

# **Estimadores de Frecuencia en la Detección de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio – Revisión Sistemática.**

**María Teresa Vallejo Ortega**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas  
Bogotá, Colombia  
2013



# **Estimadores de Frecuencia en la Detección de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio – Revisión Sistemática**

**María Teresa Vallejo Ortega**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Epidemiología Clínica**

Director:

MSc, Doctor Hernando Guillermo Gaitán Duarte

Codirector:

MSc, Doctor Oscar Alexander Guevara Cruz

Líneas de Investigación:

Mejoramiento continuo de la calidad / Seguridad del Paciente

Estudios Secundarios Y Guías de Práctica Clínica

Grupo de Investigación:

Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2013



*Con todo mi amor:*

*A mi madre, la valiente; por enseñarme a escribir y a luchar.*

*A mi padre, el sabio; por enseñarme a leer en contexto.*

*A mi hermana, la audaz: por ser mi copiloto en el avión de los sueños, nutriéndolo con su inquebrantable esperanza.*

*A Francisquito, nuestro ángel de la guarda; por ser el primero en darme una oportunidad.*

*“Leer, por lo tanto, es una actividad posterior a la de escribir: más resignada, más civil, más intelectual.”*

*Jorge Luis Borges (1899 – 1906).  
Prólogo a la Primera Edición de “Historia  
Universal de la Infamia”. 1935.*

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer al equipo de trabajo del proyecto “Instrumentos y Metodologías Utilizadas para la Detección y Calificación de los Eventos Adversos en Atención Ambulatoria. Revisión Sistemática de la Literatura”, por la Academia Nacional de Medicina (Argentina) a los doctores Marcelo García Dieguez, Mario de Luca y Ma. Eugenia Esandí, y a la Dra. Carla Perrotta quienes participaron en la elaboración de la búsqueda, la selección de títulos y la escogencia de los estudios elegibles a incluir en esta revisión.

Por la Organización Panamericana de la Salud, a los doctores Dolors Monserrat Capella y Ludovic Reveiz, por permitir el desarrollo de este trabajo dentro del contrato de extensión entre la Organización Panamericana de Salud y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia,

Por la Colaboración Cochrane: a la Dra. Marcela Torres, por su gestión en el aporte de estudios primarios y sus recomendaciones bibliográficas en para el análisis descriptivo de estudios en Seguridad del Paciente, al Dr. Dimitrios Mavridis, por su asesoría bibliográfica para la realización de meta-análisis de proporciones y al Dr. Ludovic Trinquart por su apoyo para la aplicación del método de meta-análisis de proporciones mediante la transformación de doble arco seno.

También quiero hacer extensos mis agradecimientos al Instituto de Investigaciones Clínicas, en especial a la Dra. Andrea Rodríguez, por su revisión de las referencias en idioma alemán, al Dr. Juan Pablo Alzate, por su colaboración en la obtención de artículos a través de búsqueda manual y a la señora Janet Rueda por su gran apoyo en los procesos de gestión académico- administrativa que garantizaron la continuación de este proceso de obtención del grado de Magister.

Adicionalmente, quiero agradecer al Dr. Andrés González, por su instrucción en el manejo del software estadístico para realizar las adaptaciones de los comandos de programación, los cuales fueron esenciales para realizar las evaluaciones por Meta-análisis de proporciones.

Partiendo de la premisa que la gratitud, al ser justa, debe trascender los contextos, quiero expresar mi más grande agradecimiento a mis Directores de Tesis, los doctores Hernando Gaitán y Oscar Guevara, no sólo por su participación y aporte en la elaboración y revisión de este trabajo, sino además por todos sus aportes en mi proceso de formación académica, laboral y personal en este tiempo de vinculación a la Maestría en Epidemiología Clínica y al Instituto de Investigaciones Clínicas. Muchas gracias por su infinita paciencia, su voto de confianza, sus sabios consejos y su acompañamiento en este arduo camino que hoy por fin parece haber llegado a su final.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia por su apoyo incondicional y polifacético: a mi madre María Teresa por su soporte constante e incondicional y porque gracias a su inspiración, constante compañía y amor no claudiqué en el camino; a mi padre Francisco y a mi hermana Carolina Franchesca, quienes me demostraron que hay amores y apoyos que trascienden la distancia y se pueden manifestar en unas correcciones de fórmulas o una nocturna explicación de los métodos de transformación.





## Resumen

### **Introducción:**

Se define como Evento Adverso (EA) al daño causado al paciente de manera no intencional y es un concepto asociado con la seguridad del paciente y por consiguiente, con la calidad de la atención. Es importante definir la frecuencia de los EA en los diferentes ámbitos donde se prestan los servicios de salud, para definir el impacto y acciones correctivas a implementar, y en especial, es importante definir la metodología epidemiológica más apropiada a usar en la detección de EA en cuidado ambulatorio.

**Objetivo:** Describir los métodos y herramientas epidemiológicos empleados en la estimación de las frecuencias relativas de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio.

**Diseño:** Revisión sistemática de la Literatura.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la Literatura en bases de datos electrónicas – MEDLINE, EMBASE, LILACS, CLIB-. Posteriormente a la revisión de títulos y resúmenes y verificación de cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, se consolidó la información por medio de dos componentes: un componente descriptivo, el cual evaluó aspectos relacionados con la definición de evento adverso y aspectos epidemiológicos, relacionados con el diseño, direccionalidad y elementos empleados para la determinación de las frecuencias relativas empleadas en la detección de EA en cuidado ambulatorio; y un componente cuantitativo en donde se evaluó la plausibilidad de generar un estimador de resumen mediante técnicas de meta – análisis de proporciones.

**Resultados:** Fueron incluidos 31 estudios. La mayoría de ellos fueron de tipo descriptivo. Se encontraron múltiples tipos y fuentes de definición de evento adverso, múltiples herramientas de detección. Para la estimación de las frecuencias relativas se emplearon como numeradores pacientes y eventos y como denominadores pacientes, pacientes-año, admisiones, visitas, órdenes médicas, registros médicos,

alertas, incidentes, entre otros. Debido a la alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 > 97\%$ ), no fue posible la generación de un estimador de resumen.

**Conclusiones:** Existen múltiples métodos y herramientas epidemiológicas empleadas en la detección de eventos adversos en cuidado ambulatorio. El estimador de frecuencia más empleado son las proporciones, las cuales varían de acuerdo al denominador empleado. Se requieren futuras investigaciones con conceptos, metodologías y herramientas que sean reproducibles para poder generar comparaciones entre poblaciones.

**Palabras clave:** Seguridad del Paciente, Riesgo, Incidencia, Prevalencia (DECS)

## Abstract

**Introduction:** The Adverse Event (AE) is the harm caused to a patient due to a health service: this is a concept associated with patient safety and consequently, with quality of attention. It is important to define the frequency of AE's in all the health contexts in order to establish the impact of AE in context specific setting and determinate the actions to ameliorate the services, and specially, it is important to define the best epidemiologic methods and tools to use in the detection of AE's in the ambulatory setting

**Objective:** To describe the methods and tools used in the generation of relative frequencies of Adverse Events in the ambulatory setting.

**Design:** Systematic Review.

**Materials and Methods:** The team did a systematic search in electronic databases – MEDLINE, EMBASE, LILACS, and CLIB-. After the review of titles and abstracts and the check of inclusion and exclusion criteria, the resume of the information was made in two components: 1) Descriptive analysis, which evaluated the definition of AE and the epidemiologic methods – design, directionality – and the sources used to estimate

the relative frequency measure. 2) Quantitative analysis, which evaluated the plausibility of generate a resume statistic using meta-analysis of proportions' techniques.

**Results:** The review included 31 studies, most of them were descriptive. There are multiple sources and types of AE used for their detection. In the relative frequency measures, the review found that the numerator was expressed in patients or events, and the sources of the denominator were multiples: patients, patients-years, admissions, visits, medical orders, medical registers, triggers, incidents, and others. The heterogeneity between the studies was high ( $I^2 > 97\%$ )

**Conclusions:** There are various epidemiologic methods and tools use in the detection of relative frequencies in the ambulatory setting. The frequency estimator more employed are the proportions, and they can vary according to the denominator' source used. It is necessary to make more research that uses reproducible methods and tools with the aim to compare populations.

**Keywords:** Patient Safety, Risk, Incidence, Prevalence (MeSH).



# Contenido

Pág.

<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....	<b>XVII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Marco conceptual y justificación.</b> .....	<b>3</b>
1.1 Descripción de la condición: eventos adversos en cuidado primario. ....	3
1.2 Descripción del método: estimadores de frecuencia .....	7
1.2.1 Estimadores de frecuencia: generalidades. ....	7
1.2.2 Estimadores de frecuencia en cuidado ambulatorio. ....	12
1.3 Por qué es importante hacer esta revisión: .....	14
<b>2. Metodología</b> .....	<b>19</b>
2.1 Objetivos.....	19
2.1.1 Objetivo General .....	19
2.1.2 Objetivos específicos .....	19
2.2 Pregunta de primera línea (Paciente – Intervención –Comparación – Desenlace) .....	19
2.3 Criterios para considerar estudios para esta revisión.....	20
2.3.1 Criterio de elegibilidad.....	20
2.3.2 Criterios de inclusión.....	20
2.3.3 Criterios de exclusión.....	21
2.4 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios .....	21
2.5 Recolección de datos .....	22
2.5.1 Selección de los estudios.....	22
2.5.2 Manejo y extracción de los datos.....	22
2.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	24
2.6 Análisis .....	27
2.6.1 Análisis descriptivo.....	27
2.6.2 Verificación criterios para desarrollo de meta – análisis de proporciones. ....	30
2.6.3 Heterogeneidad y meta-análisis de proporciones.....	30
2.6.4 Manejo de datos ausentes .....	32
2.6.5 Resumen de hallazgos.....	33
<b>3. Resultados</b> .....	<b>35</b>
3.1 Descripción de los estudios.....	35
3.1.1 Resultados de la búsqueda.....	35
3.1.2 Estudios incluidos .....	35

3.1.3 Estudios excluidos .....	36
3.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	36
3.3 Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio .....	37
3.3.1 Aspectos metodológicos de los estudios .....	37
3.3.2 Población y sitio de los estudios realizados .....	39
3.3.3 Métodos e instrumentos empleados en la detección de Eventos Adversos o daño asociado a Incidentes Adversos .....	40
3.3.4 Estimadores de frecuencia en la detección de Eventos Adversos .....	59
3.4 Estimadores de frecuencia en la detección de Eventos Adversos – Evaluación cuantitativa .....	59
3.4.1 Categorización de los estudios .....	59
3.4.2 Categorías según tipo de evento adverso .....	63
3.4.3 Otras categorías .....	66
3.4.4 Resumen de hallazgos: calidad de la evidencia, consistencia y aplicabilidad .....	67
<b>4. Discusión .....</b>	<b>69</b>
4.1 Resumen de los hallazgos .....	69
4.2 Exhaustividad, aplicabilidad y calidad de la evidencia .....	71
4.3 Fortalezas y limitaciones de la revisión .....	71
4.4 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones .....	73
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>75</b>
5.1 Implicaciones para la práctica .....	75
5.2 Implicaciones para la investigación .....	75
<b>6. Aspectos éticos .....</b>	<b>77</b>
6.1 Marco legal .....	77
6.2 Declaración de conflicto de interés .....	77
6.3 Fuente de financiación .....	77
<b>A. Anexo: Estrategia de Búsqueda en bases de datos .....</b>	<b>78</b>
Búsqueda en Medline vía Pubmed: .....	78
Búsqueda en EMBASE: .....	79
Búsqueda en LILACS: .....	79
Búsqueda en Cochrane Library: .....	80
<b>B. Anexo: Diagrama de flujo de estudios elegibles –incluidos en la revisión .....</b>	<b>81</b>
<b>C. Anexo: Estudios incluidos .....</b>	<b>82</b>
<b>D. Anexo: Estudios con cumplimiento de criterios de inclusión y presencia de al menos un criterio de exclusión .....</b>	<b>96</b>
<b>E. Anexo: Riesgo de sesgos estudios incluidos .....</b>	<b>99</b>
<b>F. Anexo: Resumen de recomendaciones para la evaluación de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio en el contexto colombiano .....</b>	<b>108</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>115</b>

## Lista de figuras

Pág.	
	<b>Figura 2-1</b> Revisión de ítems de escalas seleccionadas para evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos..... 26
	<b>Figura 2-2</b> Clasificación de los estudios según aspectos temáticos. .... 28
	<b>Figura 2-3</b> Clasificación de los estudios según aspectos metodológicos. .... 29
	<b>Figura 3-1</b> Clasificación de los estudios según aspectos temáticos ..... 61
	<b>Figura 3-2</b> Clasificación de los estudios según aspectos metodológicos. .... 62
	<b>Figura 3-3</b> Forest plot categoría Evento Adverso – Numerador Eventos. (Método directo, efectos aleatorios)..... 63
	<b>Figura 3-4</b> Forest plot categoría ADE's – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes. (Método logit, efectos aleatorios) ..... 64
	<b>Figura 3-5</b> Forest plot categoría ADE's – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes. (Método doble arco seno, efectos aleatorios) ..... 64
	<b>Figura 3-6</b> Forest plot categoría ADE's – Numerador Eventos – Denominador Admisiones, visitas, prescripciones. (Método directo, efectos aleatorios) ..... 65

## Lista de tablas

Pág.

<b>Tabla 3-1</b> Métodos, instrumentos, estimadores y frecuencias empleadas para la detección de Eventos Adversos (EA) en cuidado ambulatorio. ....	41
<b>Tabla 3-2</b> Métodos, instrumentos, estimadores y frecuencias empleadas para la detección de Eventos Adversos secundarios a Medicamentos (ADE's) en cuidado ambulatorio. ....	44
<b>Tabla 3-3</b> Métodos e Instrumentos para la detección de daño asociado a Incidentes Adversos (IA). ....	54
<b>Tabla 3-4</b> Estimadores y frecuencias empleadas en la detección de daño asociado a Incidentes Adversos (IA). ....	56
<b>Tabla 3-5</b> Valores de heterogeneidad de otras categorías (Modelo de efectos aleatorios). ....	66



## Lista de Símbolos y abreviaturas

### Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Definición
C	Casos antiguos	Ecuación 1-15 [21]
$\hat{CI}$	Incidencia Acumulada	Ecuación 1-6 [21]
ES	Tamaño del efecto	Ecuación 3-1 [74] Ecuación 3-4 [74] Ecuación 3-7 [75]
exp	e elevado a la x potencia	Ecuación 1-13 [21]
$I$	Incidencia – Casos Nuevos	Ecuación 1-6 [21]
$\hat{ID}$	Densidad de incidencia del periodo.	Ecuación 1-12 [21]
$k$	Número de casos	Ecuación 3-1 [74]
$N - n$	Población a riesgo	Ecuación 1-6 [21]
$p$	Probabilidad de ocurrencia de un evento	Ecuación 3-1 [74]
$\hat{PP}$	Prevalencia de periodo	Ecuación 1-15 [21]
$PT$	Personas tiempo. Denominador de Densidad de Incidencia	Ecuación 1-12 [21]
$q$	Proporción de ocurrencia de un evento según método de Kaplan Meier	Ecuación 1-9 [24]
$R$	Riesgo para cálculo de Incidencias mediante método actuarial	Ecuación 1-8 [21]
$\hat{R}$	Riesgo para el periodo	Ecuación 1 -13 [21]
S	Probabilidad de supervivencia acumulada	Ecuación 1-10 [24]
SE	Error Estándar	Ecuación 3-2 [74] Ecuación 3-5 [74] Ecuación 3-8 [75]
$W$	Perdidas durante el seguimiento	Ecuación 1-7 [21]
$w$	Peso de la varianza inversa	Ecuación 3-3 [74] Ecuación 3-6 [74]

### Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Definición
$\Delta$	Delta. Diferencia de tiempos	Ecuación 1- 14

Símbolo	Término	Definición
$\Pi$	Multiplicación de probabilidades – riesgos.	[21] Ecuación 1-8 [21]
$\Sigma$	Sumatoria	Ecuación 1-14 [21]

## Subíndices

Subíndice	Término
e	Número e
p	Proporción, probabilidad.
t0	Tiempo al inicio
t, tj	Tiempo al periodo
t	Transformación
0	Inicio

## Abreviaturas

### Abreviatura Término

ADE	Evento Relacionado a Medicamentos (Adverse Drug Event)
DeCS	Descriptor de Ciencias de la Salud.
EA	Evento Adverso
EM	Error Médico
EMTREE	Diccionario de términos relacionados con ciencias de la vida de la Base de Datos EMBASE, perteneciente a la Editorial Elsevier.
IA	Incidente Adverso
MeSH	Diccionario de términos relacionados con ciencias de la salud de la base Medline, perteneciente a la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos.
OMS	Organización Mundial de la Salud

# Introducción

El evento adverso es el daño causado al paciente de manera no intencional y está relacionado con la prestación de un servicio de salud o con motivo de éste [1]. Este fenómeno ha adquirido relevancia para la creación y evaluación de políticas sanitarias debido a la importancia otorgada a éste por organismos internacionales y regionales [2, 3] y por ser un componente fundamental del complejo concepto de Calidad de la Atención en Salud [4].

Para poder determinar el impacto de este fenómeno en la salud de las poblaciones, se han empleado múltiples metodologías epidemiológicas, con igual variedad de herramientas de detección, calificación y evaluación del Evento Adverso. No obstante, dentro de la evaluación cuantitativa de la ocurrencia del Evento Adverso en una población se pueden emplear tres tipos de estimadores de frecuencia: proporciones, razones y tasas.

