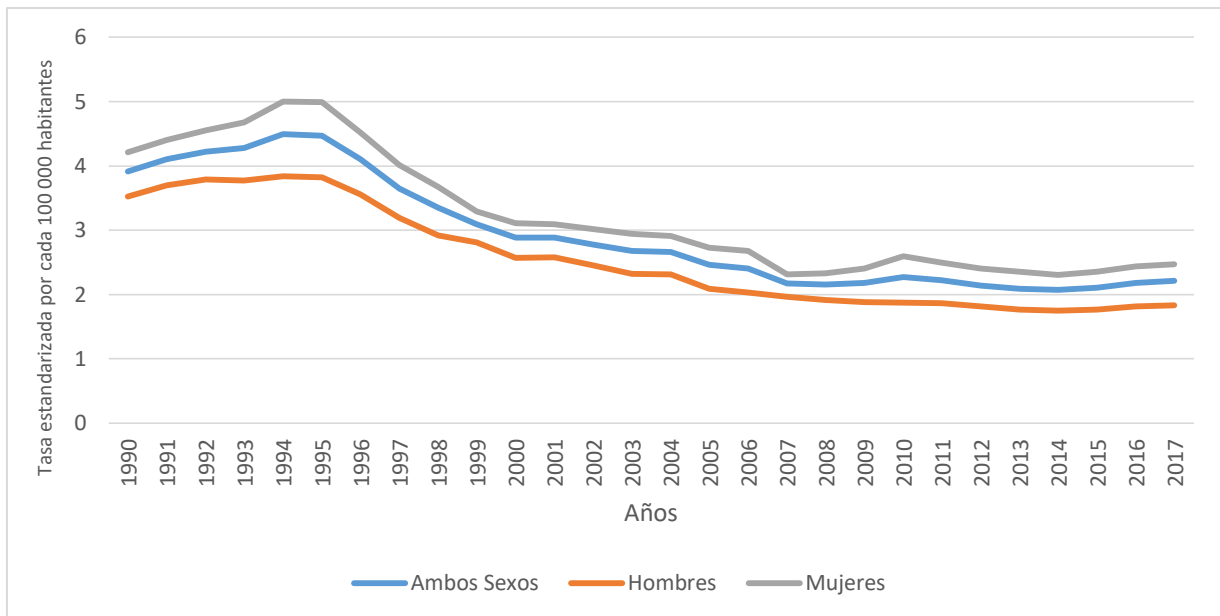
Gráfico n.º 15. Tasa de AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

El gráfico anterior muestra los AVISA para el grupo de mayores de 70 años separado por sexo, con curvas muy irregulares y con muchas variables, en las cuales se observa un patrón común de aumento hasta 1995 para disminuir posteriormente hasta 2016 en hombres y 2010 en mujeres. Las tasas más altas corresponden, en hombres, al año 1994 con 348.66 años por 100 000 habitantes y para mujeres 1995, con 528.05 años por 100 000 habitantes.

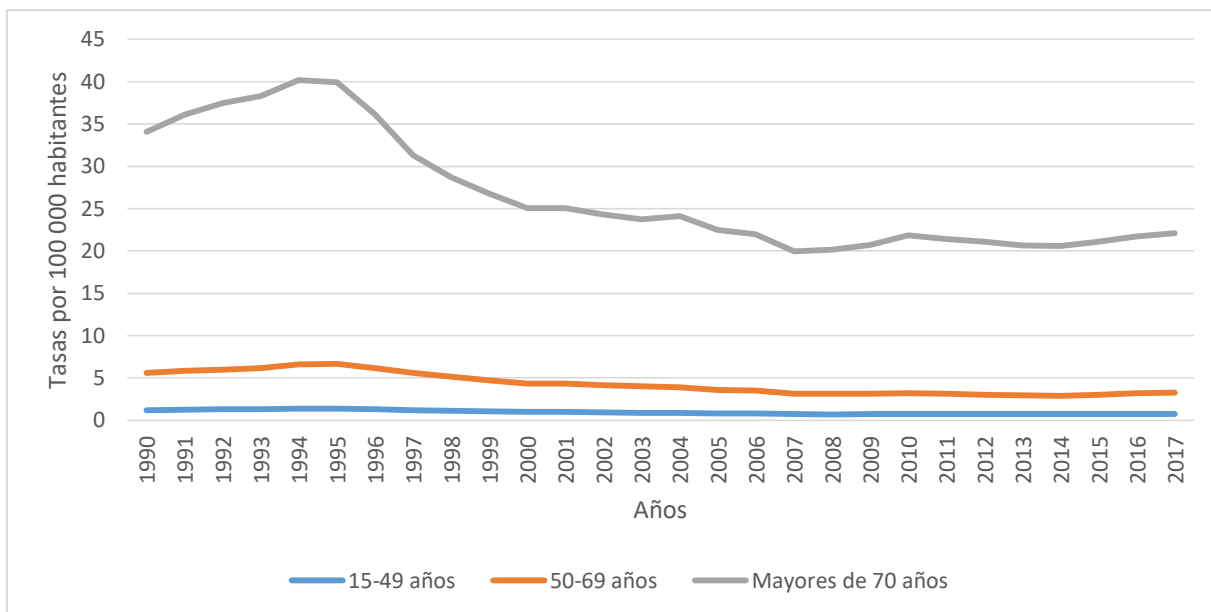
Gráfico n.º 16. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico se puede observar que la mayor cantidad de muertes por reacciones adversas a medicamentos se presentó en mujeres y alcanzó un pico de 5 muertes por cada 100 000 habitantes en 1995. Después descendió hasta alcanzar su punto más bajo en 2007 con 2.31 por cada 100 000 habitantes para luego volver a aumentar hasta 2010, cuando se empezó a observar una disminución. En el caso del sexo masculino se observa un patrón similar al de las mujeres, sin embargo, desde el año de 1994 en que se presentaron 3.85 muertes por cada 100 000 habitantes, ha presentado una disminución prolongada hasta el año 2016, cuando estuvo en 1.81 y para el 2017 en 1.83 muertes por cada 100 000 habitantes.

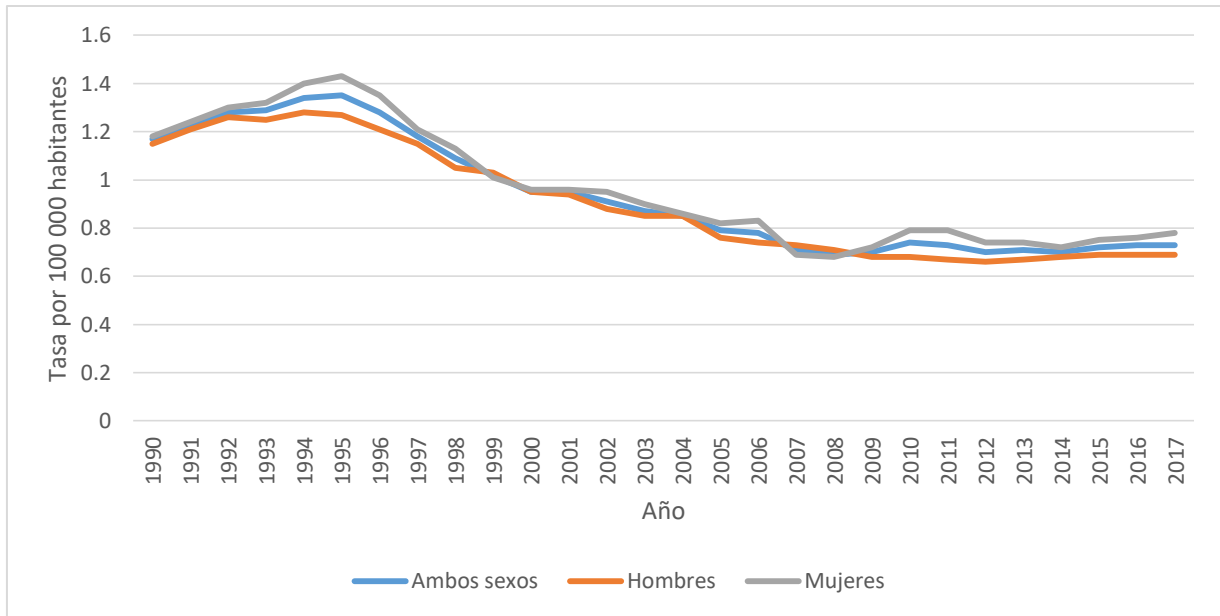
Gráfico n.º 17. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Según el gráfico anterior, la mortalidad en el grupo de 15 a 49 años es la más baja de los 3 grupos etarios mostrados. Por otra parte, el grupo de 50 a 69 años muestra un pico en 1995 y después tiende a mantenerse a la baja. El grupo de mayores de 70 años tiene un comportamiento diferente y alcanzó el punto más alto en 1994 con 40.17 muertes por 100 000 habitantes, luego bajó la tasa hasta el año 2004 cuando tuvo un pico para después seguir hacia la baja. Se debe resaltar que desde el año 2014 la mortalidad en este grupo ha ido en aumento.