La selección del estimador de frecuencia apropiado es un paso importante en la evaluación de Eventos Adversos: implica el diseño epidemiológico a utilizar, requiere de instrumentos y métodos de recolección y evaluación válidos y reproducibles tanto en contextos diferentes como en tiempos diferentes. La obtención de un estimador con estas características permitirá desde un punto de vista epidemiológico la estandarización de frecuencias y la generación de estimadores de resumen y desde la perspectiva de seguridad del paciente, estos estimadores de resumen pueden ser empleados como parámetros de comparación de calidad de salud entre las poblaciones y son el punto de partida para evaluar la efectividad de sistemas de gestión de riesgo en seguridad del paciente.

En el presente trabajo, se busca describir a través de una revisión sistemática los estimadores de frecuencia reportados en la investigación de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio, con el propósito de establecer las metodologías a implementar en la investigación de éste fenómeno, generando frecuencias relativas que puedan ser comparables y sean independientes de las peculiaridades de la prestación de

servicios en salud en el ámbito ambulatorio, brindando de esta manera información objetiva a los tomadores de decisiones del área de la salud.

# **1. Marco conceptual y justificación.**

## **1.1 Descripción de la condición: eventos adversos en cuidado primario.**

El Evento Adverso (EA), definido como el daño no intencional al paciente resultante de la provisión de la atención en salud o con motivo de ella [1], junto al concepto de Seguridad del Paciente, han sido objeto de interés por parte de los diferentes actores en los Sistemas de Salud tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo; dicho interés es consecuencia de las iniciativas de los organismos de control internacionales, quienes catalogan la Seguridad del Paciente como un problema de Salud Pública [2] y una cualidad esencial para garantizar el cumplimiento de las metas nacionales en salud, el futuro del desarrollo sostenible de los Sistemas en Salud y por consecuencia, la mejoría de la salud de las poblaciones [3]. En concordancia con la relevancia ya expuesta, el Comité de Calidad de la Salud en América considera que la Seguridad del Paciente es una de las dimensiones que debe comprender el concepto de Calidad de la Atención en Salud [4].

En lo concerniente al desarrollo de políticas sanitarias, actualmente se han propuesto estrategias y herramientas que buscan la Garantía de la Calidad de la Atención en cualquiera de los ámbitos en los que se preste ésta. Una de ellas está manifiesta en la 27<sup>a</sup> Conferencia Sanitaria Panamericana, la cual recomendó a los Estados miembros: 1) la priorización, el fomento y la financiación de programas en Seguridad del Paciente y la Calidad de la Atención, 2) la evaluación en los ámbitos nacionales del estado actual de los procesos en Seguridad del Paciente y la Calidad de la Atención y 3) la generación de estrategias que tengan el propósito de mejorar la Seguridad del Paciente y como consecuencia, la Calidad de la Atención de Servicios en Salud [3]. De manera específica, en el ámbito nacional, en el año 2002, surge por iniciativa gubernamental el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SOGCS), el cual ha

contemplado como estrategias de implementación la presencia de un Observatorio de Calidad de la Atención en Salud, y la presencia en su página web de información relacionada con los lineamientos y guías de buenas prácticas para el mejoramiento de la calidad del paciente, metodologías para la detección, evaluación y prevención de Eventos Adversos y bibliografía complementaria al respecto [5].

Considerando las tendencias nacionales e internacionales para la búsqueda continua del mejoramiento de la calidad de la prestación de servicios de salud a través de la optimización de la seguridad del paciente, se hace necesaria la creación de metodologías que sean útiles no sólo en la detección, evaluación y prevención de la ocurrencia de Eventos Adversos, sino que también es igual de importante la generación de instrumentos de medición de la frecuencia de éstos que permitan la comparación tanto en una misma población como entre dos poblaciones distintas.

En la medición de la frecuencia de eventos adversos, se encuentra una importante cantidad de estudios relacionados con la determinación de las frecuencias relativas de eventos adversos en contextos hospitalarios. Dichos estudios se han desarrollado desde los años 80, siendo un ejemplo el realizado por Brennan y colaboradores, cuya metodología contempló la estimación de incidencias en poblaciones seleccionadas mediante procesos de muestreo [6]. Estudios similares en aspectos metodológicos y en los resultados hallados, se han realizado en otras partes del mundo: en Australia por Wilson y colaboradores [7], en Canadá por Baker y colaboradores [8], en Inglaterra por Vincent y colaboradores [9], en Colombia, Gaitán y colaboradores [10] y en América Latina, el Ministerio de Sanidad y Consumo [11].

A diferencia de las metodologías para la detección y estimación de Eventos Adversos intrahospitalarios, las metodologías para la detección y determinación de la frecuencia de Eventos Adversos en el Ámbito Ambulatorio son variadas. Esta situación determina que haya gran variación en los informes sobre la frecuencia de los Eventos Adversos en el ámbito ambulatorio.

Una primera exploración de las posibles causas que expliquen la variedad de las frecuencias reportadas en los diversos estudios realizados en cuidado ambulatorio propone como divergencias:

- La definición de Evento Adverso y la determinación del tipo de daño en el paciente en el ámbito ambulatorio. Mientras que el Evento Adverso está

definido por el Comité de Calidad de la Salud en América como al daño que se debe más al manejo médico que a la condición de base del paciente [1, 4]. El incidente en la seguridad del paciente es definido por la Agencia Nacional para la Seguridad del Paciente del Reino Unido como cualquier acontecimiento no intencionado o no esperado que pudo haber conducido o no a la presencia de algún daño a uno o más pacientes [12,13]. El error médico puede ser un error de ejecución, en el cual hay un fallo en una acción planeada, o puede ser además un error de planeación, al ser el uso de un plan equivocado para cumplir un objetivo [4]. Finalmente, el evento centinela corresponde a la presencia o variación de un acontecimiento inesperado que involucra bien sea la muerte o daño permanente, o el riesgo de ocurrencia de éstas [4].

Teniendo en cuenta que cada una de estas definiciones busca principalmente la detección de daños o fallos en diferentes pasos del proceso entre la causa y el efecto, y que el principal impacto de dichos fallos o errores es el daño causado al paciente, puede ocurrir que la frecuencia reportada sea el cociente entre el número de pacientes o errores que desencadenaron daño y el número de incidentes detectados, lo que puede ocasionar frecuencias de eventos adversos elevadas y desconocimiento de las verdaderas frecuencias de eventos adversos en la población a riesgo, en especial si se considera que los incidentes pueden ser vistos como pruebas diagnósticas en la detección de daño al paciente, por lo que los estudios sólo estarían reportando los valores predictivos positivos.

- Los diversos escenarios en los cuales se presta la atención ambulatoria [14], considerando ésta como cualquier servicio de atención en salud brindado a pacientes que no se encuentran en una cama en un hospital [15]. La revisión hecha por Makeham y colaboradores, reporta que el personal de salud involucrado en la ocurrencia de incidentes en el ámbito ambulatorio comprende personal médico, enfermería, farmacéutas, paramédicos, personal académico y de entrenamiento, optómetras y personal médico especializado, como acupunturistas [16]. Junto al personal involucrado en la ocurrencia del evento, la población de estudio también cambiará: si el sitio de recolección de información involucra a una población con comorbilidades que favorezcan la ocurrencia de incidentes o errores sin necesidad que ocurra algún tipo de daño, la frecuencia de éstos cambiará,

Teniendo en cuenta esto, se puede inferir que al variar los actores de los procesos de atención ambulatoria, la frecuencia de errores, incidentes y eventos también será susceptible de cambios.

- Las fuentes de información y los sistemas de información implicados en los procesos de atención ambulatoria: recolección de información del paciente, sistemas de prescripción. Makeham y colaboradores., encontraron como fuentes de información reportes médicos, bases de datos de mala práctica, bases de datos de auditorías, y sistemas de reporte de incidentes, bien fueran de manera prospectiva o retrospectiva [16].
- Los diseños epidemiológicos empleados en la detección de incidentes, errores y eventos. Michel y cols., realizaron un estudio donde aplicaron tres metodologías de investigación diferentes sobre una muestra poblacional de pacientes hospitalizados, encontrando que el método prospectivo, pese a determinar frecuencias similares a las estimadas con el método retrospectivo, tiende a detectar una mayor cantidad de eventos prevenibles y el método transversal detecta una mayor cantidad de falsos positivos [17].
- Las diferentes formas de prestación de servicios de atención ambulatoria, de acuerdo a las políticas sanitarias y los sistemas de información de cada país. Este aspecto puede generar dificultades a para plantear diseños de investigación que involucren más de un país y reduce la validez externa de los resultados de estudios hechos en un solo país.

Considerando lo anterior, se puede inferir que la investigación de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio presenta desafíos tanto en el diseño de estudios primarios que tengan una adecuada validez interna y externa, como en el diseño de estudios secundarios puedan resumir información a través de estimadores agrupados que permitan interpretar las frecuencias relativas de ocurrencia de éstos eventos en las diferentes poblaciones y la descripción de metodologías de detección y evaluación de eventos que sean consistentes y comparables, independientemente de los contextos en los que desarrolle la atención ambulatoria. La solución de estos desafíos en investigación logrará generar recomendaciones para los tomadores de decisiones en aspectos relacionados con la calidad de la atención de los servicios en salud en cuidado ambulatorio.



## 1.2 Descripción del método: estimadores de frecuencia

### 1.2.1 Estimadores de frecuencia: generalidades.

Una de las primeras aproximaciones a la magnitud de un evento en salud, implica la descripción de éste a través de la medición de su frecuencia en la población de interés. Wang establece que la medición de un desenlace de interés puede ser a través de la medición de estados -definidos como la presencia de un atributo en un momento específico-, y eventos –definidos como la presencia de un cambio de un estado a otro- [18].

La medida básica de estimación de un efecto, implica el conteo del número de afectados, lo cual es denominado como frecuencia absoluta [19]. No obstante, la sola estimación de frecuencias absolutas no permite identificar la carga de la enfermedad de la población debido a que éstas dependen del tamaño poblacional [20]. Por la misma causa, las frecuencias absolutas tampoco permiten comparar poblaciones, por lo cual la frecuencia debe ser expresada en términos probabilísticos. Matemáticamente, la expresión de la frecuencia de un fenómeno en la población a riesgo se puede expresar en:

- Proporciones: son cocientes en los cuales el numerador está incluido en el denominador y corresponden a probabilidades condicionales [20, 21]. La probabilidad del número total de observaciones que aparecen en un intervalo es definido como frecuencia relativa [22].
- Tasas: es el cambio instantáneo de una determinada cantidad en otra sobre una unidad de tiempo, la cual usualmente es tiempo [20, 21].
- Razones: son cocientes en los cuales el numerador no está incluido en el denominador [20, 21].

Desde una perspectiva epidemiológica, las medidas de frecuencia pueden ser:

- Incidencia: la cual evalúa la proporción de nuevos casos en un periodo definido sobre la población a riesgo [21, 23].
- Prevalencia: la cual determina la proporción de casos en un punto en el tiempo sobre la población a riesgo [21, 23].

La incidencia puede ser expresada matemáticamente como una proporción, lo que se denomina riesgo, o como una tasa, la cual se define en este escenario como el cambio de status de enfermedad sobre una unidad de tiempo [20,21]. También es denominada riesgo instantáneo, tasa de incidencia persona-tiempo [21] o densidad de incidencia [19]. Las estimaciones se representan en las ecuaciones (1-1) y (1-2)

$$\text{Incidencia acumulada} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Población a riesgo}} \quad (1-1)$$

$$\text{Densidad de incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos durante un periodo de tiempo determinado}}{\text{Total personas x tiempo de observación}} \quad (1-2)$$

Por otro lado, la prevalencia tiene una expresión similar a la incidencia, denominada prevalencia de periodo, la cual es la proporción entre el número de casos en un periodo determinado sobre la población a riesgo en el periodo determinado [23, 24]. Adicionalmente, También se puede estimar la prevalencia acumulada, la cual se define como el número total de casos, los cuales pudieron haber ocurrido en cualquier momento del pasado [24]. En las ecuaciones (1– 3) y (1– 4) se presentan las fórmulas para la estimación de las prevalencias.

$$\text{Prevalencia de punto} = \frac{\text{Número de casos con la enfermedad}}{\text{Población a riesgo}} \quad (1-3)$$

$$\text{Prevalencia de periodo} = \frac{\text{Número de casos durante el periodo}}{\text{Población a riesgo durante el periodo}} \quad (1-4)$$

Cada medida de frecuencia tiene una utilidad específica para brindar una aproximación a un problema en salud. Hennekens menciona que la estimación de prevalencias es útil para determinar el impacto en salud pública de una entidad específica. Sin embargo, la utilidad de ésta está limitada a condiciones que muestren resultados distintos a los estimados a través de incidencias [19]. Tales condiciones se presentan en la ecuación (1– 5), la cual estipula que la prevalencia es el producto de la incidencia de la enfermedad en la población por la duración de ésta; esto significa

que la prevalencia se aproximará a la incidencia en condiciones de corta duración y será mayor que ésta en enfermedades crónicas.

$$\text{Prevalencia} = \text{Incidencia} \times \text{Duración} \quad (1-5)$$

Existen ciertas consideraciones en torno a la escogencia del estimador de frecuencia. La primera, parte de las definiciones de incidencia y prevalencia: la medición de incidencias estará definida por metodologías que impliquen algún tipo de seguimiento donde los sujetos al inicio del periodo de seguimiento no presenten la condición a medir, mientras que las prevalencias se obtendrán a través de metodologías transversales, en donde se desconoce el momento en el tiempo en el cual los sujetos presentaron la condición de interés. Por otro lado, están los aspectos intrínsecos a la medición de la variable: Streiner, -quien refiere que la variable dependiente puede corresponder a la medición de: muerte, enfermedad, discapacidad, insatisfacción o deuda -, indica que alrededor de la selección de la medición de la variable dependiente existe una interrelación de los siguientes factores: Precisión de la medida – definida por el rango de variación de la interpretación de cada individuo-, factores logísticos -costos de la realización de la medición, conformidad, facilidad de ingreso de la información -, aspectos éticos, importancia y sensibilidad [23]. En el caso específico de la selección de la estimación de incidencia a emplear en un estudio, Wang menciona aspectos similares a los propuestos por Streiner, y agrega que otro aspecto a tener en cuenta en la selección del denominador del estimador está asociado a cuál de éstos brindará una explicación más plausible de la estimación: si personas a riesgo ó personas-tiempo a riesgo [18]. Adicional a lo anterior, Kleinbaum recomienda que en el proceso de selección del estimador de incidencia, se deben dar respuesta a las siguientes inquietudes: ¿Cuál sería la medida propiamente empírica? ¿Cuál sería la medida deseada en teoría? [21]; estas preguntas deben estar contextualizadas con el objetivo del estudio, por lo que debe responderse una última pregunta: ¿Se busca predecir la ocurrencia individual de una enfermedad o evaluar una hipótesis etiológica?; en caso en que se busque responder la primera, Kleinbaum recomienda la estimación de incidencias acumuladas, mientras que en la segunda, el autor recomienda la estimación de densidades de incidencia [21].

Junto a la reflexión de los aspectos a evaluar para escoger de manera apropiada el estimador de frecuencia, también es importante conocer las metodologías que se

emplean para la obtención y cálculo de éste. En cuanto a las metodologías de estimación de incidencias, se pueden encontrar las siguientes aproximaciones:

▪ Método simple acumulativo [21, 24]: este método permite la estimación de incidencias acumuladas, definidas como el número de casos ocurridos en un periodo de tiempo de observación. La ecuación (1- 6) muestra la fórmula de estimación.

$$\hat{CI}_{(t_0, t)} = I / N'_0 \quad (1-6)$$

Esta estimación puede representar al riesgo promedio de los miembros de la cohorte de seguimiento si el tiempo de seguimiento de los no casos es igual; esta situación ocurriría en estudios con cohortes fijas que tengan pocas pérdidas en el seguimiento. Al requerir constante seguimiento de los sujetos durante el periodo de observación para determinar si en algún momento del intervalo el sujeto desarrolló el desenlace. la incidencia acumulada no es una estimación exacta del riesgo; del mismo modo, esta metodología no evita la presencia de la confusión al aparecer desenlaces causados por factores distintos a los escogidos como factores de interés [21].

▪ Método Actuarial: es empleado en casos en que los periodos de seguimiento de los no casos varía, bien sea una cohorte fija o dinámica y cuando el inicio del periodo de seguimiento es caracterizado por un evento discreto –primer diagnóstico, inicio de tratamiento, inicio de la exposición a un factor de riesgo o pronóstico – [21]. Para determinar la incidencia en un grupo durante un periodo acumulado con este método, se utilizan dos fórmulas, presentadas en las ecuaciones (1- 7) y (1- 8). Primero, se debe determinar el riesgo o incidencia del periodo  $j$  - por ejemplo, año 1 o año 2- , el cual se obtiene mediante el cociente entre la incidencia del periodo sobre la diferencia del número de sujetos que inició el periodo y la mitad de pérdidas durante ese mismo periodo - ecuación (1- 7)-. Una vez se obtiene dicho riesgo, se determina la incidencia del grupo en el periodo acumulado mediante la diferencia de probabilidades entre el total -1- y el producto de las probabilidades resultantes de la diferencia de 1 y el riesgo de cada periodo  $j$  -ecuación (1- 8)-.

$$\hat{CI}_j = I / [N'_j - (W/2)] \quad (1-7)$$

$$\hat{CI}_{(t_0, t)} = R(t_0, t_j) = 1 - \prod_{j=1}^j (1 - \hat{CI}_j) \quad (1-8)$$

Si bien esta aproximación tiene en cuenta las pérdidas que pueden ocurrir durante el seguimiento, se ha reportado que ésta puede producir estimaciones sesgadas del riesgo, incluso si las pérdidas ocurrieran a mitad de periodo [21].

▪ Método de Kaplan Meier: Este método permite el cálculo de incidencias acumuladas a través de la estimación de probabilidades condicionales de cada evento en el momento en que éste ocurre. Para determinar la incidencia acumulada se realizan los siguientes pasos: 1. Se estima la proporción de ocurrencia del evento sobre la población a riesgo en el momento de ocurrencia usando la ecuación (1-9). 2. Una vez determinadas las probabilidades condicionales de los eventos, se calcula la probabilidad de supervivencia acumulada, la cual corresponde al producto de cada una de las probabilidades condicionales estimadas en cada momento  $j$  – ecuación (1-10)-. 3. Finalmente, ya determinada la probabilidad de sobrevida acumulada, se establece que la incidencia acumulada será el complemento de la sobrevida acumulada – ecuación (1-11)- [24].

$$q_j = I_j / N_j \quad (1-9)$$

$$S_{(t_0, t_j)} = \prod_{j=1}^j (q_j) \quad (1-10)$$

$$CI_{(t_0, t_j)} = 1 - S_{(t_0, t_j)} \quad (1-11)$$

Esta aproximación requiere como supuestos: a) que los eventos ocurran de manera uniforme en todo el periodo de observación, puesto que ésta determina riesgos promedios b) que las censuras tienen la misma probabilidad de ocurrencia del evento en comparación con los sujetos que permanecen bajo observación, después de ocurrida ésta; esto se denomina independencia entre la supervivencia y la censura, con el fin de evitar la ocurrencia de un sesgo y c) la selección de la población no debe sufrir cambios importantes en aspectos relevantes relacionados con diagnóstico, clasificación o tratamiento de la exposición o el desenlace; este supuesto es denominado como ausencia de tendencias seculares, y, del mismo modo que en el supuesto anterior, la violación de éste implicará la presencia de un sesgo [24].

▪ Método de densidades de incidencia: este método, a diferencia de los anteriores, no realiza la estimación de proporciones sino de tasas y, al basarse en la estimación de éstas, depende de la relación funcional entre un riesgo y una tasa [21, 24]. Para el cálculo de la tasa de incidencia de una población durante un periodo  $t_0 - t_j$ , se deben los siguientes pasos: a) determinar la Densidad de Incidencia (ID) para cada periodo  $j$ ,

la cual se expresa como el cociente entre la incidencia y el número de personas – tiempo expuesto en el periodo  $j$  – ecuaciones (1-2) y (1-12)-; b) se estima el riesgo del periodo  $(t_0, t_j)$ , el cual corresponde a la diferencia entre 1 y la sumatoria del resultado de  $e$  elevado a la  $(-DI)$  potencia de cada periodo  $j$  – ecuación (1-14)- [21].

$$\hat{ID}_j = I/PT \quad (1-12)$$

$$\hat{R}_j = 1 - \exp(-\hat{ID}_j) \quad (1-13)$$

$$\hat{R}_{(t_0, t)} = 1 - \exp[-\sum_{j=1}^j \hat{ID}_j(\Delta_j)] \quad (1-14)$$

Al igual que el método actuarial, el cálculo de densidades de incidencia requiere como supuestos que la tasa de ocurrencia del evento sea constante durante todo el periodo de seguimiento, la ausencia de tendencias seculares. De acuerdo a esos principios, se pueden inferir como supuestos adicionales que la tasa es constante entre cada intervalo de edad y para cada estrato de edad, independientemente del tiempo calendario [21].

Por otro lado, la estimación bien sea de prevalencias de punto o de periodo – ecuaciones (1-3) y (1-4) son producto del cociente entre el número de casos sobre la población a riesgo [21, 23, 24]. La diferencia que existe entre estas dos estimaciones radica en que la prevalencia de periodo, al comprender un tiempo de seguimiento en donde ocurren casos en la población a riesgo, será un cociente entre casos antiguos y nuevos sobre la población a riesgo en el periodo de seguimiento – ecuación (1-15) – [21].

$$PP_{(t_0, t)} = (C_0 + I)/N \quad (1-15)$$

### 1.2.2 Estimadores de frecuencia en cuidado ambulatorio.

En cuanto las estimaciones de frecuencia empleadas en la evaluación de eventos adversos en cuidado ambulatorio, Sandars y colaboradores, realizaron en el año 2003 una revisión para determinar la frecuencia y naturaleza de errores médicos en atención primaria y las posibles fuentes de variación de las frecuencias. La revisión reportó frecuencias entre 5 a 80 por cada 100.000 consultas y consideró como fuentes de variación el objetivo del estudio primario, el país donde se desarrolló el estudio, la definición de error médico, la metodología de recolección de los datos y la

clasificación de los errores [25]. Sin embargo, este estudio presentó como limitantes metodológicas: 1. La no realización de una revisión sistemática como tal [25], 2. Un posible sesgo de publicación, basado en el hecho que reportaron artículos escritos y publicados en medios anglófonos. 3. La no emisión de recomendaciones basadas en la evidencia encontrada sobre qué posible estimador puede ser empleado eficientemente en futuros estudios de evaluación de Eventos Adversos en cuidado ambulatorio.

Por otro lado, en lo concerniente a las frecuencias observadas de Eventos Adversos, Thomsen y colaboradores y Taché y colaboradores realizaron dos revisiones sistemáticas para evaluar las frecuencias de Eventos Adversos relacionados con medicamentos (ADE's). La revisión de Thomsen y colaboradores realizada en el año 2007 estuvo enfocada en la medición de incidencias de ADE's y Eventos Adversos asociados a Medicamentos prevenibles (pADE's) tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito ambulatorio, con restricciones en la búsqueda por estudios publicados en inglés [26]. La revisión de Taché y colaboradores realizada en el año 2011 buscó evaluar las prevalencias de ADE's incluyendo términos relacionados con cuidado primario, medicina general, entre otros, y con restricciones de definición de Evento Adverso Secundario a Medicamentos y a eventos relacionados con sólo un tipo de medicamento [27]. Ambos estudios reportaron tanto estudios realizados en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario:

Thomsen encontró 14 estudios con reportes de ADE's del ámbito ambulatorio con incidencias entre 4 a 91.3 por 1000 pacientes-mes [26] y Taché encontró 6 estudios de prevalencias de ADE's en cuidado ambulatorio con prevalencias entre el 2.8% al 34.7% [27]; adicionalmente, ambos realizaron la síntesis de las frecuencias con la presentación de medianas y rangos, siendo la mediana de incidencias de 14.9 por 100 pacientes-mes [26] y la mediana de prevalencias 12.8% [27]. Ambos estudios presentan como inconvenientes: 1) la selección de estudios de habla inglesa pese a que el estudio de Taché no reporta ninguna restricción de idioma, 2) el reporte de tres estudios del ámbito ambulatorio en común -Gandhi 2000, Gandhi 2003 y Gurwitz 2003- pese a que los estimadores de frecuencia eran distintos, 3) la ausencia de evaluación de calidad de los estudios y 4) la agrupación de las frecuencias en medianas y rangos, las cuales no tienen en cuenta las fuentes de heterogeneidad de los denominadores de cada estudio desde un aspecto metodológico ni los tamaños de los efectos de cada estudio y sus errores estándar, los cuales asociados con los tamaños de muestra de cada estudio son elementos esenciales para el cálculo de estimadores agrupados mediante técnicas de meta-análisis.

### 1.3 Por qué es importante hacer esta revisión:

La seguridad del paciente y la calidad de los servicios de atención en salud son un desafío para la salud pública de las naciones [2, 3]. Las metodologías de investigación en esta área pueden comprender varias perspectivas, bien sea desde la medición de su ocurrencia en las poblaciones, la detección de factores de riesgo asociados a la ocurrencia del evento, o la efectividad de planes de acción para reducir la frecuencia de éstos.

Woloshynowych y colaboradores, proponen que el proceso de investigación y análisis de incidentes ó accidentes en salud deben comprender los siguientes procesos:

- **Planeación:** En este proceso, se establece la identificación del incidente-accidente, se enmarca el problema y se escogen a los responsables de la investigación. Para la selección de los incidentes, se debe tener en cuenta la seriedad de éstos en cualquiera de los actores de la prestación de un servicio en salud, o si éstos brindan información que permita un conocimiento de los sistemas u organizaciones. En lo concerniente a la delimitación del problema, se debe establecer el tiempo de seguimiento necesario para detectar el problema resultante y que no siempre es reflejado de inmediato por el incidente adverso. Finalmente, en la selección de los responsables de la investigación, los autores recomiendan la participación de un equipo de tres o cuatro personas, el considerar realizar entrenamiento formal a algunos integrantes del equipo [28], y que este equipo de trabajo esté familiarizado con los conceptos y métodos de la investigación, con el propósito de garantizar la consistencia y el rigor metodológico de la investigación [28, 29].

En el ámbito ambulatorio, el cumplimiento de dichas premisas es un desafío, debido a que no existe un criterio unificado entre los diversos investigadores en el campo en lo concerniente al concepto de incidente y evento adverso, encontrándose varias taxonomías [14, 30, 31]. Adicionalmente, considerando el escenario en que existan estudios donde estimen incidentes a través de prevalencias de punto, éstos se considerarían inapropiadamente desarrollados, puesto que, al ser el tiempo entre el incidente y el daño un elemento relevante, el estimador a escoger teóricamente hablando, sería la densidad de incidencia; la constatación de dicha hipótesis en los



reportes de literatura es incierta, debido a que no existe recomendación alguna en lo referente al tipo de estimador que la investigación en cuidado ambulatorio puede determinar con el menor riesgo de sesgo posible.

- **Conducción:** Este proceso corresponde a las fases de investigación y análisis. Primero, se busca establecer la recolección y organización de la información relacionada con el incidente – registros, entrevistas, reportes de casos- , la cual debe ser completa y se debe obtener prontamente. Luego, se determina la cronología del incidente a través del empleo de técnicas como la redacción de un diario cronológico, el diseño de líneas de tiempo, y diagramas de causa y efecto. Posteriormente, se realiza la identificación de problemas asociados al cuidado, los cuales pueden ser identificados a través de entrevistas al personal o por la experiencia de los investigadores, y la identificación de los factores asociados a dichos problemas a través de un reporte narrativo o de un cuadro de resumen. Finalmente, con base en los problemas y los factores asociados a éstos se desarrollan planes de acción para el control de los factores más prioritarios [28].

Los pasos propuestos por Woloshynowych sugieren que cada etapa depende de los procesos realizados anteriormente, por lo que una falta de claridad conceptual en lo que se va a evaluar – incidentes, eventos, errores – puede ocasionar inconvenientes metodológicos y por consecuencia, en la posterior validez de los resultados.

Por otro lado, la adecuada selección y la garantía de una metodología sistemática en la obtención de los estimadores de frecuencia adquiere una mayor relevancia en esta etapa, debido a que las medidas de asociación son la comparación de dos estimadores de frecuencia de la misma clase [20] y son empleadas bien sea para evaluar la posible relación causal entre un factor asociado y la ocurrencia de un evento o la implementación de un plan de acción y la reducción en la ocurrencia de los problemas asociados al cuidado. Del mismo modo, a partir de los estimadores de frecuencia se calculan las medidas de impacto, las cuales son determinantes del efecto esperado del cambio de la distribución de un factor de interés en una población específica [21].

- **Reporte:** esta etapa recomienda la generación de un documento producto del proceso de investigación, en el cual se aborde de manera consecuente el proceso de evaluación del incidente [ 28]. De acuerdo con esta recomendación, el Grupo Revisor para la Promoción de la Salud y Salud Pública sugiere a los autores la

revisión de criterios de reporte de acuerdo al tipo de estudio realizado [29]; para el reporte de eventos Adversos, específicamente, existen las Guías para envío a publicación de reportes de Eventos Adversos [32]. Estas tres guías se enfocan en el reporte del incidente y sus causas desde una perspectiva cualitativa, dejando en la incertidumbre la relevancia que puede tener el reporte de frecuencias absolutas y la importancia del reporte de frecuencias relativas en el tema de eventos adversos; de esta manera, la ausencia de elementos cuantitativos en el reporte dificultará la realización de estudios secundarios y sus métodos de síntesis estadística, los cuales tienen el propósito de contextualizar estudios con otros similares [33], para apoyar procesos de *Bechmarking*, recomendados como herramienta de mejoramiento de la calidad de la atención por parte de las organizaciones involucradas en procesos de atención en salud [4].

- Implementación: este último proceso busca la puesta en marcha de los planes de acción propuestos en la etapa de conducción. Para el adecuado cumplimiento de ésta etapa, se requiere de una adecuada planeación sobre qué elementos adicionales puede requerir la ejecución del plan de acción: comunicación a las organizaciones, capacitación de personal, validación de metodologías, evaluación de la efectividad de las acciones correctivas en el control de los factores asociados de interés, detección de barreras de implementación, etc. [28] De acuerdo a lo mencionado por el autor, se puede inferir que este último paso requiere, al igual que el primero, de una adecuada medición de indicadores de resultado de los planes de implementación, bien sea para continuar con el mejoramiento continuo de la calidad en los servicios de atención en salud, o para replantear los planes de acción desarrollados. Estos indicadores de resultado son los mismos estimadores de frecuencia de los problemas asociados al cuidado.

Considerando lo anterior, se puede concluir que la selección del adecuado estimador de frecuencia es un elemento clave en los procesos de investigación en seguridad del paciente y el subsecuente impacto de estos estudios en la toma de decisiones y la creación de políticas sanitarias, por lo que es importante conocer qué aspectos metodológicos pueden afectar sus resultados. Dado esto, se propone realizar una aproximación al problema de los Eventos Adversos en atención ambulatoria mediante la revisión de la magnitud de las frecuencias relativas y las metodologías empleadas en la estimación de éstas en eventos adversos, empleando un procedimiento sistemático, con el propósito de proponer una

metodología de investigación y evaluación de eventos adversos en cuidado ambulatorio que tenga un bajo riesgo de sesgo y pueda ser comparado con investigaciones similares en otras poblaciones.



## **2. Metodología**

### **2.1 Objetivos**

#### **2.1.1 Objetivo General**

Describir los métodos y herramientas epidemiológicos empleados en la estimación de las frecuencias relativas de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio.

#### **2.1.2 Objetivos específicos**

- Describir las metodologías epidemiológicas empleadas en la estimación de frecuencias relativas de eventos adversos en cuidado ambulatorio, según definición de evento/ incidente adverso con daño asociado.
- Describir las frecuencias relativas empleadas en la Evaluación de Eventos Adversos según los denominadores considerados para la estimación.
- Evaluar el riesgo de sesgo de las metodologías empleadas en la estimación de frecuencias relativas de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio.
- Evaluar la factibilidad de generar un estimador de frecuencia de resumen mediante técnicas de meta-análisis.

### **2.2 Pregunta de primera línea (Paciente – Intervención –Comparación – Desenlace)**

Considerando las fuentes de variabilidad que se presentan en la estimación de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio, se propuso realizar una evaluación cualitativa de las metodologías empleadas en la detección y estimación de frecuencias relativas de éstos.

- *Pacientes:* Pacientes de cuidado ambulatorio.

*Qué:* Metodologías y herramientas epidemiológicas empleadas en la detección de Eventos Adversos.

- *Comparado con:* No establecidos.
- *Para qué:* estimación de frecuencias relativas.
- *Tipos de estudio:* Estudios cuantitativos primarios: Descriptivos, Observacionales analíticos y experimentales.

## **2.3 Criterios para considerar estudios para esta revisión**

### **2.3.1 Criterio de elegibilidad**

Se consideró como criterio de elegibilidad cualquier estudio relacionado con la estimación de errores médicos, eventos o incidentes adversos en cuidado ambulatorio, independientemente de su diseño epidemiológico o el idioma en el cual se haya hecho el reporte.

### **2.3.2 Criterios de inclusión**

- **Tipos de estudio**

Estudios de investigación original primarios – cohorte descriptiva, corte transversal, cohortes, casos y controles, cuasi-experimentales y ensayos clínicos aleatorizados –, que hayan tenido como objetivo la estimación de la frecuencia de eventos o incidentes adversos en el ámbito ambulatorio.

- **Participantes**

Pacientes atendidos a nivel ambulatorio, independientemente del grado de complejidad de la institución o de la especialización de la atención ambulatoria, sin restricción por edad o presencia de comorbilidades.

- **Intervenciones**

Cualquier metodología de investigación propuesta para la detección de eventos adversos. Asimismo, cualquier instrumento o herramienta empleada en la detección o calificación de eventos adversos.

- **Tipos de desenlaces**

Cualquier tipo de evento adverso asociado al cuidado ambulatorio, independientemente del área de atención donde haya sido detectado.

Cualquier tipo de frecuencia relativa estimada el estudio.

### 2.3.3 Criterios de exclusión

#### ▪ Tipos de estudio

Estudios que hayan tenido como objetivo la estimación de incidentes adversos en el ámbito ambulatorio, sin la estimación de frecuencias relativas de problemas asociados al cuidado del paciente o sin establecer la frecuencia de eventos que hayan causado algún tipo de daño al paciente.

Estudios que hayan determinado eventos adversos asociados sólo a un tipo de factor - ejemplo: reacciones adversas a medicamentos asociadas a una única clase de medicamentos o un tratamiento específico-.