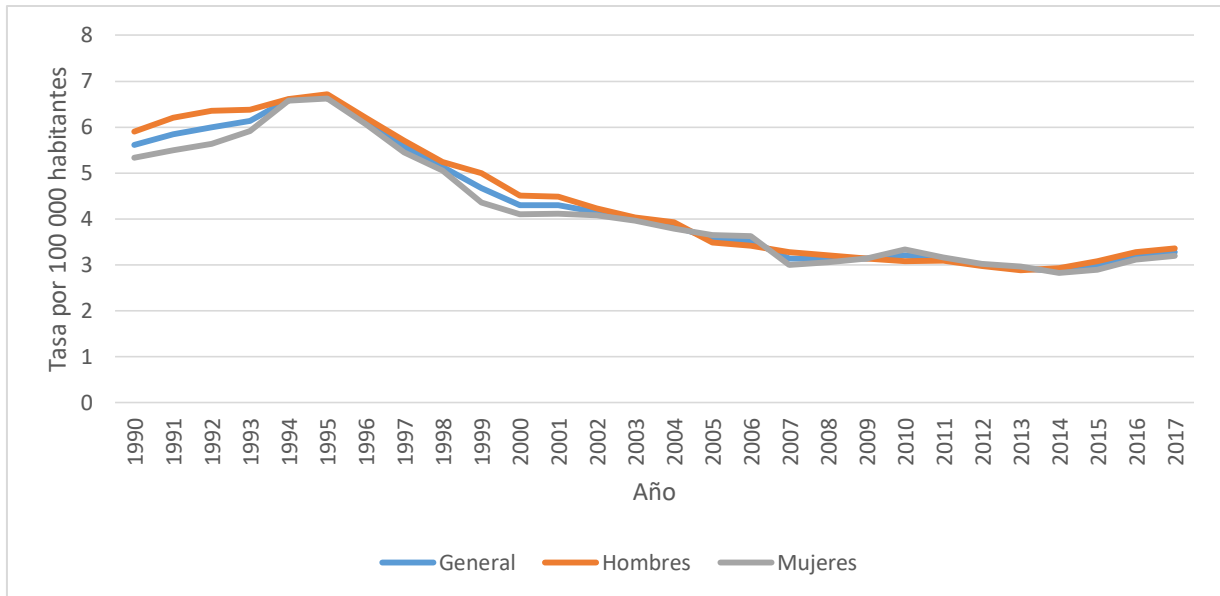
Gráfico n.º 18. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En este gráfico se observa que el comportamiento de la mortalidad en el grupo de 15 a 49 años es similar en ambos sexos, pero es mayor en mujeres que en hombres a lo largo del periodo, con excepción del 2008, cuando fue mayor en el sexo masculino.

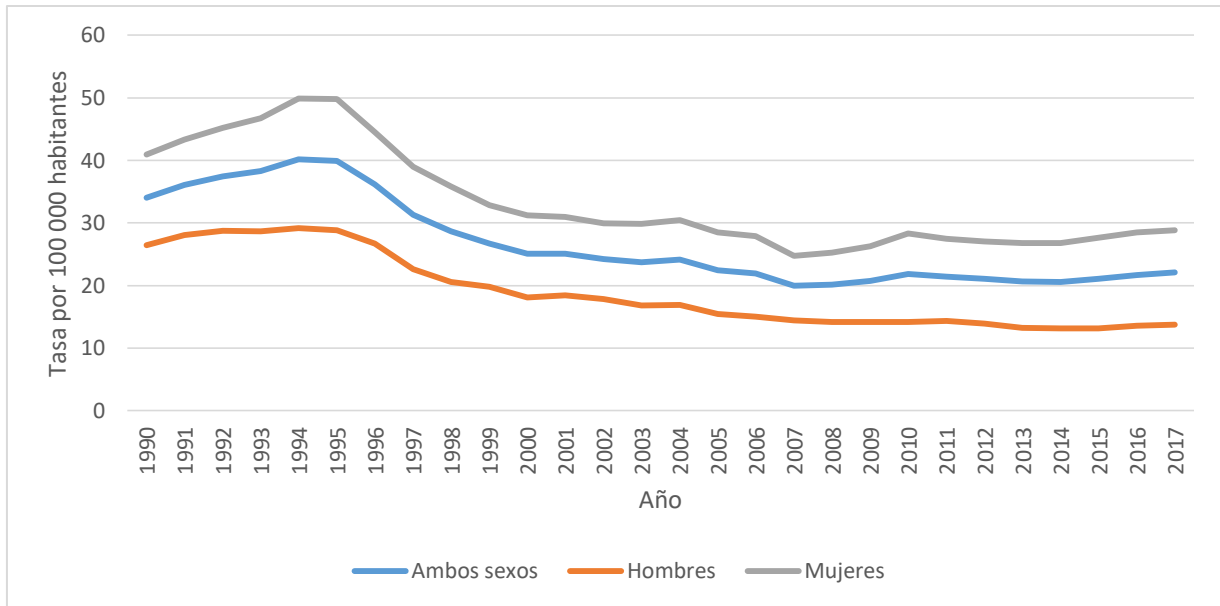
Gráfico n.º 19. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Del gráfico anterior se puede interpretar que el sexo masculino presentó mayor mortalidad que el femenino durante todo el periodo y alcanzó un pico máximo en 1995 con 6.66 muertes por 100 000 habitantes durante el año. Desde entonces presentaron tendencia a la baja hasta el año 2016, cuando se presentó un aumento hasta 3.19 muerte por 100 000 habitantes y continuó en aumento hasta 2017. Con respecto al sexo femenino, presentó un comportamiento similar al de los hombres y siempre estuvo por debajo de la tasa masculina hasta el año 2013, cuando se presentaron 3.33 muertes por 100 000 habitantes. Hacia los 2 últimos años se notó un incremento para finalizar en 3.19 por 100 000 habitantes en 2017.

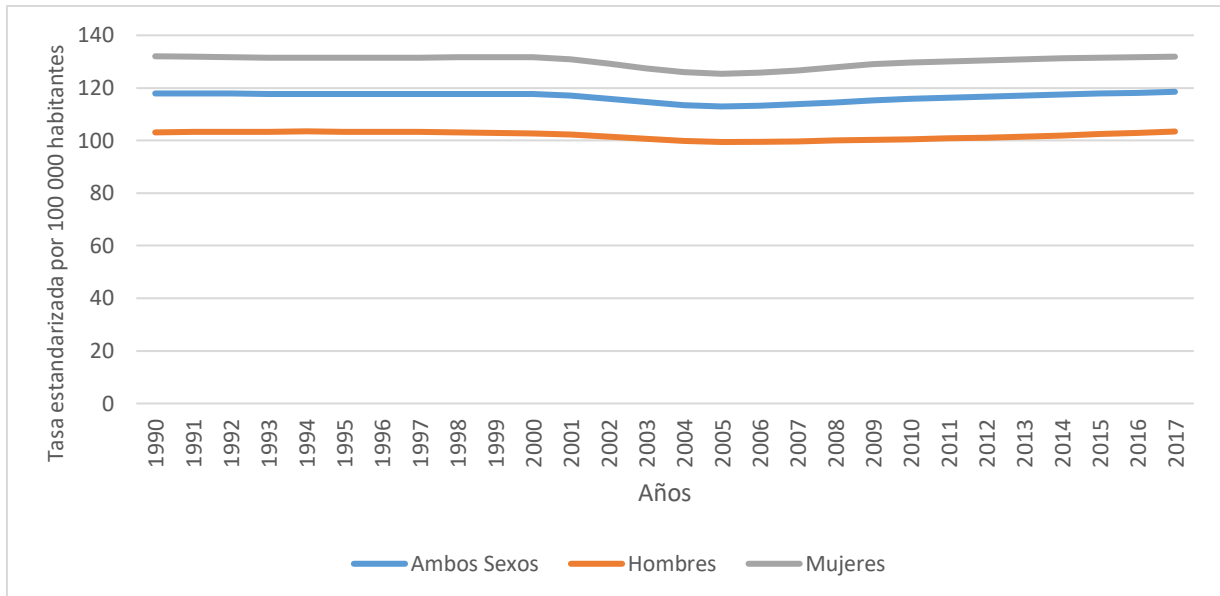
Gráfico n.º 20. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

De acuerdo con el gráfico anterior se puede observar que en el grupo de 70 años, la tasa de mortalidad más alta corresponde a las mujeres, la cual alcanzó el valor más alto en 1994 con 49.93 muertes por cada 100 000 habitantes para descender posteriormente hasta el año 2007, cuando inició un repunte para finalizar en el año con una tasa de mortalidad de 28.86. Los hombres tuvieron su punto más alto en 1995 con 28.86 por cada 100 000 habitantes, para después mantener una tendencia constante a la baja.

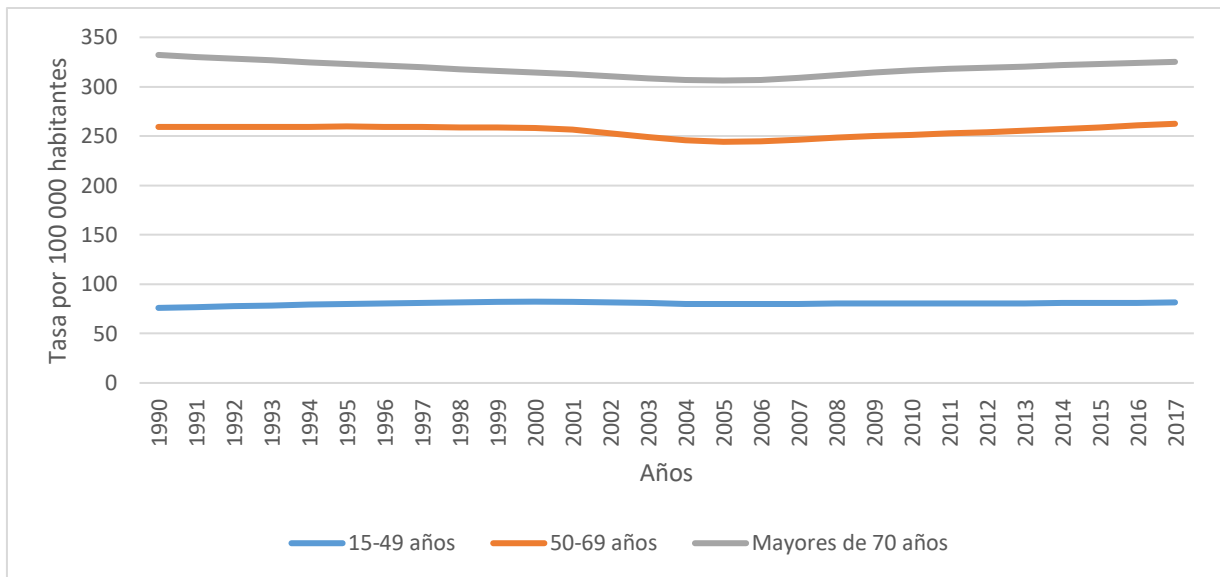
Gráfico n.º 21. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el caso de la incidencia se observa que se mantiene constante en ambos sexos. En el caso de las mujeres se observa un descenso entre 2002 y 2005, para después mantenerse en ascenso. Los hombres, aunque muestran un descenso muy leve entre 2004 y 2008, se observa que las tasas para todo el periodo no muestran grandes variaciones y se mantienen entre 99.5 en 2006 y 103.42 en 2017.