#### ▪ Participantes

Pacientes que hayan sido atendidos en unidades especializadas que involucren la realización de procedimientos invasivos – por ejemplo: unidades de hemodiálisis, cirugías ambulatorias, realización de biopsias, radiología intervencionista-.

Estudios en los cuales no se pueda establecer la población a riesgo sobre la que se determinaron los incidentes adversos con daño al paciente y/o eventos adversos.

## 2.4 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios

Para la selección de estudios publicados, se realizó la búsqueda en Bases de Datos electrónicas especializadas disponibles en el Sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional: Medline vía PUBMED, EMBASE, LILACS y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane (Bases Cochrane Library y CENTRAL). Se emplearon términos MESH, Emtree, DeCS, palabras textuales y operadores booleanos. Adicionalmente, se realizó búsqueda manual en las referencias de los estudios encontrados – búsqueda en bola de nieve-.

Se consideraron para su inclusión en la revisión estudios en inglés, español, portugués, francés e italiano, desde el año 1990 hasta la fecha – noviembre de 2012-.

## 2.5 Recolección de datos

### 2.5.1 Selección de los estudios

Una vez realizadas las búsquedas, se realizó la selección de los artículos elegibles a través de la revisión de títulos y resúmenes por parte de dos investigadores de forma independiente. Se consideró un artículo elegible si al menos uno de los investigadores lo consideró así.

Todos los seis investigadores que participaron en la selección de los artículos elegibles tienen formación de pregrado en medicina y alguna vinculación a grupos de investigación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias o Seguridad del Paciente. Uno de ellos tiene formación en postgrado en Gerencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, uno de los investigadores tiene formación en postgrado en Medicina Interna junto a otra maestría, otro investigador tiene formación en postgrado de Medicina Interna, Maestría en Salud Pública y Doctorado en Epidemiología, y un investigador tiene formación en postgrado en Obstetricia y Ginecología y maestría en Epidemiología Clínica.

La verificación de los criterios de inclusión – exclusión para los artículos elegibles fue realizada de manera independiente por dos investigadores. En los casos en los que hubo dudas o discrepancia entre ambos, se decidió su inclusión por consenso.

### 2.5.2 Manejo y extracción de los datos

Una vez seleccionados los estudios a incluir en la revisión, uno de los investigadores realizó la extracción de la información empleando en un formato electrónico en Microsoft® Office Excel específicamente diseñado para dicho fin. Posteriormente, se procedió a la revisión de la calidad de la extracción por parte de otro de los investigadores.

Para el diseño del formato y la selección de los ítems a extraer se tuvieron en cuenta las recomendaciones para el diseño de los formularios de recolección realizada por la Colaboración Cochrane [34]. La información extraída de los estudios fue la siguiente:

- Referencia bibliográfica.
- País donde se desarrolló el estudio. Año del estudio y de la publicación
- Caracterización del sitio(s) ó Lugar(es) donde se lleva a cabo el estudio
- Diseño del estudio.



- Tiempo de realización del estudio.
- Tiempo de seguimiento de los sujetos.
- Verificación de los criterios de inclusión y exclusión.
- Información de las características basales de los participantes. Criterios de inclusión – exclusión.
- Información sobre las características de la institución donde se provee el cuidado ambulatorio.
- Objetivo del estudio.
- Estimación del tamaño de muestra.
- Tipo de muestreo.
- Definición de evento adverso
- Información sobre instrumentos y metodologías empleadas para la detección de Eventos Adversos.
- Fuente de información de donde se obtiene la información para el tamizaje de los eventos adversos y para la calificación del evento adverso.
- Instrumentos y metodologías empleadas para la determinación de presencia ó ausencia de evento adverso.
- Tipo de eventos adversos reportado.
- Estimador de frecuencia de eventos adversos empleado.
- Denominador empleado en la estimación de frecuencia relativa.
- Evaluación de otras frecuencias: seriedad, y evitabilidad, discapacidad, costos del evento adverso.
- Caracterización del Evento Adverso: proceso de atención en donde se realizó la detección, proceso de atención donde ocurrió el evento, evaluación de factores asociados a la ocurrencia del evento.
- Número de sujetos elegibles.
- Número de sujetos participantes en el estudio.
- Aspectos éticos: Aprobación por comité de ética, declaración de conflictos de interés, requerimiento de consentimiento – asentimiento informado.
- Fuente de financiación informada.
- Evaluación del riesgo de sesgos.

La información fue tomada de los reportes de cada estudio. En caso de no encontrar reporte de parte de la información, se procuró contactar a los autores por medio electrónico.

### 2.5.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En lo concerniente a la evaluación del riesgo de sesgos, se realizó el siguiente procedimiento:

- Búsqueda de escalas de calidad: se revisaron las escalas de calidad para estudios primarios propuestas por el Grupo Revisor de Salud Pública de la Colaboración Cochrane [29], el Esquema para la Evaluación de la Evidencia de Intervenciones en Salud Pública 4ª versión - Universidad de Sydney- [35], la Herramienta de Evaluación de riesgo de Sesgos de estudios individuales y revisiones sistemáticas de intervenciones en salud propuesta por Viswanathan y colaboradores [36], y las escalas de evaluación de estudios observacionales seleccionadas por la Revisión Sistemática realizada en el año 2007 por Sanderson y colaboradores [37].
- Selección de escalas: se consideraron escalas de evaluación de calidad o de evaluación de riesgo de sesgos que fueran generalizadas, cuyos ítems evaluaran aspectos globales de las metodologías de estudios primarios, independientemente del tipo de diseño de éstos. Para determinar un estimador cuantitativo, se excluyeron evaluaciones de apreciación crítica de la literatura con respuesta abierta y evaluaciones de calidad de áreas conceptuales específicas. La evaluación de los ítems fue realizado a través de una validación de apariencia de las escalas elegibles. Se consideraron como escalas a evaluar: la herramienta de Evaluación de Calidad para Estudios Cuantitativos diseñada por el Proyecto para una Práctica Efectiva en Salud Pública – EPHPP- [38], la escala de calidad de estudios observacionales propuestas por el Esquema para la Evaluación de la Evidencia de Intervenciones en Salud Pública 4ª versión - Universidad de Sydney- [35], la Herramienta de Evaluación de riesgo de Sesgos de estudios individuales y revisiones sistemáticas de intervenciones en salud propuesta por Viswanathan y colaboradores [36], y la escala de evaluación de calidad propuesta por el Instituto Joanna Briggs de Australia [39].
- Evaluación piloto. Se seleccionó un estudio de la actual revisión al azar [40] el cual fue evaluado por las escalas elegibles. Tras revisar el porcentaje de ítems aplicables al estudio y la similitud de los constructos a evaluar, la evaluación de calidad de los estudios se realizó a través del chequeo de 11 ítems compuestos por la escala de calidad de estudios observacionales del Esquema para la Evaluación de la Evidencia de Intervenciones en Salud Pública 4ª versión [35] y la

escala de evaluación de calidad propuesta del Instituto Joanna Briggs de Australia [39]. La figura 2-1 presenta la composición de los ítems propios de cada escala escogida y los ítems comunes entre las dos.

La evaluación comprendió los siguientes dominios:

- Sesgo de selección: Muestreo, representatividad del muestreo respecto a la población blanco, criterios de inclusión explícitos.
- Sesgos de detección: Evaluación objetiva, reproducible y cegada de los desenlaces de interés,
- Sesgos de desempeño: Identificación y manejo de posibles variables de confusión. Descripción detallada de los posibles factores de confusión, Ingreso de los sujetos en el mismo puntos similares de su enfermedad / factor de riesgo.
- Sesgo de reporte: Reporte de características de los sujetos que abandonaron el estudio.
- Otras posibles fuentes de sesgo: Pertinencia del tiempo de seguimiento realizado. Escogencia apropiada del método de análisis estadístico.

Figura 2-1 Revisión de ítems de escalas seleccionadas para evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos.

#### Schema v. 4 [35]

1. ¿El estudio se basó en una muestra representativa de una población relevante?
2. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?
3. ¿Los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar del progreso de la enfermedad/factor de riesgo?
4. ¿Los desenlaces fueron evaluados de manera objetiva o empleando cegamiento?
5. En caso de haber realizado comparaciones de subgrupos, ¿Hubo una suficiente descripción de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?

#### Inst. Joanna Briggs [39]

1. ¿El estudio se basó en una muestra aleatoria o pseudo muestra?
2. ¿Los criterios de inclusión fueron claramente definidos?
3. ¿Se identificaron factores de confusión y se desarrollaron estrategias para controlarlos?
4. ¿Los desenlaces fueron evaluados de manera objetiva?
5. En caso de haber realizado comparaciones, ¿Hubo suficiente descripción de los grupos a comparar?
6. ¿Hubo un suficiente tiempo de seguimiento?
7. ¿Se incluyeron en el análisis los pacientes que abandonaron el estudio?
8. ¿Los desenlaces fueron medidos de una forma reproducible?
9. ¿Se empleó un análisis estadístico apropiado?

#### Escala final (11 ítems)

1. ¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?
2. ¿Todos los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar de progresión de la enfermedad (o factor de riesgo)?
3. ¿El estudio se basó en una muestra o pseudo muestra?
4. ¿Fueron identificados factores de confusión y se realizaron estrategias para controlarlos?
5. ¿Fueron descritos los desenlaces de la población que abandonó el seguimiento y fueron incluidos en el análisis?
6. ¿Los desenlaces fueron medidos de manera reproducible?
7. ¿Se realizó un apropiado análisis estadístico?
8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?
9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?
10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?
11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?

## 2.6 Análisis

El análisis de la información compilada comprendió: un componente descriptivo, en donde se consolidó la información desde el punto de vista temático y epidemiológico, creando grupos y subgrupos que fueran homogéneos metodológicamente; un componente cuantitativo, en donde se determinó la heterogeneidad y la posibilidad de obtener un estimador de resumen mediante técnicas de meta-análisis de proporciones; con la información provista por dos componentes, se realizó el resumen de la evidencia hallada.

### 2.6.1 Análisis descriptivo

Este componente se realizó durante el proceso de extracción de la información de los estudios incluidos en la revisión. La categorización de los estudios se realizó de acuerdo a las recomendaciones para resumen de evidencia del Esquema para la Evaluación de la Evidencia de Intervenciones en Salud Pública 4ª versión [35]. Como resultante del proceso, se consideraron como fuentes de heterogeneidad y posibles categorías de agrupación de los estudios:

- Aspectos temáticos: Número de evaluaciones realizadas para la determinación de la presencia / ausencia de evento adverso. Fuente de definición de daño o evento adverso – propio del estudio, definiciones de estudios anteriores, definiciones de instituciones nacionales o regionales, definición de la Organización Mundial de la Salud, definición a través de la escala de causalidad de ADE's de Naranjo - .
- Aspectos metodológicos: Direccionalidad del estudio, Población incluida en el estudio – Grupos etarios, presencia de patologías específicas asociadas a la población de estudio-, Numerador – Número de pacientes con Evento o número de eventos - . Denominador – Pacientes, pacientes/tiempo, Alertas o señales, Registros médicos, Prescripciones/órdenes médicas, llamadas, visitas/consultas

La figuras 3-1 y 3-2 muestran la clasificación de acuerdo a los aspectos temáticos o metodológicos considerados.

Figura 2-2 Clasificación de los estudios según aspectos temáticos.

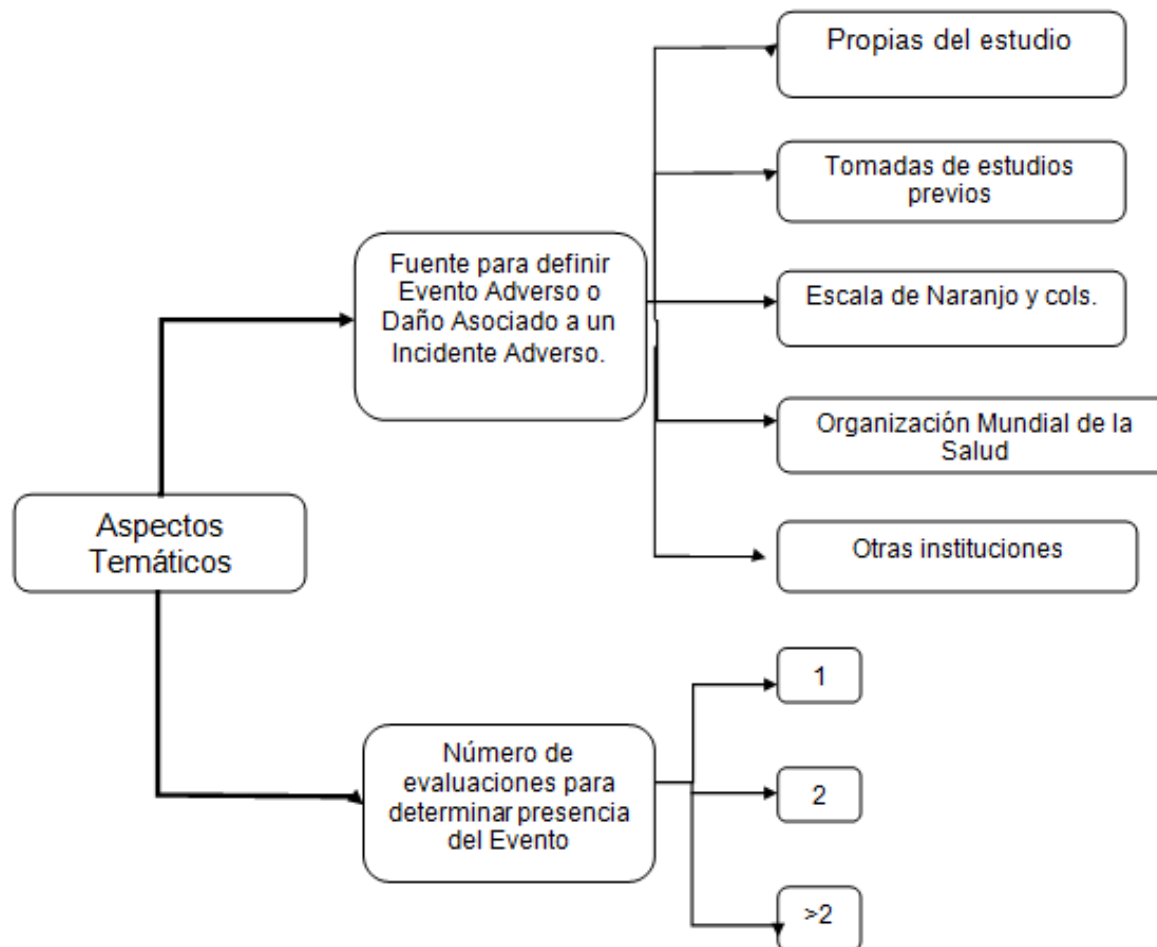
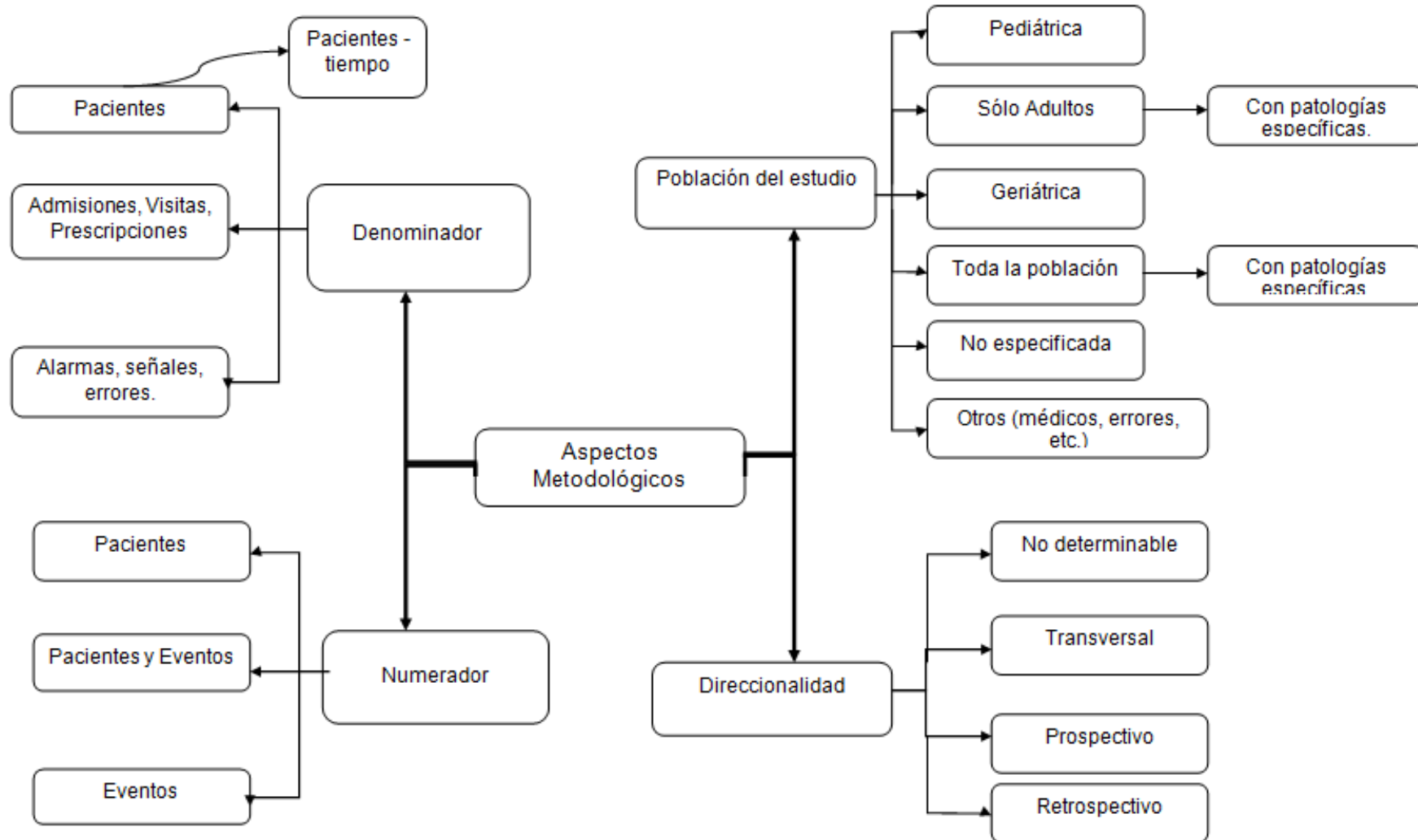


Figura 2-3 Clasificación de los estudios según aspectos metodológicos.