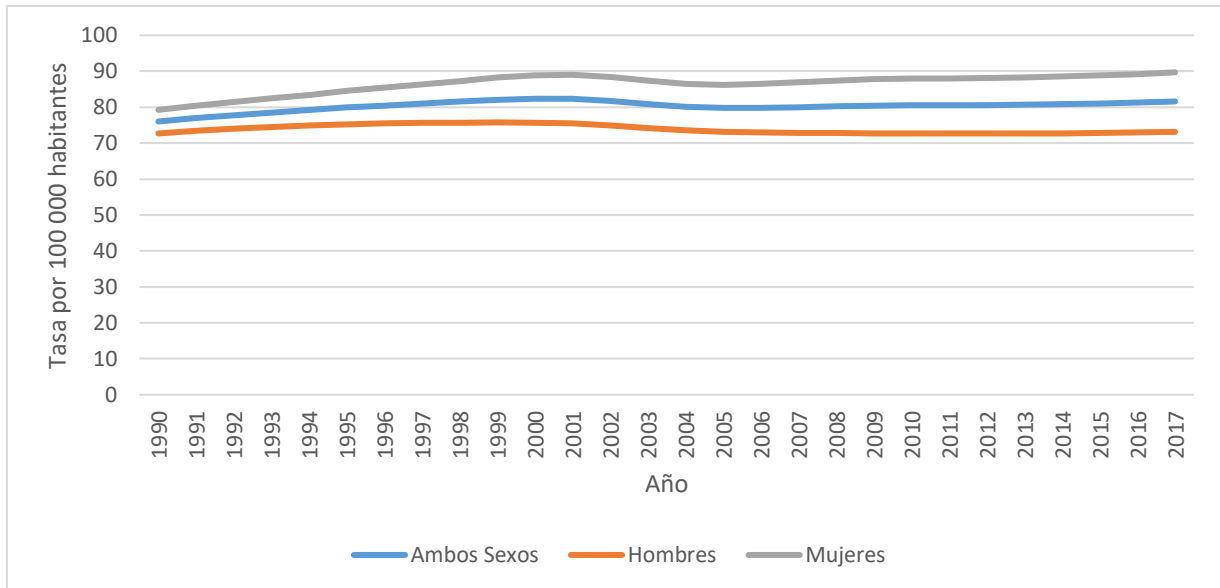
Gráfico n.º 22. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Al agrupar la incidencia por grupo etario, la tasa es mayor en el grupo de mayores de 70 años y menor en el grupo de 15 a 49 años. Sobre el comportamiento se observan patrones similares entre los grupos de 50 a 69 años y el de mayores de 70 años. Sin embargo, durante la primera mitad de la década de los 90 se observa una disminución de la incidencia en mayores de 70 años, mientras de 50 a 69 se mantiene constante. Ambas finalizan con aumento desde el año 2005.

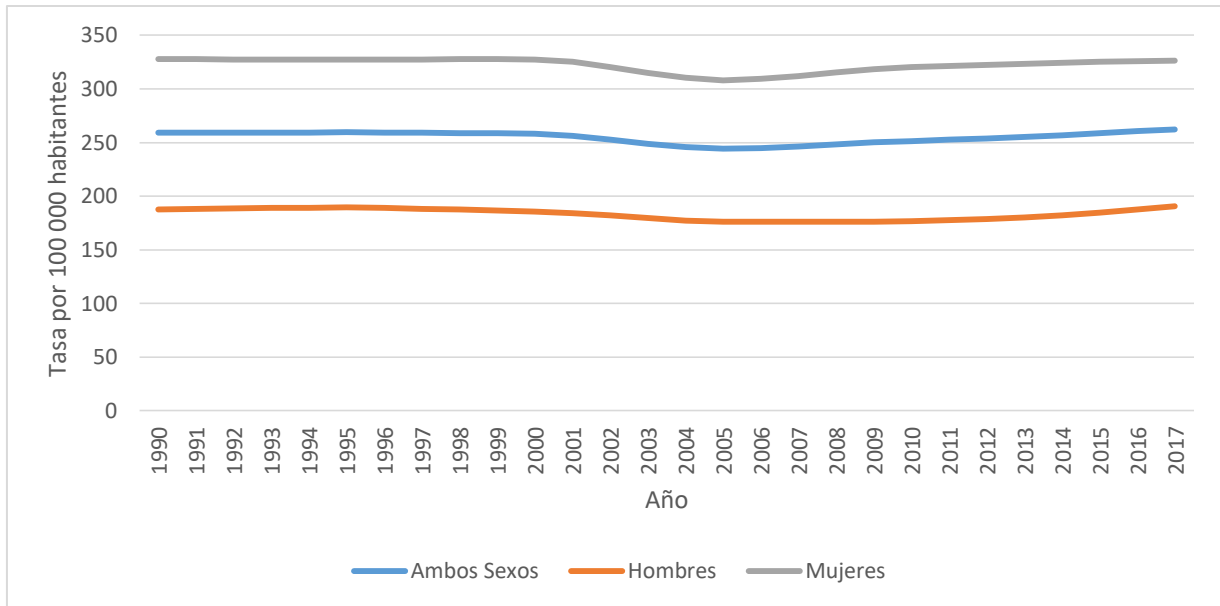
Gráfico n.º 23. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico anterior se observa el comportamiento de la incidencia para el grupo etario de 15 a 49 años. Se presenta un predominio durante los 28 años de incidencia en mujeres, sin embargo, el comportamiento de las curvas es el mismo con un incremento exponencial hasta 2001. Posteriormente, en 2004 se observan las tasas más bajas, 73.59 en hombres y 86.51 en mujeres para volver a crecer. En 2017 se observa la tasa más alta para el sexo femenino del periodo en estudio, con 89.71 casos por 100 000 habitantes.

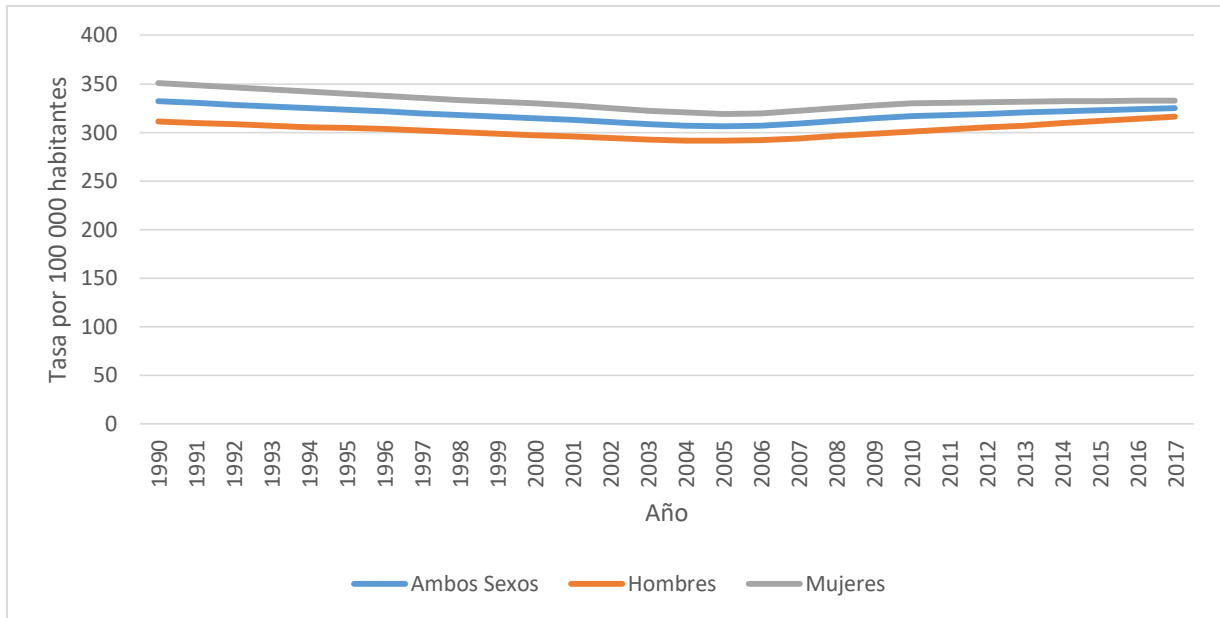
Gráfico n.º 24. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el grupo etario de 50 a 69 años se observa un comportamiento similar para ambos sexos. Este se mantiene constante hasta 2002 para aumentar posteriormente en 2008. La tasa más alta de hombres se observa en 2017 con 190.37 casos por cada 100 000 habitantes y en mujeres en 1999 con 327.87 casos por 100 000 habitantes.

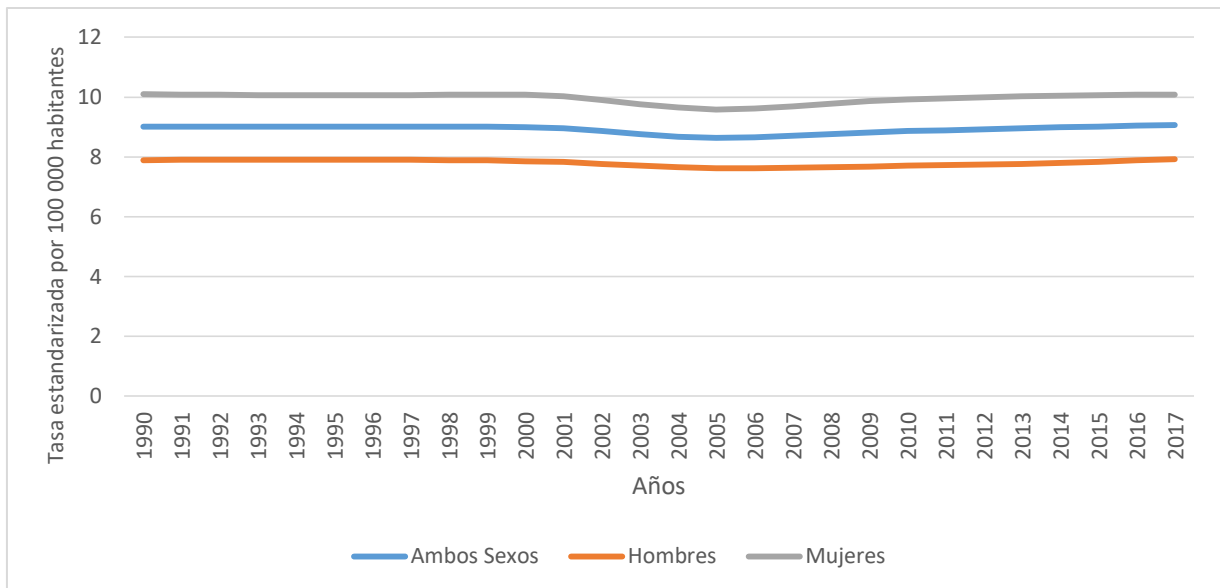
Gráfico n.º 25. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico anterior se presenta la incidencia en mayores de 70 años por sexo. De este se deduce que para los años 1990-2017 la mayor cantidad de casos correspondieron a mujeres, sin embargo, el comportamiento de los hombres fue muy similar al del sexo femenino. No obstante, en el caso de las mujeres el valor más alto fue el de 1990 con 350.86 casos por 100 000 habitantes; en los hombres la tasa más alta se presentó en 2017 con 316.24 casos por 100 000 habitantes.

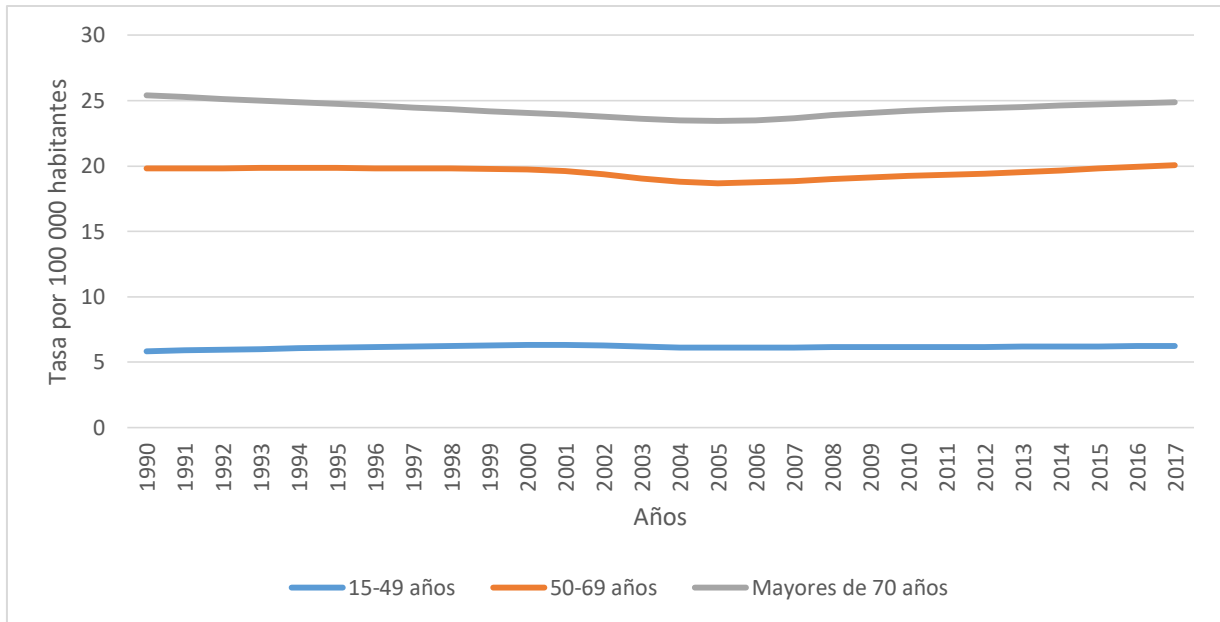
Gráfico n.º 26. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el gráfico anterior se observa la prevalencia por sexo, del cual se deduce que la tasa es más alta en mujeres. Se observa un patrón de descenso desde el año 1990 hasta el año 2007. Las 2 líneas alcanzan su punto más alto en 2017, con una tasa de 7.92 para hombres y 10.09 casos por 100 000 habitantes en mujeres.

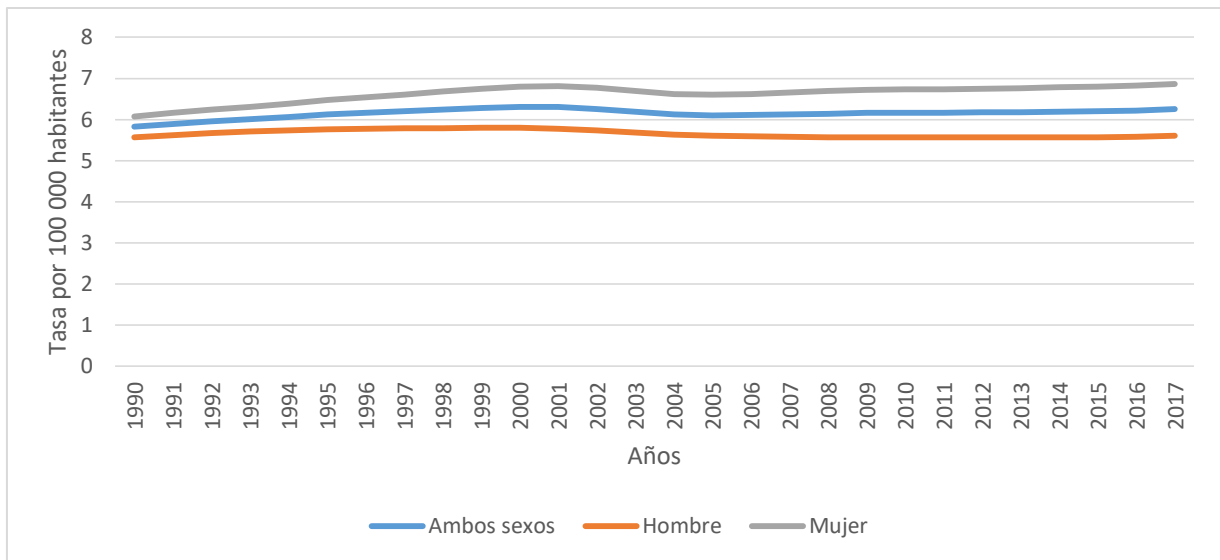
Gráfico n.º 27. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Con respecto al grupo etario, se observa que la prevalencia es mayor en el grupo de mayores de 70 años, con una curva con un comportamiento similar a la del grupo de 50 a 69 años. En estas se observa tendencia a la baja hasta el año 2003, cuando repuntó para alcanzar sus niveles más altos hacia el año 2017 en los 3 grupos etarios estudiados.

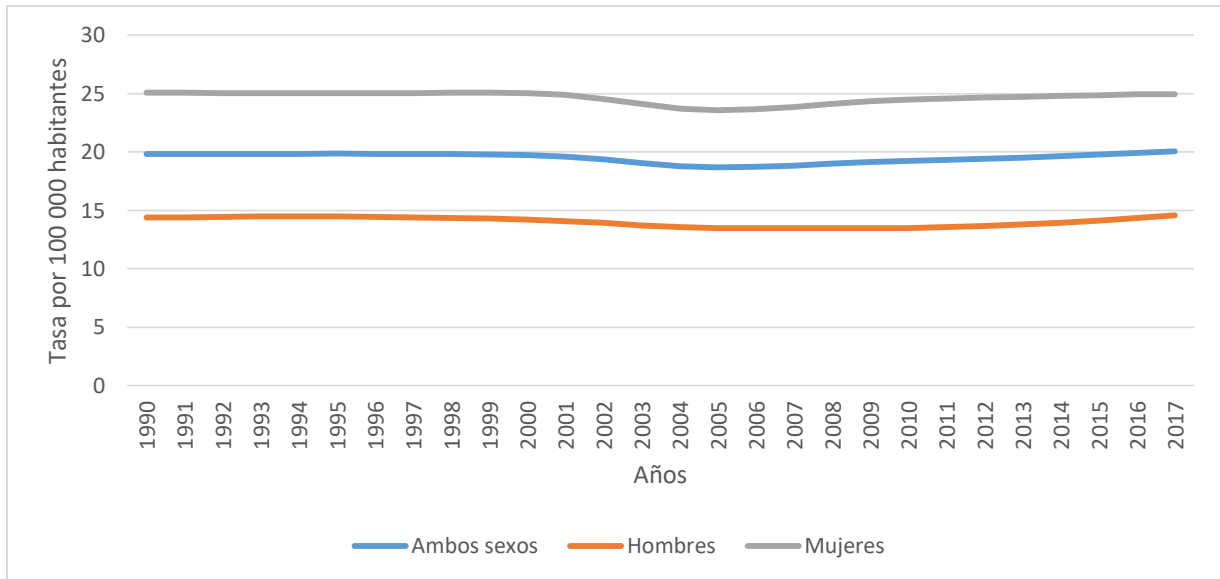
Gráfico n.º 28. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 15 a 49 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

El gráfico anterior muestra la prevalencia por sexo en el grupo de 15 a 49 años. La tasa es mayor para las mujeres, con una línea irregular que inicia al alta hasta el año 2001 cuando disminuyó para volver a aumentar desde el 2004 hasta el 2017. La tasa más alta en el sexo femenino corresponde al 2017, con 6.87 casos por 100 000 habitantes. Los hombres muestran un patrón de crecimiento en los primeros 12 años, posteriormente disminuye para mantenerse constante y con pocos cambios hasta el fin del periodo. El punto más alto se presentó en los años 1999 y 2000, con 5.8 casos por cada 100 000 habitantes.