### **2.6.2 Verificación criterios para desarrollo de meta – análisis de proporciones.**

Como elementos previos al análisis cuantitativo y la posible obtención de un estimador de resumen mediante meta-análisis de proporciones, se consideró el cumplimiento de las dos condiciones propuestas por Lipsey y Wilson [77]:

- Los hallazgos deben haber sido definidos operativamente del mismo modo [77]: esto significa que la definición del desenlace debe ser lo suficientemente similar. Para garantizar el cumplimiento de este criterio, se realizó la categorización de los estudios incluidos de acuerdo a los aspectos temáticos y metodológicos descritos en la sección 2.6.1. y las figuras 2-2 y 2-3.
- 
- Debe ser posible determinar el tamaño del efecto que represente la información de interés y que además, permita establecer el error estándar asociado al estadístico [77]. Este criterio fue evaluado en cada estimador de frecuencia obtenido de los estudios incluidos y fue calculado de acuerdo a cada técnica de meta – análisis.

### **2.6.3 Heterogeneidad y meta-análisis de proporciones**

En lo concerniente a la evaluación de heterogeneidad, se emplearon dos aproximaciones:

- Para la valoración cualitativa de la heterogeneidad, se realizó una evaluación descriptiva sobre las posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión.
- 
- Para la evaluación cuantitativa de la heterogeneidad, se realizó la estimación del estadístico Q propuesto por DerSimonian [41], para el posterior cálculo del estimativo  $I^2$ , y la realización de la prueba de  $\text{Chi}^2$  [33, 42].
- 

Para controlar la heterogeneidad detectada a través de la evaluación cualitativa, se generaron subgrupos uniendo las categorías del componente descriptivo. Para determinar si era posible generar un estimador de resumen mediante técnicas de meta-análisis, los subgrupos creados debían tener mínimo 4 estudios – cada uno con sólo una frecuencia-. La heterogeneidad se evaluó inicialmente en las categorías



presentadas en las figuras 3-1 y 3-2; posteriormente, ésta se evaluó en los subgrupos.

Los valores de heterogeneidad dependieron de los métodos de meta – análisis empleados. Se consideraron tres métodos:

- Método directo [77]: Genera el estimador de resumen a través del meta – análisis de las proporciones. El tamaño del efecto, el error estándar y el peso de cada frecuencia están especificados en las ecuaciones 2-1, 2-2 y 2-3.

**Ecuaciones 2-1, 2-2 y 2-3 Tamaño del efecto, Error Estándar y peso de la varianza inversa del tamaño del efecto para meta-análisis de proporciones.** *Fórmulas tomadas de Lipsey, M. Wilson. D. Chapter 3: Selecting, Computing and Coding the Effect Size Statistic. En. Lipsey, M. Wilson. D. Practical Meta – analysis. 1a ed. California: SAGE Publications, Inc; 2001: p.37)*

$$ES_p = p = \frac{k}{n}, \quad (2-1)$$

$$SE_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}, \quad (2-2)$$

$$w_p = \frac{1}{SE_p^2} = \frac{n}{p(1-p)}, \quad (2-3)$$

Según lo reportado por Lipsey y cols., este método es el más recomendado en caso en que se tengan probabilidades menores a 0.2 y mayores a 0.8 (Lipsey 2001).

- Transformación logarítmica [77]: Este método genera el estimador de resumen a través del meta – análisis de la transformación logarítmica de las proporciones, para que éstas tengan una distribución logit. El tamaño del efecto, el error estándar y el peso de cada frecuencia están especificados en las ecuaciones 2-4, 2-5 y 2-6.

**Ecuaciones 2-4, 2-5 y 2-6 Tamaño del efecto, Error Estándar y peso de la varianza inversa del tamaño del efecto para meta-análisis de proporciones mediante transformación logarítmica.** *(Fórmulas tomadas de Lipsey, M. Wilson. D. Chapter 3: Selecting, Computing and Coding the Effect Size Statistic. En. Lipsey, M. Wilson. D. Practical Meta – analysis. 1a ed. California: SAGE Publications, Inc; 2001: p.37)*

$$ES_l = \log_e \left[ \frac{p}{1-p} \right], \quad (2-4)$$

$$SE_l = \sqrt{\frac{1}{np} + \frac{1}{n(1-p)}}, \quad (2-5)$$

$$w_l = \frac{1}{SE_l^2} = np(1-p), \quad (2-6)$$

Según Lipsey y cols., este método es recomendado en casos en que exista una importante variación entre los estudios, El estimador agrupado se obtiene realizando la conversión – a través de  $e^{\text{logit}}$  - del estimador agrupado, el cual está en distribución logit. (Lipsey 2001).

- Transformación doble arco seno [78, 79, 80, 81]: Este método genera el estimador de resumen una vez los elementos de las proporciones sean transformados a través de la función arco seno –  $\text{seno}^{-1}$  - a la raíz de la división entre el numerador y el denominador +1. El tamaño del efecto y el error estándar están especificados en las ecuaciones 2-7 y 2-8.

**Ecuaciones 2-7 y 2-8. Tamaño del efecto y Error Estándar para meta-análisis de proporciones mediante transformación arco seno** (Adaptado de: Freeman, M. Tukey, J. *Transformations Related to the Angular and the Square Root. The Annals of Mathematical Statistics. 1950; Dic; 21(4); 607 – 611*)

$ES_{\text{arcsin}} = \left[ \arcsin \left( \sqrt{\frac{\text{Número de casos}}{(\text{sujetos en la muestra} + 1)}} \right) \right] + \left[ \arcsin \left( \sqrt{\frac{\text{Número de casos} + 1}{(\text{sujetos en la muestra} + 1)}} \right) \right] \quad (2-7)$
$ES_{\text{arcsin}} = \sqrt{\frac{1}{(\text{sujetos en la muestra} + 1)}} \quad (2-8)$

De manera similar a la transformación logarítmica, el propósito de este método es estabilizar la varianza; en este caso, a través de una transformación angular [78].

Para realizar el componente cuantitativo, se empleó el software Stata®, versión 11 SE (StataCorp LP).

### 2.6.4 Manejo de datos ausentes

Se intentó contactar por medio electrónico a los autores en los casos de información faltante. En las situaciones en las que no ocurrió respuesta del autor, se reporta la ausencia de la información en las tablas de resumen.

### 2.6.5 Resumen de hallazgos

Para la consolidación de los componentes descriptivos y cuantitativo y la formulación de recomendaciones sobre metodologías epidemiológicas a implementar en la investigación de Eventos Adversos en cuidado ambulatorio, se tuvieron en cuenta las recomendaciones de La Asociación Nacional de Salud Pública y la Universidad de Sydney para compilación y resumen de la evidencia [35]. La cual comprende los siguientes dominios:

- Agrupación de los estudios con base a la pregunta formulada y los métodos epidemiológicos empleados en la determinación de la frecuencia de eventos adversos.
- 
- Calidad de los estudios de acuerdo a los hallazgos de la evaluación realizada. Se emite un concepto en escala del 1 al 5, siendo 1 pobre calidad y 5 excelente calidad. Para calificar este aspecto, se puntuó cada uno de los 11 ítems como SI – NO – NO APLICA/NO REPORTADO. La fórmula para obtener el puntaje sobre 5 correspondió a: (ítems cumplidos por el estudio – respuesta SI- / número de ítems para los cuales aplica el estudio) x 5
- 
- Consistencia de los estudios: Evaluación del grado de consistencia entre los hallazgos de los estudios con elementos metodológicos similares. Se emite un concepto en escala del 1 al 5 siendo 1 poco consistente y 5 muy consistente.
- Aplicabilidad de los estudios: Evaluación de la posibilidad de implementación de los métodos epidemiológicos y los estimadores de frecuencia relativa en el contexto colombiano en el grupo de estudios que presentaron una alta consistencia entre ellos.



## **3.Resultados**

### **3.1 Descripción de los estudios.**

#### **3.1.1 Resultados de la búsqueda**

Se encontraron un total de 4831 referencias. De éstas 4583 fueron producto de la búsqueda en las Bases de datos electrónicas y 248 fueron resultantes del proceso de búsqueda manual. Los términos de búsqueda empleados en las bases de datos se encuentran descritas en el Anexo A.

Del proceso de revisión de títulos y resúmenes, se consideraron 580 referencias como potencialmente elegibles al cumplir los criterios de inclusión; de éstas, 251 pertenecían a la base de Medline, 70 a EMBASE, 259 de fuentes de búsqueda manual y ninguna de las bases de LILACS y Cochrane Library – Anexo B-. Luego de la revisión de los criterios exclusión en los textos completos, se escogieron 31 estudios, los cuales están descritos en el Anexo C.

El Anexo B muestra a través de un flujograma los resultados del proceso de selección de las referencias a incluir en la revisión.

#### **3.1.2 Estudios incluidos**

Una vez revisados los criterios de inclusión y exclusión, se decidieron incluir en la revisión 31 estudios: Abramson 2012 [43], Bhasale 1998 [44, 45, 46], Chrischilles 1992 [47], de Wet 2009 [48], Devine 2010 [49], Elder 2004 [50], Fiss 2011 [51], Gandhi 2000 [52], Gandhi 2006 [53], Ganjavi 2007 [54], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hider 2005 [56], Hildebrandt 2006 [57], Hoffman 2008 [58], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60], Miller 2006 [61], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Sarkar 2008 [63], Shyanbola 2007 [64], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Steele 2005 [67], Tam 2008 [68], Ufer 2004 [69], Van der Hooff 2008 [70] , Walsh 2009 [71], Weingart 2005 [72, 73], Wetzels 2008 [74] y Woods 2007 [75].

En lo concerniente al país de estudio, 18 de ellos fueron realizados en Estados Unidos (Abramson 2012 [43], Chrischilles 1992 [47], Devine 2010 [49], Elder 2004 [50], Gandhi 2000 [52], Gandhi 2006 [53], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hildebrandt 2006 [57], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60], Sarkar 2008 [63], Shyanbola 2007 [64], Singh 2009 [65], Steele 2005 [67], Walsh 2009 [71], Weingart 2005 [72, 73], Woods 2007 [75]), tres en los Países Bajos (Smits 2010 [66], Van der Hooft 2008 [70], Wetzels 2008 [74]), dos en Alemania (Fiss 2011 [51], Hoffman 2008 [58]), dos en Australia (Bhasale 1998 [44, 45, 46], Miller 2006 [61]), uno en Canadá (Ganjavi 2007 [54]), uno en España (Ministerio de Sanidad y Consumo 2008), uno en Hong Kong (Tam 2008 [68]), uno en Nueva Zelanda (Hider 2005 [56]), uno en Suecia (Ufer 2004 [69]) y uno en el Reino Unido (de Wet 2009 [48]).

En el anexo C se encuentra la información de las generalidades de los estudios incluidos tales como el diseño, la población participante, la metodología de detección de eventos adversos, los sitios de cuidado ambulatorio donde se desarrollaron los estudios y el tipo de estimador empleado.

### **3.1.3 Estudios excluidos**

En el anexo D se encuentra la tabla de estudios que cumplieron los criterios de inclusión, pero presentaron alguno de los criterios de exclusión.

## **3.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.**

En lo concerniente a la aplicabilidad de los ítems evaluados por la escala, se encontró que en nueve estudios (Fiss 2011 [51], Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40], Hope 2003 [59], Miller 2006 [61], Sarkar 2008 [63], Steele 2005 [67], Tam 2008 [68], Weingart 2005 [72, 73]) todos los ítems pudieron ser revisados. Cuatro estudios tuvieron un ítem no aplicable (Chrischilles 1992 [47], Devine 2010 [49], Hider 2005 [56], Woods 2007 [75]), diez estudios tuvieron dos ítems que no fue posible aplicar (Abramson 2012 [43], Bhasale 1998 [44, 45, 46], Gandhi 2000 [52], Gurwitz 2003 [55], Kaushal 2007 [60], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Singh 2009 [65], Van der Hooft 2008 [70], Walsh 2009 [71], Wetzels 2008 [74]), cinco estudios presentaron tres ítems no aplicables (de Wet 2009 [48], Elder 2004 [50], Gandhi 2006 [53], Shyanbola 2007 [64], Smits 2010 [66]) y en tres estudios se calificaron cuatro ítems con “no aplica” (Hildebrandt 2006 [57], Hoffman 2008 [58], Ufer 2004 [69]). Las razones para determinar un ítem como no aplicable fue la presencia de otra opción

distinta a la ofrecida por la pregunta – por ejemplo, estudios que no emplearon muestras porque seleccionaron a todo el espacio muestral disponible o porque el muestreo no fue realizado directamente a la unidad de análisis –, las características intrínsecas del diseño epidemiológico –por ejemplo, los estudios transversales no permiten establecer que los sujetos se encuentren en el mismo progreso de la enfermedad o factor de riesgo- o por ausencia del reporte de información que diera alguna respuesta a la pregunta solicitada.

Siete de los estudios en los cuales fue posible aplicar todos los ítems presentaron calificaciones mayores o iguales a 4/5 (Fiss 2011 [51], Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40], Sarkar 2008 [63], Steele 2005 [67], Tam 2008 [68], Weingart 2005 [72, 73])

Debido a que el estudio de Hope 2003 [59] corresponde a una evaluación económica, se evaluaron como ítems los recomendados para este tipo de estudios por el Esquema para la Evaluación de la Evidencia de Intervenciones en Salud Pública 4ª versión [35].

La información detallada de la puntuación y calificación de cada uno de los estudios se encuentra en el anexo E.

### **3.3 Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio.**

#### **3.3.1 Aspectos metodológicos de los estudios.**

Nueve estudios fueron iniciados antes del año 2000 (Bhasale 1998 [44, 45, 46], Chrischilles 1992 [47], Gandhi 2000 [52], Gandhi 2006 [53], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hider 2005 [56], Weingart 2005 [72, 73], Woods 2007 [75].); Nueve estudios iniciaron entre el año 2000 al 2004 (Devine 2010 [49], Hildebrandt 2006 [57], Hope 2003 [59], Hoffman 2008 [58], Kaushal 2007 [60], Miller 2006 [61], Steele 2005 [67], Ufer 2004 [69], Van der Hoof 2008 [70].); Diez estudios iniciaron después del año 2005 y hasta el año 2009 (Abramson 2012 [43], de Wet 2009 [48], Fiss 2011 [51], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Sarkar 2008 [63], Shyambola 2007, Smits 2010 [66], Tam 2008 [68], Walsh 2009 [71], Wetzels 2008 [74]); tres estudios no reportaron el periodo de realización del estudio (Elder 2004 [50], Ganjavi 2007 [54], Singh 2009 [65]).

La sección de diseño epidemiológico fue reportada en 22 estudios (Abramson 2012 [43], Chrischilles 1992 [47], Devine 2010 [49], Fiss 2011 [51], Gandhi 2000 [52], Gandhi 2006 [53], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hider 2005 [56], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60], Miller 2006 [61], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Sarkar 2008 [63], Shyanbola 2007 [64], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Steele 2005 [67], Ufer 2004 [69], Van der Hooft 2008 [70], Walsh 2009 [71], Wetzels 2008 [74]); de éstos, seis reportaron haber realizado estudios de cohorte (Fiss 2011 [51], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Kaushal 2006, Van der Hooft 2008 [70], Walsh 2009 [71]), seis indicaron que su diseño era corte transversal o encuestas (Chrischilles 1992 [47], Gandhi 2000 [52], Hider 2005 [56], Miller 2006 [61], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Ufer 2004 [69]), cuatro estudios reportaron generalidades del estudio como estudios observacionales o revisión de reportes (Gandhi 2006 [53], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Wetzels 2008 [74]), tres estudios realizaron comparaciones antes - después (Abramson 2012 [43], Devine 2010 [49], Steele 2005 [67]), un estudio reportó ser longitudinal (Shyanbola 2007 [64]), un estudio correspondió a un análisis económico (Hope 2003 [59]), y un estudio reportó ser anidado en un programa nacional (Sarkar 2008 [63]). En lo referente a la direccionalidad de los estudios, ésta se pudo determinar mediante la revisión de la metodología o el reporte de la direccionalidad en 23 estudios (Abramson 2012 [43], Bhasale 1998 [44, 45, 46], Chrischilles 1992 [47], Elder 2004 [50], Fiss 2011 [51], Gandhi 2000 [52], Gandhi 2006 [53], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hider 2005 [56], Hildebrandt 2006 [57], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60], Miller 2006 [61], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Sarkar 2008 [63], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Steele 2005 [67], Ufer 2004 [69], Walsh 2009 [71], Weingart 2005 [72, 73], Wetzels 2008 [74]): 11 estudios fueron prospectivos (Abramson 2012 [43], Bhasale 1998 [44, 45, 46], Elder 2004 [50], Fiss 2011 [51], Gurwitz 2003 [55], Hanlon 2006 [40], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60], Steele 2005 [67], Weingart 2005 [72, 73], Wetzels 2008 [74]), seis estudios fueron de corte transversal (Chrischilles 1992 [47], Gandhi 2000 [52], Hider 2005 [56], Miller 2006 [61], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Ufer 2004 [69]), cinco estudios fueron retrospectivos (Gandhi 2006 [53], Hildebrandt 2006 [57], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Walsh 2009 [71]) y un estudio fue anidado (Sarkar 2008 [63]).