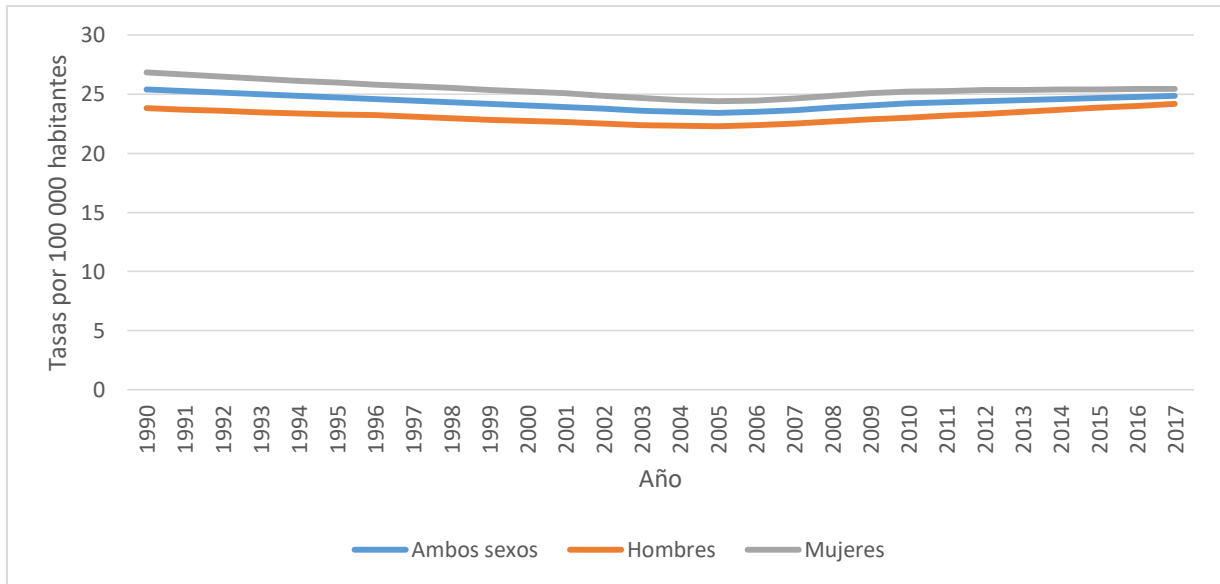
Gráfico n.º 29. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario de 50 a 69 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En el grupo de 50 a 69 años, la tasa es más alta para las mujeres con tasas que se mantienen cerca de los 25 casos por 100 000 habitantes, la cual alcanzó un punto máximo en 1999 con 25.09 casos por 100 000 habitantes. Los hombres presentaron la mayor tasa del periodo en el 2017, con 14.57 casos por 100 000 habitantes. El resto de los años se mantuvieron constantes entre 13.47 y 14.57 casos por 100 000 habitantes.

Gráfico n.º 30. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos, según sexo y grupo etario en mayores de 70 años, Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)



Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

En los mayores de 70 años, en ambos sexos, se observan patrones similares con tasas de prevalencia altas en la década de 1990, con una tendencia a la baja hasta el año 2008, cuando ambas presentan aumentos, en el caso de los hombres mostró la tasa más alta en 2017, con 24.2 casos por 100 000 habitantes. Por otra parte, las mujeres tuvieron este pico a inicios del periodo, con 26.85 casos por 100 000 habitantes en 1990.

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

De acuerdo con los resultados de la presente investigación, en cuanto a los años perdidos por muerte prematura se observa que la mayor cantidad de años perdidos corresponde al inicio de la década con un descenso marcado y la mayor cantidad de años perdidos se presentó en el sexo masculino. Por grupo etario la mayor parte de los años perdidos corresponde al grupo de 70 o más años, el segundo lugar corresponde al grupo de 15 a 49 y con menos años el grupo de 15 a 49 años. No se cuenta con estudios que permitan comparar esta característica con la de otros países o con otros años en Costa Rica.

El grupo de 15 a 49 años presentó más años perdidos por muerte prematura en el sexo femenino. De 50 a 69 años la mayor cantidad corresponde al sexo masculino y en el grupo de 70 años o más, tuvo un predominio en el sexo femenino.

Para los años vividos con discapacidad por sexo, se observa que son mayores en el sexo femenino. Por grupo etario el grupo con mayor número de AVD fue el correspondiente a mayores de 70 años, el grupo de 50 a 69 años se mantuvo muy cerca, con una tasa que ronda los 2.5 años por 100 000 habitantes y el grupo de 15 a 49 años no superó nunca la tasa de 1 año por 100 000 habitantes. Si se dividen los grupos etarios por sexo la mayor cantidad de AVD corresponde al femenino en los 3 grupos en estudio.

Por último, los años de vida saludables perdidos por sexo fueron mayores en hombres

durante los años en estudio. Por grupo etario, la mayor cantidad de años perdidos se presentó en el grupo de mayores de 70 años, mientras la menor cantidad corresponde al de 15 a 49 años.

De acuerdo con datos de la OCDE⁵⁹ el total de años de vida potencialmente perdidos en Costa Rica, para el año 2014, fue de 4031.6 años por cada 100 000 habitantes, de estos 1010 años por cada 100 000 habitantes corresponden a causas externas de mortalidad para la población general, en los que se engloban las reacciones adversas a medicamentos, sin embargo, no se cuenta con el dato específico para esta causa. En los Estados Unidos, el total de años perdidos para causas externas fue de 1372 años por cada 100 000 habitantes y en Chile fue de 758.8 años por cada 100 000 habitantes.

En Costa Rica no se cuenta con datos previos de AVD, APMP y AVISA por reacciones adversas a medicamentos. Esto debido a que los datos que recolecta el Ministerio de Salud dependen solamente de los formularios de notificación que envían los profesionales sanitarios y pacientes, los cuales algunas veces no cuentan con toda la información requerida para procesarlos.

Es importante recordar también que fue hasta el año 2005 que la dirección de vigilancia de Salud creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia, el cual antes de este año pertenecía a la Caja Costarricense de Seguro Social y la mayor cantidad de reportes correspondía a los centros del sistema de Seguridad Social. Con respecto a la mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, ha ido en disminución desde el año 1995. Desde entonces presentó variaciones mínimas en el número de muertes y

la mayor cantidad de muertes correspondió al sexo femenino durante los años en estudio.

Al separar las muertes por grupos etarios se observa que la mayor cantidad durante los 28 años se presentó en personas mayores de 70 años y el menor número corresponde al grupo de 15 a 49 años. No se cuenta con estudios previos en Costa Rica que permitan comparar este comportamiento.

En los Estados Unidos, país más desarrollado que Costa Rica y con más estudios epidemiológicos sobre el tema, las reacciones adversas a medicamentos ocuparon en 1998⁵⁴, el sexto lugar entre las principales causas de mortalidad. En Costa Rica no se cuenta con datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos sobre este aspecto, ya que se registra como causa de muerte la consecuencia producida por los fármacos.

La mortalidad en el grupo etario de 15 a 49 años fue mayor en las mujeres durante la mayor parte de los años en estudio. En el grupo de 50 a 69 la mayoría de las muertes corresponden al sexo masculino y en el grupo de mayores de 70 años el mayor número de muertes pertenece a las mujeres.

La FDA⁵⁵ estimó en Estados Unidos para el año 2000, más de dos millones de reacciones adversas a medicamentos anuales, más de cien mil muertes anuales, por lo que ocupa el cuarto lugar en las causas de muertes y supera a causas como neumonía, muertes por accidente de tránsito, diabetes y enfermedades pulmonares. No cuentan con datos sobre la aparición de reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en pacientes ambulatorios.

Con respecto a la incidencia general, se observa que es mayor en mujeres que en hombres, con un aumento a partir del 2004 en ambos sexos. Cuando se separa la incidencia por grupos etarios se observa un predominio marcado del grupo de mayores de 70 años con tasas mayores a 300 por cada 100 000 habitantes. El grupo de 50 a 69 años ocupa el segundo lugar y la menor incidencia es del grupo de 15 a 49 años con menos de 100 casos por cada 100 000 habitantes. Al separar por sexo cada uno de los grupos etarios, se observa que en los 3 grupos estudiados la mayor incidencia se presenta en el sexo femenino.