Los estudios que indicaron haber hecho algún tipo de seguimiento a los pacientes en la detección de eventos adversos y daño asociado a incidentes adversos reportaron



periodos de dos meses (Gurwitz 2003 [55]) tres meses (Weingart 2005 [72, 73]), cuatro meses (Hope 2003 [59]), seis meses (Ganjavi 2007 [54]), nueve meses (Steele 2005 [67]) y un año o más (Abramson 2012 [43], Devine 2010 [49], Hanlon 2006 [40], Sarkar 2008 [63], Singh 2009 [65]).

En lo referente a los aspectos éticos de los estudios realizados, tres estudios no reportaron la fuente de financiación del estudio o sus investigadores (Hildebrandt 2006 [57], Tam 2008 [68], Woods 2007 [75]), Seis estudios no reportaron aprobación metodológica o ética de los proyectos (Bhasale 1998 [44, 45, 46], Chrischilles 1992 [47], Elder 2004 [50], Hider 2005 [56], Ufer 2004 [69], Woods 2007 [75]). De los 14 estudios que reportaron el ítem de conflictos de interés (Abramson 2012 [43], de Wet 2009 [48], Devine 2010 [49], Fiss 2011 [51], Gandhi 2006 [53], Hoffman 2008 [58], Miller 2006 [61], Sarkar 2008 [63], Shyanbola 2007 [64], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66], Steele 2005 [67], Walsh , 2009, Wetzels 2008 [74]), dos de ellos declararon la presencia de conflictos de interés: uno en tres investigadores (Gandhi 2006 [53]) y el otro de dos integrantes (Steele 2005 [67])

### **3.3.2 Población y sitio de los estudios realizados.**

El anexo A muestra las características de la población evaluada y las características de las instituciones participantes en los estudios. En cinco estudios participaron instituciones públicas (de Wet 2009 [48], Wetzels 2008 [74], Hanlon 2006 [40], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Hider 2005 [56]), seis estudios fueron desarrollados en instituciones privadas (Walsh 2009 [71], Sarkar 2008 [63], Kaushal 2007 [60], Steele 2005, Elder 2004 [50], Weingart 2005 [72, 73]), dos estudios fueron realizados en instituciones con algún tipo de vinculación académica (Abramson 2012 [43], Gandhi 2000 [52]), nueve estudios reportaron la participación de múltiples instituciones: algunas pertenecientes a cooperativas o servicios comunitarios (Hildebrandt 2006 [57], Smits 2010 [66]), otras pertenecientes a regiones, estados o a muestreos nacionales (Bhasale 1998 [44, 45, 46], Chrischilles 1992 [47], Fiss 2011 [51], Hoffman 2008 [58], Miller 2006 [61], Van der Hooft 2008 [70], Woods, 2007), y dos reportaron vinculación de múltiples instituciones sin otra especificación (Devine 2010 [49], Hope 2003 [59])

En lo concerniente a los tamaños de muestra calculados y muestreos reportados, tres estudios reportaron la convocatoria a toda la población elegible (Bhasale 1998 [44, 45, 46], Gurwitz 2003 [55], Hildebrandt 2006 [57]), seis estudios reportaron la

realización de muestreo por conveniencia (de Wet 2009 [48], Elder 2004 [50], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Shyanbola 2007 [64], Smits 2010 [66], Walsh 2009 [71]), tres estudios reportaron la realización de un muestreo aleatorio (Gandhi 2006 [53], Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40],), uno reportó la selección de instituciones, sin especificar si ésta fue aleatoria o por conveniencia (Kaushal 2007 [60]); un estudio reportó la selección de una submuestra de un programa nacional (Miller 2006 [61]) y otro reportó la inclusión de todos los pacientes participantes en un estudio previo (Sarkar 2008 [63]) y dos estudios reportaron la realización de un muestreo representativo de instituciones (Hider 2005 [56], Woods 2007 [75]). Dos estudios refirieron los parámetros considerados para la realización de una estimación previa del tamaño de muestra (Tam 2008 [68], Steele 2005 [67]).

### **3.3.3 Métodos e instrumentos empleados en la detección de Eventos Adversos o daño asociado a Incidentes Adversos.**

Las metodologías empleadas para la detección de Eventos Adversos o el daño asociado a incidentes adversos por cada estudio incluido se encuentran detalladas en el anexo A.

Las tablas 3-1, 3-2, 3-3 y 3-4 presentan los métodos, instrumentos y frecuencias empleados en la detección y evaluación de Eventos Adversos (Tabla 3-1), Eventos Adversos asociados a Medicamentos (Tabla 3-2) y el daño asociado a Incidentes Adversos (Tablas 3-3 y 3-4) en los estudios incluidos. Adicionalmente indica el personal que determinó la presencia del evento adverso o daño asociado al incidente adverso y si los instrumentos utilizados en los estudios contaron con al menos validez de apariencia.

Tabla 3-1 Métodos, instrumentos, estimadores y frecuencias empleadas para la detección de Eventos Adversos (EA) en cuidado ambulatorio.

AUTOR –AÑO- PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL EA	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE EA	IC 95%	EA PREVENIBLE S
Gandhi 2006 Estados Unidos [53]	Revisión de reclamos realizados a las aseguradoras.	Empleo de cuatro instrumentos: Evaluación de componente administrativo con escala de 9 puntos, evaluación del papel de ciertos factores contribuyentes, Evaluación de la falla a través de escala de 6 puntos y creación y evaluación de la secuencia del proceso de atención para determinar el origen del daño.	No Reportado	Médicos, Residentes de tercer año de Medicina Interna.	Prevalencia	Errores de reclamación	(181/307) 59%	No reportado	No reportado

AUTOR –AÑO- PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL EA	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE EA	IC 95%	EA PREVENIBLE S
Hider 2005 Nueva Zelanda [56]	Verificación de cumplimiento de criterios en las admisiones por parte de enfermeras.	Implementación de instrumentos específicos en la revisión de las admisiones seleccionadas en la muestra.	Si	Médicos entrenados.	Prevalencia	Admisiones relacionadas con un EA	(167/6579) 2.6%	2.0 -3.1	45.5%
Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 España [62]	Diligenciamiento de formulario propio del estudio.	Puntuación de ocurrencia del evento	Si	Médicos de Familia MiR, Enfermero/as, Pediatras	Prevalencia	Consultas	(1074/96047) 11.18%	10.52 – 11.85	70.2%
Sarkar 2008 Estados Unidos [63]	Valores de glicemia, requerimiento por parte el paciente antes o durante las entrevistas realizadas por la enfermera	Revisión de la información por parte de dos médicos empleando una taxonomía de seguridad propia del estudio.	No reportado	Médicos generales	Incidencia Acumulada	Pacientes	84%	No reportado	87.12%

AUTOR –AÑO- PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL EA	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE EA	IC 95%	EA PREVENIBLE S
Wetzels 2008 Países Bajos [74]	Reportes de Médicos, Farmaceutas, Experiencias de pacientes, Registros Médicos y Registros de Pacientes muertos.	Mismos reportes de médicos y farmaceutas y evaluación de los registros por parte de los investigadores.	No reportado	Médicos Generales, Farmaceutas e Investigadores	Eventos por 1000 pacientes	Pacientes Prescripciones Muertes	5/1000 6/16320 1-2 /10	No reportado	No reportado
Woods 2007 Estados Unidos [75]	Revisión de los registros seleccionados en la muestra.	Escala de 6 puntos	No reportado	Médicos Revisores	Prevalencia	Egresos	(101/14700) 0.68%	No reportado	(31/101) 30.69

**Tabla 3-2 Métodos, instrumentos, estimadores y frecuencias empleadas para la detección de Eventos Adversos secundarios a Medicamentos (ADE's) en cuidado ambulatorio.**

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Chrischilles 1992 Estados Unidos [47]	Encuesta a pacientes	Comparación de los resultados con textos de referencia.	No reportado	No especificado	Prevalencia	Pacientes	(318/3170) 10%	8.97 – 11.09	No reportado
Devine 2010 Estados Unidos [49]	No métodos de detección previos. Se instauró un programa de prescripción.	Evaluación de prescripciones de manera independiente.	No reportado	Dos Farmaceutas clínicos entrenados.	Incidencia	Prescripciones	13/10169	No Estimado	No es posible determinar.
Fiss 2011 Alemania [51]	Revisiones domiciliarias de medicamentos (HMR)	Lista de chequeo (Fick) para potencial Inapropiada medicación (PIM)	No reportado	No especificado	Prevalencia	Pacientes	(39/744) 5.2%	No estimado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Gandhi 2000  Estados Unidos [52]	Encuesta a pacientes. Revisión de registros médicos por parte de enfermeras	Revisión de casos empleando criterios de Naranjo	No reportado	Médico	Prevalencia	Complicaciones a medicamentos  Revisión de registros	(394/2248) 18%  (64/2248) 2.84%	No estimado	13%  13%
Ganjavi 2007  Canadá [54]	Entrevista a pacientes y sus cuidadores	Evaluación independiente de casos que hayan reportado la presencia de evento.	No reportado	Dos revisores clínicos	Incidencia	Pacientes	(24/242) 9.9%	No estimado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Gurwitz 2003 Estados Unidos [55]	Reportes de cuidadores de la salud, revisión de epicrisis, revisión de notas de urgencias, señales generadas por computador, revisión de notas clínicas, revisión de reportes de incidentes administrativos	Revisión independiente por pares empleando una revisión estructurada.	No reportado	Médicos seleccionados del grupo de los 4 autores del estudio.	Densidad de Incidencia	Pacientes - año	(1523/27617 ) 50.1/1000	47.6 – 52.6	13.8/1000



AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Hanlon 2006  Estados Unidos [40]	Resúmenes de pacientes, entrevistas telefónicas por parte de un farmacéuta clínico entrenado	Revisión de resúmenes por parte de Enfermeras aplicando herramientas de tamizaje, Evaluación de ADE's potenciales por parte de farmacéutas. Aplicación de criterios de Naranjo para evaluación de causalidad.	No reportado	Geriatras y Gerofarmacéutas.	Inc. Acumulada  D. Incidencia	Pacientes  Pacientes-día	33%  1.92/1000	No estimado	16%

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Hope 2003 Estados Unidos [59]	<p>Dos grupos de comparación: Grupo control: Revisión de señales generadas por programa por parte de un farmacéuta.</p> <p>Grupo intervención: Revisión escalonada de las señales: señal, análisis del dato, revisión por enfermera y revisión final por farmacéuta o médico.</p>	Verificación de dudas y de la información de lo recolectado por los grupos a comparar.	No reportado	Farmacéutas o Médicos.	Incidencia Acumulada	Señales -  Pacientes -	777/8316  777/52628	No estimado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Kaushal 2007 Estados Unidos [60]	Revisión de prescripciones, encuesta a pacientes, revisión de formatos de oficina	Revisión independiente de la información compilada en el proceso de detección	Si	Médicos revisores	Incidencia Acumulada	Pacientes  ADE's prevenibles  ADE's no prevenibles	(57+226/1788) 15.82%  (57/1788) 3%  (226/1788) 13%	3 – 4   11 – 15	3%
Miller 2006 Australia [61]	Registro de muestra de pacientes por parte de Médicos Generales	Encuestas (#3)	No reportado	Médicos Generales	Prevalencia	Pacientes	(852/8215) 10.4%	9.4 – 11.4	23.2%
Shyanbola 2007 Estados Unidos [64]	Autoreporte de ADE's por parte de los pacientes. Se recolectó la información a través de una encuesta.	No realizada.	No reportado	Pacientes	Incidencia Acumulada	No especificado Preintervención  Postintervención	(N=12) 10.3%  (N=2) 4.3%	No especificado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Steele 2005  Estados Unidos [67]	Programas (CPOE y CDSS)	Revisión de muestra de registros empleando escala de Naranjo.	Si	Investigador	Prevalencia	Encuesta 2005  Encuesta 2007  Pacientes que contestaron ambas encuestas:  Año 2005  Año 2007	(230/1220) 18.8%  (208/1204) 20.4%  (80/436) 18.4%  (106/436) 24.3%	No especificado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Tam 2008 China (Hong Kong) [68]	Reporte Voluntario, Revisión de cuadros y encuesta a pacientes	Mismos métodos de captura. Empleo de Escala de Naranja para determinar tipo de EA.	No reportado	Profesionales de Salud (Enfermeras, Médicos y no especificados)	Incidencia Acumulada	En todos los métodos, órdenes médicas:  Reporte Voluntario  Registros Médicos:  Encuesta	  (132/73117) 0.18%  (107/5466) 1.96%  (15/1438) 1.04%	  0.15 – 0.21   1.59 – 2.33  0.54 – 1.56	  4.6%  15%  14.3%

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Ufer 2004 Suecia [69]	Reporte obligatorio de posibles ADE's por parte de los médicos pertenecientes al sistema de salud del país.	Evaluación de reportes por unidades de farmacovigilancia	No reportado	Residente en farmacología clínica, y uno entre: enfermera registrada o farmacéuta	Prevalencia	Pacientes / Población a 2002:  ADE's / Población a 2002  Pacientes / Prescripciones a 2002  ADE's/Total prescripciones a 2002	112/1736656  158/1736656  112/2832438  158/2832438	No especificado	No reportado

AUTOR – AÑO-PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL ADE	ESTIMADOR REPORTADO	DENOMINADOR	FRECUENCIA DE ADE's	IC 95%	ADE's PREVENIBLES
Van der Hooft 2008 Países Bajos [70]	Compilación de registros de egreso de los sitios de práctica general	Evaluación de egresos por parte de dos evaluadores, de manera independiente.	Si	4 Médicos con entrenamiento en farmacovigilancia	Incidencia Acumulada	Admisiones	(122/3515) 3.5%	2.9 – 4.1	39.4%
Weingart 2005 Estados Unidos [72] [73]	Entrevista a pacientes, revisión de registros médicos por parte de enfermeras, encuesta a médicos, revisión de reportes de síntomas asociados a medicamentos.	Revisión independiente de entrevistas, formatos y referencias de medicación.	No reportado	Dos internistas certificados	Incidencia Acumulada	Pacientes con sintomatología	(166/286) 58%	No reportado	10.8%

Tabla 3-3 Métodos e Instrumentos para la detección de daño asociado a Incidentes Adversos (IA).

AUTOR –AÑO- PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL DAÑO ASOCIADO A IA
Abramson 2012 Estados Unidos [43]	Revisión de casos antes y después de la instauración del nuevo sistema de prescripción por parte de enfermeras entrenadas. Revisión de los reportes por parte de uno de los investigadores para verificación de la clasificación de los errores	Revisión de los posibles casos con sospecha de ADE's de manera independiente.	No reportado	Médicos
Bhasale 1998 Australia [44] [45] [46]	Envío voluntario de reportes por parte de Médicos generales	Mismo formulario del proceso anterior	No reportado	Médicos generales que aceptaron participar en el estudio
Elder 2004 Estados Unidos [50]	Formulario especializado diligenciado por médicos entrenados en su diligenciamiento.	Entrevista a médicos participantes en la etapa anterior	No reportado	Médicos.
Hildebrandt 2006 Estados Unidos [57]	Transcripción de llamadas de consulta a base de datos electrónica.	Revisión y asignación de códigos de taxonomía de las transcripciones a través de método de consenso de un equipo de tres miembros	No reportado	Tres integrantes entrenados en codificación, uno de ellos médico.
Hoffman 2008 Alemania [58]	Diligenciamiento de reporte electrónico.	Revisión y evaluación independiente de cada reporte de acuerdo a la definición del Instituto de Medicina.	No reportado	Dos médicos



AUTOR –AÑO- PAÍS	MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN	MÉTODO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS VALIDADOS	PERSONAL QUE DETERMINÓ LA PRESENCIA DEL DAÑO ASOCIADO A IA
Singh 2009 Estados Unidos [65]	Diseño e implementación de sistema de alertas en la revisión de registros médicos por parte de asistentes de investigación entrenados	Revisión de registros con alarmas positivas por parte de un equipo compuesto por un Médico y un Farmaceuta.	No reportado	Médico y Farmaceuta
Smits 2010 Países Bajos [66]	Revisión de Registros Médicos por parte de un Médico y un estudiante de medicina de último año. Posteriormente, los casos clasificados como potencialmente inseguros en el cuidado fueron revisados por un grupo de médicos para determinar la presencia de un incidente adverso.	Evaluación de incidentes con base en documento (Clasificación Internacional de Errores Médicos en Cuidado Primario). La evaluación del daño fue a través de una escala	Si	Panel de médicos.
Walsh 2009 Estados Unidos [71]	Reportes de personal de salud. Revisión de registros de egreso. Revisión de notas del servicio de urgencias, Revisión de alarmas generadas por computador. Revisión electrónica de notas clínicas. Revisión de reportes administrativos referentes a errores de medicación.	Evaluación independiente de incidentes a través de un instrumento estandarizado.	No reportado	Médicos
de Wet 2009 Reino Unido [48]	Empleo de herramienta de detección de alarmas.	Documento de referencia (Concilio Nacional de reporte de errores de medicamentos)	Si	No reportado