El hecho de que la incidencia sea mayor en el grupo de 70 años o más se puede relacionar a que el 30 % de las prescripciones de medicamentos se hacen a personas mayores de 65 años⁵⁶ y que de estos pacientes hasta el 65 % de los adultos mayores toma más de 3 fármacos.

En el Reino Unido, durante el año 2006, la edad promedio de hospitalización de pacientes con reacciones adversas a medicamentos fue de 76 años y superó la media de la población general que fue de 66 años. Entre los factores que pueden influir en la mayor aparición de reacciones adversas en adultos mayores se encuentran los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad, la polifarmacia y el uso de medicamentos que poseen más riesgo que beneficios⁵⁷.

Según datos de la FDA, 64 % de todas las consultas en los Estados Unidos resultaron en al menos una prescripción de un medicamento y la tasa de aparición de reacciones adversas a fármacos aumenta exponencialmente después de 4 medicamentos.

Al estudiar la prevalencia de las reacciones adversas en Costa Rica se puede

interpretar que la mayor cantidad se presenta en mujeres y en el grupo etario de mayores de 70 años. El grupo de 15 a 49 años presentó tasas de prevalencia correspondientes a la mitad del grupo de mayores de 70 años. El grupo de 15 a 49 años mantuvo sus tasas constantes durante todo el periodo, mientras que los grupos etarios de 50 a 69 años y mayores de 70 años presentaron una tendencia al alza desde el año 2005.

La prevalencia por sexo muestra que es mayor en mujeres con tasas que rondan 10 por cada 100 000 habitantes, los hombres se mantienen cerca de 8 casos por 100 000 habitantes. Por grupo etario, el grupo de 15 a 49 años presenta la menor prevalencia, siguen los de 50 a 69 años y la mayor prevalencia corresponde a la población de mayores de 70 años.

En el grupo de 15 a 49 años y de 50 a 69 la prevalencia es mayor en mujeres con una amplia diferencia de tasas entre sexos. En el grupo de mayores de 70 años hay un predominio en la prevalencia de las mujeres, pero la diferencia con el sexo masculino es muy poca.

Un análisis realizado en España en 2007⁵⁸, en pacientes hospitalizados, concluyó que en este país Ibérico las reacciones adversas a medicamentos son más frecuentes en mujeres con un 60 %, lo cual es comparable a Costa Rica, donde más frecuentes en mujeres en los grupos etarios estudiados.

En 2002 en Australia, la tasa de hospitalización por reacciones adversas a medicamentos fue de 0.12 por cada 100000 habitantes. Para Costa Rica, la incidencia en la población general para el mismo año fue de 81.73. El país no se cuenta con los

datos de pacientes hospitalizados por esta causa durante el año mencionado.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. La mayor cantidad de años de vida perdidos por muerte prematura se presentó en el sexo masculino y en el grupo etario de 70 años o más. En los grupos de 15 a 49 años y mayores de 70 por sexo la mayor cantidad fue en mujeres, mientras en el grupo de 50 a 69 el sexo con mayor número de años perdidos fue el masculino.

2. La mayor cantidad de años de vida saludables perdidos se presentó en el sexo masculino y en el grupo etario de 70 años o más. En los grupos de 15 a 49 años y mayores de 70 por sexo la mayor cantidad fue en mujeres, mientras en el grupo de 50 a 69 el sexo con mayor número de años perdidos fue el masculino.

3. La mayor cantidad de años de vida con discapacidad se presentó en el sexo femenino y en el grupo etario de 70 años o más. En los 3 grupos etarios estudiados por sexo la mayor cantidad fue en mujeres.

4. La mortalidad en Costa Rica por reacciones adversas a medicamentos fue mayor en mujeres, con mayor número de muertes en los grupos de 15 a 49 años y en mayores de 70 años.

5. La mayor mortalidad debido a reacciones adversas a medicamentos se presentó en el grupo etario de mayores de 70 años, seguido por el grupo de 50 a 69 años y, en último lugar, de 15 a 49 años.

6. La prevalencia de reacciones adversas a medicamentos fue mayor en mujeres, esta situación se repitió en los 3 grupos etarios estudiados. Por grupo etario la mayor prevalencia se observó en el grupo de 70 años o más.

7. El sexo con mayor incidencia de reacciones adversas fue el femenino y el grupo etario que presentó tasa de incidencia más alta fue el de 70 años o más.

6.2. RECOMENDACIONES

1. Concientizar a la población, mediante charlas y campañas en los primeros niveles de atención, sobre los efectos negativos de la automedicación y el uso de fármacos no prescritos por personal especializado.
2. Capacitar a las personas para que realicen los reportes de reacciones adversas a medicamentos, según corresponda, ya sea en línea o mediante la boleta amarilla, de manera que los datos sean los más completos y precisos posibles.
3. Estimular la realización de estudios epidemiológicos que profundicen en la realidad de las reacciones adversas a medicamentos y su impacto en la salud pública del país.
4. Reforzar la recolección de datos epidemiológicos sobre reacciones adversas a medicamentos para actualizar los registros nacionales que se tienen.
5. Educar desde los primeros niveles de atención a los pacientes para que aprendan a reconocer, de manera temprana, una reacción adversa a medicamentos y que busquen atención médica antes de requerir hospitalización.
6. Realizar investigaciones separadas sobre reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados y ambulatorios, ya que en Costa Rica no se cuenta con un registro de este tipo.
7. Estudiar el impacto de los años de vida perdidos por reacciones adversas a medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action: Glossary [Internet]. [citado el 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/2.html>
2. Historia de la Farmacovigilancia [Internet]. Gador. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.gador.com.ar/farmacovigilancia-categorias/historia-de-la-farmacovigilancia/>
3. The Elixir Tragedy, 1937 [Internet]. The Scientist Magazine®. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/foundations/the-elixir-tragedy-1937-39231>
4. Rodríguez L. Farmacovigilancia: Historia de la Farmacovigilancia [Internet]. Farmacovigilancia. 2011. Disponible en: <http://wwwfarmacovigilancialuisarodriguez.blogspot.com/2011/08/historia-de-la-farmacovigilancia.html>
5. UMC | Our Story [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/about-us/our-story/>
6. un071h.pdf [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un071h.pdf>
7. Caja Costarricense de Seguro Social | *Blog* [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?pais-de-centroamerica-disponen-de-plataforma-para-reportar-reacciones-adversas-de-medi>
8. comp_25_01_2005.pdf [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/farmacovigi/marco_regulatorios/comp_25_01_2005.pdf
9. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_complet

o.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43444&nValor3=86941&strTipM=TC

10. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en:
http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=65500&nValor3=76559&strTipM=TC
11. Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano [Internet]. [citado el 31 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.notificacentroamerica.net/Pages/mapa.aspx#no-back-button>
12. Más de 4.000 personas se intoxicaron con medicamentos en el 2014 - La Nación [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.nacion.com/ciencia/salud/mas-de-4-000-personas-se-intoxicaron-con-medicamentos-en-el-2014/DSNAOFFP45DCHB7PPOX3DTJJW4/story/>
13. El acetaminofén es el medicamento con el que más se intoxican los ticos - La Nación [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.nacion.com/ciencia/salud/el-acetaminofen-es-el-medicamento-con-el-que-mas-se-intoxican-los-ticos/FJK4JCT3KJB6PODZSNXRRFNVDQ/story/>
14. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic epidemiology. 2. ed. Geneva: World Health Organization; 2006. 212 p.
15. Principles of Epidemiology | Lesson 1 - Section 1 [Internet]. [citado el 14 de febrero de 2019]. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/opphss/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section1.html>
16. Research C for DE and. Drug Interactions y Labeling - Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions [Internet]. [citado el 13 de

- febrero de 2019]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm>
17. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* mayo de 2015; 38(5):437–53.
 18. Hernández Ávila M. *Epidemiología: Diseño análisis de estudios*. México: Médica Panamericana; 2009.
 19. Ward H, editor. *Oxford handbook of epidemiology for clinicians*. Oxford: Oxford University Press; 2012. 388 p. (Oxford medical handbooks).
 20. WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) [Internet]. WHO. [citado el 7 de marzo de 2019]. Disponible en:
<http://www.who.int/classifications/icd/en/>
 21. <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Actualizaciones de la CIE-10 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013 [citado el 5 de julio de 2019]. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9178:2013-actualizaciones-cie-10&Itemid=40350&lang=es
 22. ICD-10 Codes: Lookup y Conversion [Internet]. [citado el 7 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://icdcodelookup.com/icd-10/codes>
 23. 2019 ICD-10-CM Codes T36-T50: Poisoning by, adverse effect of and underdosing of drugs, medicaments and biological substances [Internet]. [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/S00-T88/T36-T50>
 24. About GBD [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2014 [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/gbd/about>

25. WHO | About the Global Burden of Disease (GBD) project [Internet]. [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en:
https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/about/en/
26. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *The Lancet*. el 15 de diciembre de 2012; 380(9859):2063–6.
27. Frequently Asked Questions [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2014 [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en:
<http://www.healthdata.org/gbd/faq>
28. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>
29. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med*. el 10 de enero de 2016; 16(5):481–5.
30. Armijo JA, Mediavilla Á, Florez Beledo J. *Farmacología humana* (6.^a ed.). [Internet]. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain - T; 2013 [citado el 13 de febrero de 2019]. Disponible en:
<http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3429463>
31. Walker R, Whittlesea C, editores. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012. 983 p.
32. Shakir SAW. Causality and Correlation in Pharmacovigilance. En: Talbot J, Waller P, editores. *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley y Sons, Ltd; 2005 [citado el 18 de marzo de 2019]. p. 329–43. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/0470014199.ch7>
33. Tables and references. *BMJ* [Internet]. el 15 de marzo de 2019 [citado el 15 de marzo de 2019]; Disponible en:
<https://www.bmj.com/content/suppl/2003/11/20/327.7425.1222.DC1>