**Tabla 3-4 Estimadores y frecuencias empleadas en la detección de daño asociado a Incidentes Adversos (IA).**

AUTOR – AÑO-PAÍS	ESTIMADOR REPORTADO IA	FRECUENCIA INCIDENTES ADVERSOS (IC 95%)	DENOMINADOR FRECUENCIA DAÑO ASOCIADO A IA	FRECUENCIA DE DAÑO ASOCIADO A IA	DAÑO ASOCIADO AL IA IC 95%	IA PREVENIBLES
Abramson 2012 Estados Unidos [43]	Tasa por 100 prescripciones	Basal (Pre): 35.7 12 sem (post): 21.1 Año (post): 12.2	Prescripciones	0		0
Bhasale 1998 Australia [44] [45] [46]	Frecuencias absolutas	No reportado	Incidentes Escala Daño potencial: 1 2 3 4 5	13% 16% 15% 20% 36%	No reportado	No reportado
Elder 2004 Estados Unidos [50]	Incidencia Acumulada	83/351	Visitas	(15/351) 4,3%	No reportado	4,3%
Hildebrandt 2006 Estados Unidos [57]	Proporciones no especificadas	119/4949 llamadas	No especificado Daño clínico En riesgo de daño futuro Dolor o disconfort	2% 1% 26%	No reportado	No reportado
Hoffman 2008 Alemania [58]	Frecuencias absolutas	No reportado	Incidentes	(78/188) 41.5%	No reportado	No reportado
Singh 2009 Estados Unidos [65]	Proporciones no especificadas	(645/1289 reportes) 50%	Alertas	(232/908) 25.5%	No reportado	92/232
Smits 2010 Países Bajos [66]	Incidencia	(27/1145 registros) 2.4% (IC 95% 1.5% – 3.2%)	Incidentes	(8/27) 30%	No reportado	No reportado
Walsh 2009 Estados Unidos [71]	Tasa de errores – Incidencia Acumulada	(112/ 8.1/100 visitas (IC 95% 6.8 – 9.7) 9.4/1000 órdenes médicas (IC 95% 7.7 – 11.1)	Errores con daño/100 visitas /1000 órdenes médicas	1.1/100 1.3	No reportado	No reportado
de Wet 2009 Reino Unido [48]	Frecuencia absoluta Proporción Tasa de evento	730 alarmas positivas, Error sin ocurrencia de daño: 17/500 3.4%	Registros de pacientes Consultas	(47/500) 9.4% 1/48	No reportado	42%

De los estudios que evaluaron Eventos Adversos, un estudio (Wetzels 2008 [74]) utilizó como definición de Evento Adverso la estipulada por la Organización Mundial de la Salud, dos estudios emplearon escalas de calificación para determinar la presencia de éste (Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Woods 2007 [75] ), dos estudios emplearon definiciones propias de sus contextos, bien fueran nacionales (Hider 2005 [56]) o del estudio en el cual estaba anidado (Sarkar 2008 [63]) y un estudio empleó la definición dada por el Comité de Calidad de la Salud en América (Gandhi 2006 [53])

En los estudios que evaluaron exclusivamente Eventos Adversos secundarios a Medicamentos, cuatro (Gandhi 2000 [52], Hanlon 2006 [40], Steele 2005 [67], Tam 2008 [68]) consideraron como definición y herramientas de evaluación los criterios propuestos por Naranjo y colaboradores en 1981, los cuales realizan una aproximación causal entre el medicamento y el Evento Adverso a través de un cuestionario de 10 ítems [76]. Cinco estudios (Devine 2010 [49], Ganjavi 2007 [54], Gurwitz 2003 [55], Hope 2003 [59], Shyanbola 2007 [64]) definieron el Evento Adverso según definiciones reportadas en publicaciones anteriores, tres estudios (Chrischilles 1992 [47], Miller 2006 [61], Weingart 2005 [72, 73]) formularon definiciones propias de ADE. Un estudio definió el Evento Asociado a Medicamento como el daño asociado a una inadecuada prescripción (Fiss 2011 [51]). Otro estudio empleó la definición del Instituto Nacional de Medicina de los Estados Unidos (Kaushal 2007 [60]) y dos estudios emplearon la definición de la OMS (Ufer 2004 [69], Van der Hooff 2008 [70]) , Dos estudios clasificaron el daño asociado al ADE's como serio, significativo o con compromiso vital (Kaushal 2007 [60], Weingart 2005 [72, 73]).

En los estudios que determinaron daño asociado a la presencia de Incidentes Adversos, la definición del daño asociado fue obtenida del Comité de Calidad de la Salud en América en un estudio (de Wet 2009 [48]), otro estudio empleó para la determinación de daño la escala de Naranjo y colaboradores (Abramson 2012 [43] [43]), tres estudios formularon sus propias definiciones de daño asociado (Elder 2004 [50], Hildebrandt 2006 [57], Walsh 2009 [71]), un estudio realizó la adaptación de la definición empleada en un estudio previo (Hoffman 2008 [58]) y otro estudio catalogó el potencial de daño a través de una escala propia (Bhasale 1998 [44, 45, 46]).

En lo referente a las fuentes de información empleadas para la detección, 22 estudios emplearon una fuente de información: siete estudios crearon herramientas propias de captura de información (Bhasale 1998 [44, 45, 46], de Wet 2009 [48], Elder 2004 [50],

Fiss 2011 [51], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Singh 2009 [65], Smits 2010 [66]), tres estudios diseñaron programas de captura de información por medios electrónicos (Hoffman 2008 [58], Hope 2003 [59], Steele 2005 [67]), cinco estudios realizaron encuestas (Chrischilles 1992 [47], Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40], Miller 2006 [61], Shyanbola 2007 [64]), dos de ellos telefónicas (Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40]), cuatro estudios hicieron la revisión de Historias Clínicas o Reportes de Consulta (Abramson 2012 [43] [43], Hider 2005 [56], Van der Hooft 2008 [70] , Woods 2007 [75] ), un estudio empleó la base que quejas a las aseguradoras (Gandhi 2006 [53]), otro estudio empleó la base nacional de reporte de eventos adversos (Ufer 2004 [69]) y uno diseñó una base de datos a partir de la información compilada en las llamadas telefónicas (Hildebrandt 2006 [57]). Dos estudios realizaron la captura de información a través de dos fuentes: Revisión de prescripciones – Registros médicos y Encuesta a pacientes - (Gandhi 2000 [52], Kaushal 2007 [60]). Cuatro estudios usaron tres fuentes de información: un estudio recurrió a la revisión de prescripciones, registros electrónicos / prescripción del sistema de farmacia y los datos clínicos del paciente (Devine 2010 [49]) un estudio refirió como herramientas la presencia de alteraciones de paraclínicos, el requerimiento del paciente o detección del evento durante la entrevista de seguimiento al paciente (Sarkar 2008 [63]); otro estudio utilizó el reporte voluntario, revisión de reportes y encuesta al paciente (Tam 2008 [68]) y otro estudio refirió la realización de entrevistas a los pacientes, revisión de registros médicos, y realización de encuesta a los médicos (Weingart 2005 [72, 73]). Un estudio empleó cinco fuentes de información para la caracterización de sus desenlaces: Reportes de EA por parte de los médicos, reportes de EA referidos por los farmacéutas, experiencias propias de los pacientes, revisión de una muestra de registros médicos y evaluación de historia de pacientes muertos (Wetzels 2008 [74]). Finalmente, dos estudios usaron seis fuentes de información para caracterizar sus casos: reportes electrónicos realizados por profesionales en salud, revisión de resúmenes de egreso de pacientes, revisión de notas del servicio de urgencias, implementación de señales generadas por computador, revisión de notas clínicas en formato electrónico y revisión de reportes de incidentes administrativos relacionados con errores de medicación (Gurwitz 2003 [55], Walsh 2009 [71]).

### **3.3.4 Estimadores de frecuencia en la detección de Eventos Adversos.**

La tabla 3-1 presenta los estimadores y las frecuencias obtenidas en los estudios que determinaron la presencia de Eventos Adversos (Tabla 3-1). La tabla 3-2 presenta los resultados de las estimaciones de Eventos Adversos asociados a Medicamentos (Tabla 3-2). La tabla 3-4 presenta las estimaciones de frecuencia de incidentes adversos y de la frecuencia de daño asociado a la presencia de Incidentes Adversos (Tabla 3-4)

De los 15 estudios que reportaron otros aspectos relacionados con la presencia de Eventos Adversos o daño Asociado a Incidentes Adversos, siete reportaron alguna aproximación de seriedad del evento a través de frecuencias absolutas (Gurwitz 2003 [55], de Wet 2009 [48]) o frecuencias absolutas y relativas (Tam 2008 [68], Kaushal 2007 [60], Van der Hooft 2008 [70], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62]). Las frecuencias relativas de seriedad se encontraron entre el 2.7% (Van der Hooft 2008 [70]) al 14% (Kaushal 2007 [60]). Un estudio reportó discapacidad asociada, la cual fue del 16.8% (Hider 2005 [56]).

## **3.4 Estimadores de frecuencia en la detección de Eventos Adversos – Evaluación cuantitativa.**

### **3.4.1 Categorización de los estudios.**

Las figuras 3-1 y 3-2 muestran la distribución de los estudios de acuerdo a las categorías planteadas.

Con base en estos resultados, se lograron organizar los siguientes subgrupos

- Por tipo de evento evaluado:
  - Eventos Adversos – Numerador Eventos
  - Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes.
  - Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Eventos – Denominador Pacientes.
  - Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Eventos – Denominador admisiones, visitas, prescripciones.

- Incidentes con daño – Numerador Eventos – Denominador Alertas, triggers, errores, incidentes.
  
- Por fuente empleada para definir la presencia del evento:
  - Fuente propia – denominador pacientes.
  - Fuente propia – denominador admisiones, visitas, prescripciones.
  - Estudios previos – denominador admisiones, visitas, prescripciones.
  
- Por población:
  - Población general – ADE's
  
- Por unidad de medida numerador:
  - Numerador pacientes – denominador pacientes.
  - Numerador Eventos – denominador pacientes.

Figura 3-1 Clasificación de los estudios según aspectos temáticos

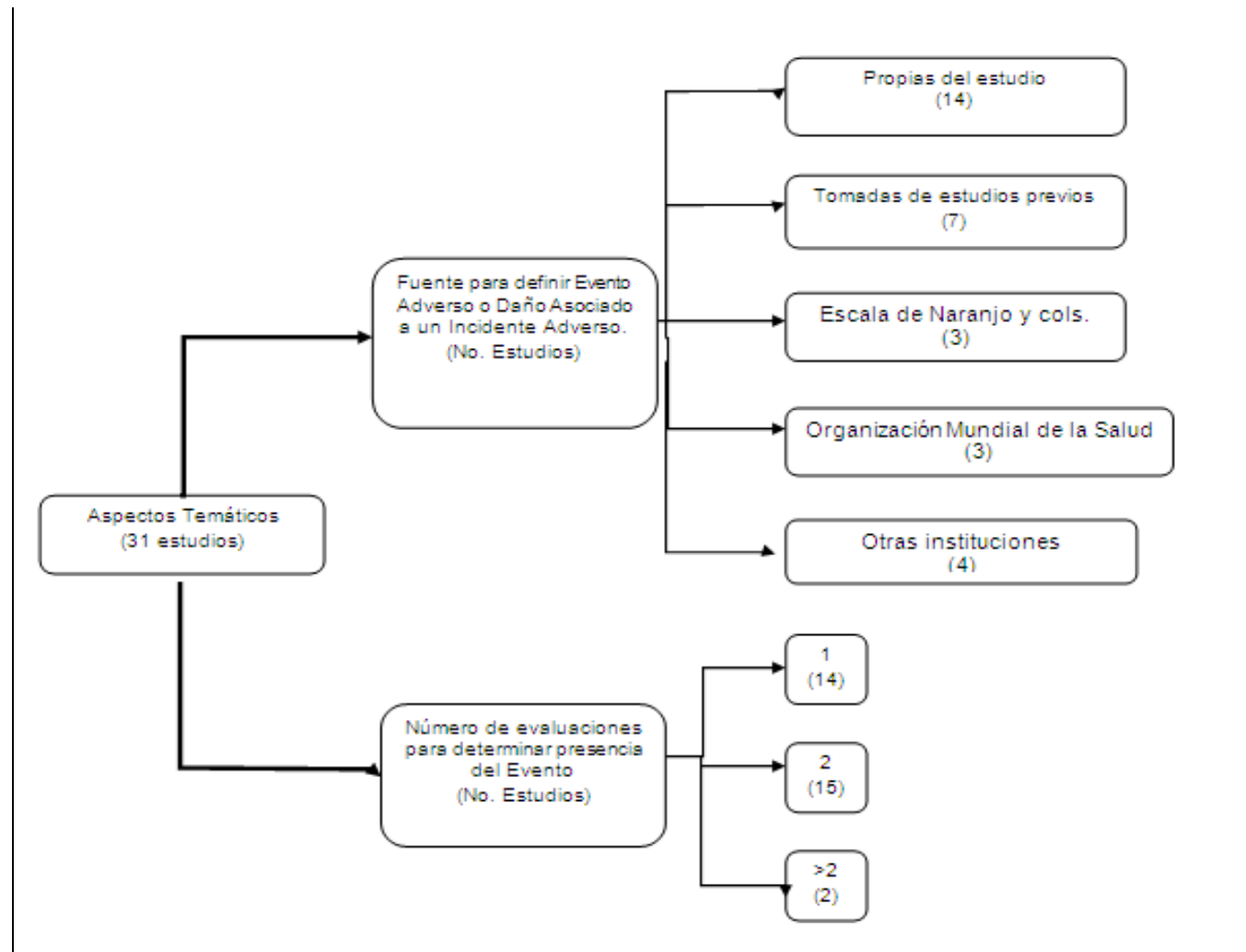
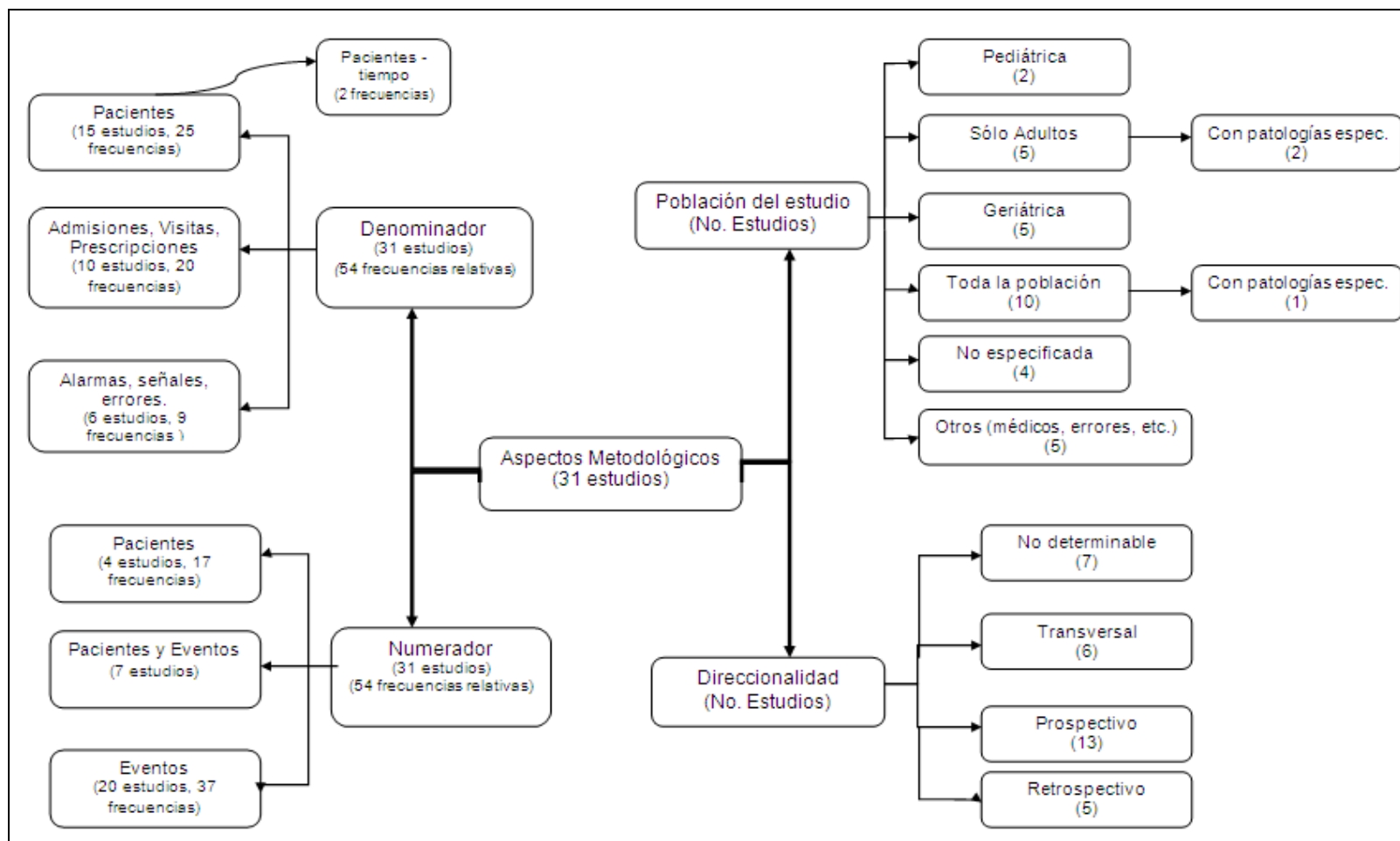


Figura 3-2 Clasificación de los estudios según aspectos metodológicos.