34. Severity of Adverse Drug Reactions - Drugs [Internet]. MSD Manual Consumer Version. [citado el 15 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.msmanuals.com/home/drugs/adverse-drug-reactions/severity-of-adverse-drug-reactions>
35. Commissioner O of the. Reporting Serious Problems to FDA - What is a Serious Adverse Event? [Internet]. [citado el 14 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>
36. 2015B2.SampleChapter.pdf [Internet]. [citado el 13 de febrero de 2019].
Disponible en:
<https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf>
37. FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf [Internet]. [citado el 13 de febrero de 2019]. Disponible en:
http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf
38. Technology I of M (US) C on HC, Goodman C. Boston Collaborative Drug Surveillance Program [Internet]. National Academies Press (US); 1988 [citado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218319/>
39. Walker R, Whittlesea C, editores. Clinical pharmacy and therapeutics. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012. 983 p.
40. Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. J Pharmacol Pharmacother. el 1 de enero de 2016; 7(1):31.
41. file.pdf [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informes-y-estadisticas/3436-informe-i-cuatrimestre-2017/file>
42. DVS_quienes_que_como_cuando.pdf [Internet]. [citado el 14 de febrero de

- 2019]. Disponible en:
https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/farmacovigi/DVS_quienes_que_como_cuando.pdf
43. s21836es.pdf [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21836es/s21836es.pdf>
44. file.pdf [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informes-y-estadisticas/3218-informe-segundo-semester-de-2016-sospechas-de-reaccion-adversa-a-medicamento/file>
45. Wayback Machine [Internet]. 2006. Disponible en:
<https://web.archive.org/web/20060620055820/http://www.umc-products.com/graphics/3149.pdf>
46. Córdoba García R. Reacciones adversas a los fármacos antihipertensivos. *Aten Primaria*. el 15 de abril de 1996; 17(6):420–4.
47. Singh S, Dhasmana D, Bisht M, Singh PK. Pattern of Adverse Drug Reactions to Anticancer Drugs: A Quantitative and Qualitative Analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2017; 38(2):140–5.
48. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman y Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 2021 p.
49. recciones_adversas_medios_de_contraste.pdf [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2019]. Disponible en:
http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/recciones_adversas_medios_de_contraste.pdf
50. metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en:
<http://observatorio.epacartagena.gov.co/wp->

content/uploads/2017/08/metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf

51. Módulo 2: Diseño de Investigaciones | ORI - The Office of Research Integrity [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://ori.hhs.gov/content/m%C3%B3dulo-2-dise%C3%B1o-de-investigaciones>
52. estudios descriptivos.pdf [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://webpersonal.uma.es/~jmpaez/websci/bloqueiii/docbiii/estudios%20descriptivos.pdf>
53. Real Academia Española, editor. Diccionario de la lengua española. Vigésimotercera edición, Edición del Tricentenario. Madrid: Real Academia Española; 2014. 2312 p.
54. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. JAMA. el 15 de abril de 1998; 279(15):1200.
55. Research C for DE and. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. FDA [Internet]. el 21 de marzo de 2019 [citado el 28 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions>
56. Salech F, Daniel Palma QF, Pablo Garrido QF. Epidemiología del Uso de Medicamentos en el Adulto Mayor. Rev Médica Clínica Las Condes. el 1 de septiembre de 2016; 27(5):660–70.
57. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. Ther Adv Drug Saf. febrero de 2016; 7(1):11–22.
58. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados.

An Med Interna [Internet]. diciembre de 2007 [citado el 22 de mayo de 2019];24(12). Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

59. Health Status [Internet]. [citado el 28 de mayo de 2019]. Disponible en:

https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

Antinflamatorios no esteroideos (AINES).

Años de Vida asociados con discapacidad (AVAD, AVISA).

Años de vida con discapacidad (AVD).

Años de vida potencialmente perdidos (AVP. APMP).

Caja costarricense de seguro social (CCSS).

Center for Disease Control and Prevention (CDC).

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Food and Drugs Administration (FDA).

Estudio Global de la Carga de la Enfermedad (GBD).

Instituto De Métricas y Evaluación en Salud (IHME).

Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC).

Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE).

Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO).

Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

ANEXOS

Tabla n.º 9. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

Año	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	3.91	3.52	4.21
1991	4.1	3.7	4.4
1992	4.22	3.79	4.55
1993	4.28	3.77	4.68
1994	4.49	3.84	5
1995	4.47	3.82	4.99
1996	4.1	3.56	4.52
1997	3.65	3.19	4.01
1998	3.35	2.92	3.67
1999	3.09	2.81	3.29
2000	2.88	2.57	3.11
2001	2.88	2.58	3.09
2002	2.78	2.45	3.02
2003	2.68	2.32	2.94
2004	2.66	2.31	2.91
2005	2.46	2.09	2.73
2006	2.4	2.03	2.68
2007	2.17	1.96	2.31
2008	2.15	1.91	2.33
2009	2.18	1.88	2.4
2010	2.27	1.87	2.59
2011	2.22	1.86	2.49

2012	2.14	1.81	2.4
2013	2.09	1.76	2.35
2014	2.07	1.75	2.3
2015	2.1	1.76	2.35
2016	2.18	1.81	2.44
2017	2.21	1.83	2.47

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 10. Mortalidad por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

Año	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	1.17	5.61	34.08
1991	1.23	5.84	36.1
1992	1.28	5.99	37.45
1993	1.29	6.14	38.27
1994	1.34	6.6	40.17
1995	1.35	6.66	39.95
1996	1.28	6.13	36.16
1997	1.18	5.58	31.3
1998	1.09	5.14	28.68
1999	1.02	4.67	26.73
2000	0.95	4.3	25.08
2001	0.95	4.3	25.08
2002	0.91	4.15	24.28
2003	0.87	4	23.75
2004	0.85	3.85	24.14
2005	0.79	3.57	22.46
2006	0.78	3.52	21.94
2007	0.71	3.14	19.98
2008	0.69	3.13	20.17
2009	0.7	3.14	20.72
2010	0.74	3.21	21.82
2011	0.73	3.13	21.43

2012	0.7	3	21.08
2013	0.71	2.92	20.64
2014	0.7	2.87	20.6
2015	0.72	2.98	21.1
2016	0.73	3.19	21.72
2017	0.73	3.27	22.07

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 11. Prevalencia por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	9.02	7.89	10.1
1991	9.02	7.9	10.09
1992	9.02	7.91	10.08
1993	9.01	7.91	10.07
1994	9.01	7.91	10.06
1995	9.01	7.91	10.06
1996	9.01	7.91	10.06
1997	9.01	7.9	10.07
1998	9.01	7.89	10.08
1999	9.01	7.88	10.08
2000	9	7.86	10.08
2001	8.96	7.83	10.02
2002	8.87	7.77	9.9
2003	8.77	7.7	9.76
2004	8.68	7.65	9.65
2005	8.64	7.62	9.59
2006	8.66	7.62	9.62
2007	8.71	7.63	9.69
2008	8.77	7.65	9.78
2009	8.82	7.68	9.87
2010	8.87	7.7	9.93
2011	8.89	7.72	9.96

2012	8.92	7.74	9.99
2013	8.96	7.77	10.02
2014	8.99	7.8	10.04
2015	9.02	7.84	10.06
2016	9.05	7.88	10.08
2017	9.07	7.92	10.09

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 12. Prevalencia por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	5.82	19.82	25.42
1991	5.89	19.83	25.28
1992	5.95	19.84	25.13
1993	6.01	19.85	24.99
1994	6.06	19.85	24.86
1995	6.12	19.87	24.74
1996	6.16	19.84	24.62
1997	6.2	19.83	24.48
1998	6.24	19.82	24.33
1999	6.28	19.8	24.19
2000	6.3	19.75	24.08
2001	6.3	19.62	23.94
2002	6.26	19.36	23.79
2003	6.19	19.06	23.63
2004	6.13	18.8	23.51
2005	6.1	18.69	23.45
2006	6.11	18.74	23.51
2007	6.13	18.85	23.67
2008	6.14	19	23.88
2009	6.16	19.14	24.08
2010	6.16	19.24	24.23
2011	6.16	19.33	24.33

2012	6.17	19.43	24.43
2013	6.18	19.54	24.53
2014	6.19	19.66	24.62
2015	6.2	19.81	24.7
2016	6.22	19.94	24.8
2017	6.25	20.08	24.89

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 13. Incidencia por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	117.86	103.13	132.03
1991	117.83	103.24	131.85
1992	117.8	103.33	131.7
1993	117.78	103.38	131.57
1994	117.75	103.4	131.48
1995	117.72	103.39	131.42
1996	117.71	103.34	131.44
1997	117.74	103.24	131.55
1998	117.75	103.1	131.67
1999	117.72	102.94	131.73
2000	117.61	102.74	131.64
2001	117.02	102.29	130.88
2002	115.87	101.51	129.33
2003	114.55	100.64	127.52
2004	113.44	99.9	126.02
2005	112.94	99.51	125.37
2006	113.15	99.5	125.72
2007	113.74	99.68	126.65
2008	114.52	99.96	127.83
2009	115.29	100.28	128.96
2010	115.83	100.55	129.7
2011	116.22	100.81	130.14

2012	116.61	101.14	130.54
2013	117.02	101.52	130.91
2014	117.42	101.95	131.24
2015	117.82	102.41	131.51
2016	118.19	102.91	131.71
2017	118.53	103.42	131.84

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 14. Incidencia por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	76.02	259.03	332.16
1991	76.99	259.08	330.28
1992	77.79	259.21	328.4
1993	78.51	259.35	326.56
1994	79.21	259.4	324.8
1995	79.96	259.62	323.18
1996	80.46	259.24	321.6
1997	81.03	259.13	319.77
1998	81.54	258.98	317.86
1999	82.04	258.68	316.08
2000	82.35	258.06	314.52
2001	82.3	256.36	312.77
2002	81.73	252.94	310.68
2003	80.9	249	308.61
2004	80.12	245.62	307.03
2005	79.77	244.2	306.28
2006	79.84	244.82	307.01
2007	80.03	246.28	309.12
2008	80.25	248.2	311.87
2009	80.41	250.07	314.57
2010	80.49	251.42	316.57
2011	80.54	252.62	317.88

2012	80.62	253.86	319.21
2013	80.72	255.29	320.52
2014	80.86	256.96	321.7
2015	81.04	258.89	322.78
2016	81.3	260.62	324.11
2017	81.66	262.44	325.22

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 15. APMP por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	100.71	102.6	98.06
1991	104.62	106.98	101.42
1992	107.83	109.34	105.43
1993	108.66	108.67	107.64
1994	113.36	110.78	114.77
1995	113.39	110.3	115.3
1996	105.24	103.66	105.79
1997	96.35	95.86	95.93
1998	88.4	88.1	87.82
1999	81.63	84.74	77.79
2000	75.99	78.29	72.9
2001	76.46	78.3	73.88
2002	74.25	74.25	73.55
2003	71.08	70.99	70.4
2004	69.73	70.64	68.04
2005	65.01	64.69	64.52
2006	64.14	63.32	64.15
2007	59.04	61.98	55.54
2008	58.09	60.35	55.21
2009	58.43	59.05	57.06
2010	61.12	58.96	62.32
2011	59.84	58.52	60.25

2012	57.24	56.74	56.86
2013	55.95	55.9	55.1
2014	54.71	55.3	53.29
2015	55.22	55.26	54.31
2016	56.3	55.63	56.04
2017	56.69	55.89	56.51

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 16. APMP por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	62.5	158.62	379.12
1991	65.44	164.91	400.68
1992	68.42	168.83	413.59
1993	68.65	172.45	420.1
1994	71.15	185.53	440.46
1995	71.34	187.35	437.6
1996	67.33	172.01	394.01
1997	62.23	157.06	339.96
1998	57.33	145.4	313.96
1999	53.64	132.17	293.54
2000	50.09	122.14	274.01
2001	49.82	122.06	273.43
2002	48.07	118.1	264.16
2003	45.81	114.06	256.24
2004	44.56	110.44	259.35
2005	41.51	102.69	239.73
2006	41.02	101.23	234.48
2007	37.07	90.39	212.99
2008	36.33	90.14	215.87
2009	36.52	90.62	221.05
2010	38.58	92.83	232.88
2011	38.34	90.2	225.15

2012	36.56	86.11	218.9
2013	36.86	83.91	211.87
2014	36.77	82.03	209.84
2015	37.72	84.87	214.88
2016	37.78	90.61	223.08
2017	38.04	92.82	226.37

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 17. AVD por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	1.2	1.05	1.35
1991	1.2	1.05	1.35
1992	1.2	1.05	1.34
1993	1.2	1.05	1.34
1994	1.2	1.06	1.34
1995	1.2	1.05	1.34
1996	1.2	1.05	1.34
1997	1.2	1.05	1.34
1998	1.2	1.05	1.34
1999	1.2	1.05	1.34
2000	1.2	1.05	1.34
2001	1.19	1.04	1.34
2002	1.18	1.04	1.32
2003	1.17	1.03	1.3
2004	1.16	1.02	1.29
2005	1.15	1.02	1.28
2006	1.15	1.02	1.28
2007	1.16	1.02	1.29
2008	1.17	1.02	1.3
2009	1.18	1.02	1.32
2010	1.18	1.03	1.32
2011	1.19	1.03	1.33

2012	1.19	1.03	1.33
2013	1.19	1.04	1.34
2014	1.2	1.04	1.34
2015	1.2	1.05	1.34
2016	1.21	1.05	1.34
2017	1.21	1.06	1.35

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 18. AVD por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	0.78	2.64	3.39
1991	0.79	2.64	3.37
1992	0.79	2.65	3.35
1993	0.8	2.65	3.33
1994	0.81	2.65	3.32
1995	0.82	2.65	3.3
1996	0.82	2.65	3.28
1997	0.83	2.65	3.27
1998	0.83	2.64	3.25
1999	0.84	2.64	3.23
2000	0.84	2.63	3.21
2001	0.84	2.62	3.19
2002	0.83	2.58	3.17
2003	0.82	2.54	3.15
2004	0.82	2.51	3.14
2005	0.81	2.49	3.13
2006	0.81	2.5	3.14
2007	0.82	2.51	3.16
2008	0.82	2.53	3.18
2009	0.82	2.55	3.21
2010	0.82	2.57	3.23
2011	0.82	2.58	3.25

2012	0.82	2.59	3.26
2013	0.82	2.6	3.27
2014	0.82	2.62	3.28
2015	0.83	2.64	3.3
2016	0.83	2.66	3.31
2017	0.83	2.68	3.32

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 19. AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según sexo, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes)

	Ambos Sexos	Hombres	Mujeres
1990	101.91	103.65	99.4
1991	105.82	108.03	102.76
1992	109.03	110.39	106.77
1993	109.86	109.72	108.99
1994	114.56	111.83	116.11
1995	114.59	111.36	116.64
1996	106.44	104.71	107.14
1997	97.56	96.92	97.28
1998	89.6	89.15	89.16
1999	82.83	85.79	79.13
2000	77.19	79.34	74.25
2001	77.65	79.34	75.22
2002	75.43	75.28	74.87
2003	72.24	72.02	71.71
2004	70.89	71.66	69.32
2005	66.16	65.71	65.8
2006	65.3	64.33	65.44
2007	60.2	63	56.84
2008	59.26	61.37	56.51
2009	59.61	60.07	58.37
2010	62.31	59.98	63.64
2011	61.02	59.55	61.58

2012	58.43	57.77	58.2
2013	57.15	56.93	56.43
2014	55.91	56.34	54.63
2015	56.42	56.3	55.66
2016	57.51	56.68	57.39
2017	57.9	56.94	57.86

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

Tabla n.º 20. AVISA por reacciones adversas a medicamentos, según grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017 (Tasa por cada 100 000 habitantes)

	15-49 años	50-69 años	Mayores de 70 años
1990	63.27	161.26	382.51
1991	66.23	167.55	404.05
1992	69.21	171.48	416.94
1993	69.45	175.09	423.44
1994	71.96	188.18	443.78
1995	72.16	190	440.9
1996	68.15	174.66	397.3
1997	63.06	159.7	343.22
1998	58.16	148.04	317.21
1999	54.48	134.81	296.77
2000	50.93	124.77	277.22
2001	50.65	124.68	276.63
2002	48.9	120.68	267.33
2003	46.64	116.6	259.39
2004	45.38	112.95	262.48
2005	42.32	105.18	242.86
2006	41.83	103.73	237.62
2007	37.89	92.9	216.14
2008	37.15	92.67	219.06
2009	37.35	93.18	224.26
2010	39.4	95.4	236.12
2011	39.16	92.78	228.4

2012	37.38	88.7	222.16
2013	37.68	86.52	215.14
2014	37.59	84.65	213.12
2015	38.55	87.51	218.18
2016	38.61	93.27	226.39
2017	38.87	95.5	229.69

Fuente: elaboración propia con datos de²⁸.

DECLARACIÓN JURADA

DECLARACION JURADA

Yo Edgar Gerardo Fallas Torres, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 1-1469-0599 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de este acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS EFECTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN COSTA RICA 1990-2017, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derechos Conexos número 0683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los diez días del mes de junio del año dos mil 2019



Edgar Gerardo Fallas Torres

114690599

CARTAS DE APROBACIÓN

San José, 11 de junio de 2019


Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante Edgar Gerardo Fallas Torres, cédula de identidad número 1-1469-0599, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS EFECTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN COSTA RICA 1990-2017**", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINALIDAD DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	25%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	15%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100%	90%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.
Atentamente,


Dr. Alex R. Vargas Badilla.
Ced. 1-1444-0324.
Cod. 15111.

*Dr. Alex R. Vargas B.
Médico Cirujano
Cod. 15111*

San José, 10 de julio del 2019

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante Edgar Gerardo Fallas Torres; cédula de identidad número: 114690599, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: "Características epidemiológicas de los efectos adversos a los medicamentos en Costa Rica 1990-2017 ". La cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,


Dra. Karen Paola Fonseca Artavia
Ced. 1-1519-0980
Cod. 14926

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

Cartago, 11 de julio de 2019

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, cédula de identidad número 1 1345 0416, vecinos de Quebradilla de Cartago, en calidad de filólogos revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que se titula: *Características Epidemiológicas de los Efectos Adversos a Medicamentos en Costa Rica 1990-2017*, sustentado por Édgar Gerardo Fallas Torres.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. La originalidad y la validez del contenido son responsabilidad exclusiva del autor y de sus asesores.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad Hispanoamericana.


Elena Redondo Camacho
Céd. 3 0447 0799
Bachiller en Filología Española
Carné Acfil 0247


Daniel González Monge
Céd. 1 1345 0416
Bachiller en Filología Española
Carné Acfil 0245

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 23 de julio de 2019.


Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) **FALLAS TORRES EDGAR GERARDO** con número de identificación **114690599** autor (a) del trabajo de graduación titulado "**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN COSTA RICA 1990-2017**", presentado y aprobado en el año **2019** como requisito para optar por el título de Licenciatura en **MEDICINA Y CIRUGÍA**; **SI** autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,


114690599
Firma y Documento de Identidad