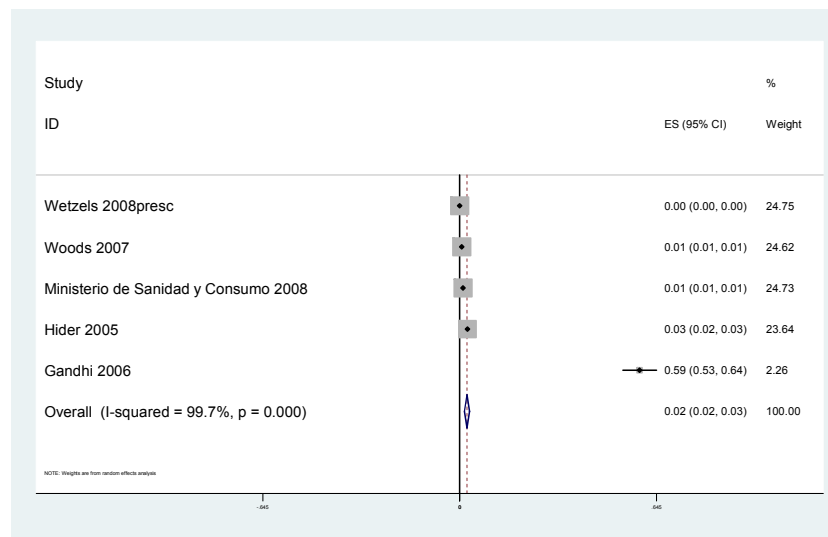
### 3.4.2 Categorías según tipo de evento adverso

- Evento Adverso – Numerador Eventos: Se incluyeron las frecuencias reportadas por los estudios de Gandhi 2006 [53], Hider 2005 [56], Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62], Wetzels 2008 [74] y Woods 2007 [75]. La heterogeneidad encontrada por efectos aleatorios en las técnicas directa y de doble arco seno fue de 99.7% y por la transformación logit fue de 99.8%.

▪

La figura 3-3 muestra el forest plot de esta categoría por Meta-análisis de proporciones directas – efectos aleatorios.

**Figura 3-3 Forest plot categoría Evento Adverso – Numerador Eventos. (Método directo, efectos aleatorios)**

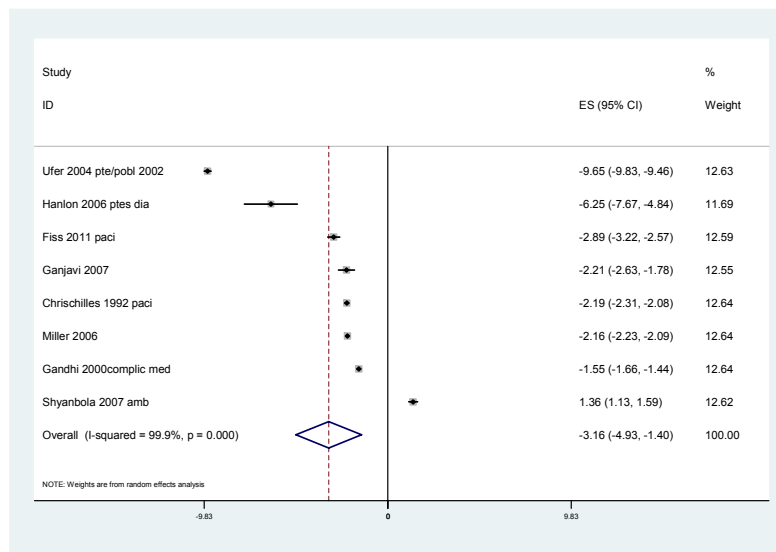


- Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes: Se incluyeron las frecuencias reportadas por los estudios de Chrischilles 1992 [47], Fiss 2011 [51], Gandhi 2000 [52], Ganjavi 2007 [54], Hanlon 2006 [40], Miller 2006 [61], Shyanbola 2007 [64] y Ufer 2004 [69]. La heterogeneidad encontrada por efectos aleatorios en todas las técnicas fue de 99.9%.

▪

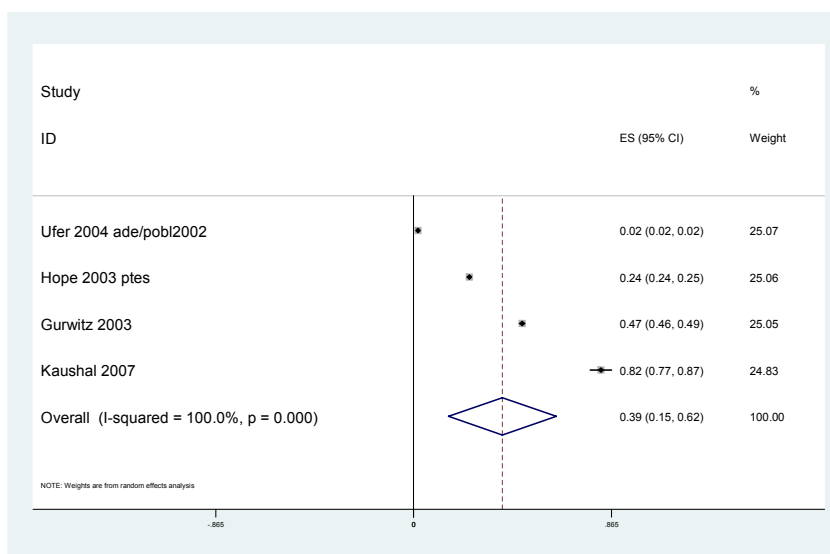
La figura 3-4 muestra el forest plot de esta categoría por Meta-análisis de las proporciones con transformación logarítmica – efectos aleatorios.

**Figura 3-4 Forest plot categoría ADE's – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes.  
(Método logit, efectos aleatorios)**



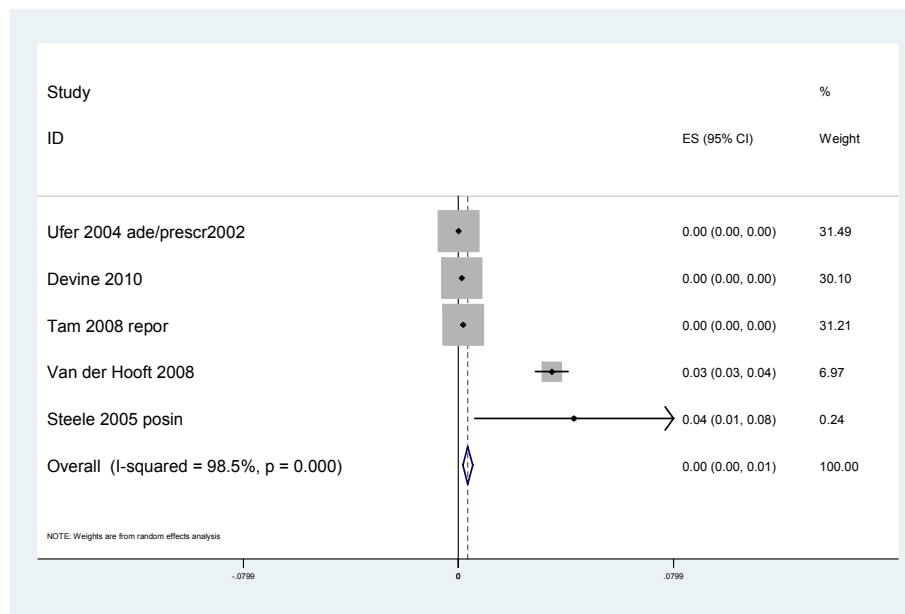
- Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Eventos – Denominador Pacientes. Se incluyeron las frecuencias reportadas por los estudios de Gurwitz 2003 [55], Hope 2003 [59], Kaushal 2007 [60] y Ufer 2004 [69]. La heterogeneidad encontrada por efectos aleatorios en la técnica directa fue de 99.9% y 100% en mediante las transformaciones logit y doble arco seno.
- La figura 3-5 muestra el forest plot de esta categoría por Meta-análisis de las proporciones con transformación doble arco seno – efectos aleatorios.

**Figura 3-5 Forest plot categoría ADE's – Numerador Pacientes – Denominador Pacientes.  
(Método doble arco seno, efectos aleatorios)**

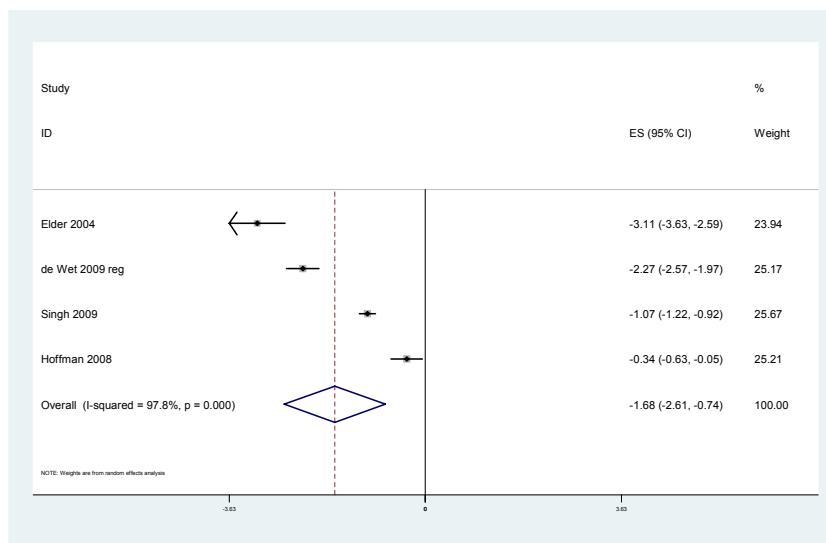


- Reacciones Adversas a Medicamentos – Numerador Eventos – Denominador admisiones, visitas, prescripciones. Las frecuencias incluidas en este grupo correspondieron a las reportadas por los estudios de Devine 2010 [49] 2010, Steele 2005 [67] -postintervención- Tam 2008 [68], Ufer 2004 [69] y Van der Hooft 2008 [70]. La heterogeneidad encontrada por efectos aleatorios en la técnica directa fue de 98.5%, 99.5% en la técnica de doble arco seno y 99.9% en mediante las transformación logit.
- La figura 3-6 muestra el forest plot de esta categoría por Meta-análisis de las proporciones directas – efectos aleatorios.

**Figura 3-6 Forest plot categoría ADE's – Numerador Eventos – Denominador Admisiones, visitas, prescripciones. (Método directo, efectos aleatorios)**



- Incidentes con daño – Numerador Eventos – Denominador Alertas, triggers, errores, incidentes. Las frecuencias incluidas en este grupo se tomaron de las proporciones reportadas en los estudios de Elder 2004 [50], de Wet 2009 [48], Hoffman 2008 [58] y Singh 2009 [65]. La heterogeneidad encontrada por modelo de efectos aleatorios en la técnica directa fue de 98.6%, por transformación logit de 97.8% y por doble arco seno de 98.4%
- La figura 3-7 muestra el forest plot de este grupo por meta-análisis de las proporciones con transformación logarítmica – efectos aleatorios.

**Figura 3-4 Forest plot categoría IA – Numerador eventos – Denominador Alertas, triggers, errores, incidentes. (Método logit, efectos aleatorios)**

### 3.4.3 Otras categorías

La tabla 3-5 presenta los resultados de la heterogeneidad obtenida por cada uno de las técnicas, empleando modelos de efectos aleatorios, de acuerdo a cada una de las categorías generadas por este sistema de clasificación.

**Tabla 3-5 Valores de heterogeneidad de otras categorías (Modelo de efectos aleatorios).**

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	PROPORC. DIRECTAS	TRANSF. LOGIT	TRANSF. DOBLE ARCO SENO
<i>Por fuente de definición de Evento Adverso</i>				
Estudios que realizaron su propia definición de Evento Adverso Denominador Pacientes	Chrischilles 1992 [47] Fiss 2011 [51] Hildebrandt 2006 [57] Miller 2006 [61] Sarkar 2008 [63] Weingart 2005 [72, 73]	99.6%	99.5%	99.5
Estudios que realizaron su propia definición de Evento Adverso Denominador Admisiones – Visitas – Prescripciones	Hider 2005 [56] Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 [62] Tam 2008 [68] Walsh 2009 [71] Woods 2007 [75]	97.8%	97.5%	97.3%
Estudios que definieron evento según concepto emitido por otro estudio previo. Denominador Pacientes	Gandhi 2000 [52] Ganjavi 2007 [54] Gurwitz 2003 [55] Hope 2003 [59] 2003	99.7%	99.8%	99.8%

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	PROPORC. DIRECTAS	TRANSF. LOGIT	TRANSF. DOBLE ARCO SENO
<i>Por población</i>				
Población General – ADE's	Devine 2010 [49] Miller 2006 [61] Steele 2005 [67] Tam 2008 [68] Van der Hooff 2008 [70]	99.6%	99.8%	99.9%
<i>Por unidad de medida</i>				
Numerador pacientes – Denominador Pacientes	Chrischilles 1992 [47] 1 Fiss 2011 [51] Gandhi 2000 [52] Hanlon 2006 [40] Miller 2006 [61] Shyanbola 2007 [64] Ufer 2004 [69] Weingart 2005 [72, 73] Wetzels 2008 [74]	99.8%	99.9%	99.9%
Numerador Eventos – Denominador Pacientes	Gurwitz 2003 [55] Hope 2003 [59] Kaushal 2007 [60] Sarkar 2008 [63] Ufer 2004 [69] Wetzels 2008 [74]	99.8%	99.9%	100%

### 3.4.4 Resumen de hallazgos: calidad de la evidencia, consistencia y aplicabilidad.

De acuerdo a los hallazgos encontrados en los estudios incluidos, la tabla de resumen de hallazgos contempló como criterios de caracterización de la medición del Evento Adverso la fuente de definición de Evento como elemento temático y el denominador empleado como el componente metodológico.

El anexo F presenta el resumen de las recomendaciones sobre la aproximación epidemiológica a implementar en la detección y evaluación de Eventos Adversos, teniendo en cuenta la calidad de los estudios y la consistencia entre los grupos, definida por la heterogeneidad entre los estudios.



## 4. Discusión

### 4.1 Resumen de los hallazgos.

La presente revisión describe las diferentes metodologías empleadas en la evaluación de Eventos Adversos en el ámbito ambulatorio a través de estimadores de frecuencia. En lo concerniente al estimador empleado, el más frecuentemente reportado son las proporciones, mientras que las herramientas utilizadas para obtener dichos estimadores variaron de una manera importante entre los estudios incluidos.

Otro hallazgo relevante fue la alta heterogeneidad detectada entre los estudios, lo que permite inferir que la consistencia entre ellos es pobre y como consecuencia de esto, no es posible determinar la aplicabilidad de un método epidemiológico a implementar en la detección y evaluación de Eventos Adversos en el contexto colombiano.

Junto a las fuentes de heterogeneidad reportadas en la sección anterior, otras posibles variables pueden ser consideradas:

- Las estrategias usadas para la selección de la unidad de análisis: si bien hubo estudios que documentaron la realización de muestreos, estos no necesariamente fueron aplicados sobre la unidad de análisis; como el caso del estudio de Bhasale 1998, en donde el muestreo representativo fue sobre los médicos que reportaron los incidentes, y éstos fueron seleccionados por oportunidad.
- Los métodos involucrados en la detección de errores, incidentes, o eventos centinelas. Si bien las herramientas, el perfil del personal que catalogó la presencia del evento centinela o error o incidente, las preguntas de los formularios de recolección, etc., fueron establecidas en los reportes, garantizando que sus métodos puedan ser reproducidos, existe la incertidumbre de la consistencia del algoritmo de evaluación implícito entre los estudios que hayan empleado estrategias similares. Se pueden proponer como ejemplos a esto los estudios que detectaron alertas a través de

programas de evaluación de calidad de las prescripciones o las encuestas a pacientes.

- El concepto de evento adverso: la determinación de la presencia de un evento adverso va más allá de la detección de la presencia de un daño. Por definición, el evento adverso comprende dos elementos: 1) Es el daño causado de manera no intencional al paciente y 2). Dicho daño es producto de un proceso de atención en salud [1]. 15 estudios contemplaron que como mínimo uno de los evaluadores tuviera experiencia clínica en los procesos en los cuales se buscaron los fallos en el cuidado – diagnóstico y prescripción-; el vincular al clínico que está involucrado de manera directa en los procesos de diagnóstico y prescripción brinda la oportunidad de poder diferenciar si el daño estuvo más probablemente asociado al cuidado provisto que a las posibles comorbilidades y condiciones médicas específicas del paciente que lo pueden predisponer a sufrir complicaciones resultantes en daño. Esta diferenciación de la causa del daño es un aspecto clave en la definición del evento adverso, más no fue del todo clara en las definiciones registradas por los reportes, ni tampoco se reportaron qué elementos de la evaluación consideraron la diferenciación del origen del daño resultante.
- El seguimiento de los pacientes: según lo reportado por los estudios o por las metodologías descritas, se logró establecer que hubo un proceso de seguimiento en 18 estudios. Si bien estos estudios, por su diseño o por las herramientas y estrategias empleadas en éstos se reafirma la realización de un seguimiento, no hay garantía que se dicho seguimiento haya sido realizado a una serie de sujetos expuestos a una consulta o una visita como mínimo. Este seguimiento es un desafío en estudios en cuidado ambulatorio, en donde se asumen como supuestos que existen una gran variedad de motivos de consulta – los cuales en algunos casos sólo serán atendidos en una visita –, que el volumen de pacientes atendidos en este ámbito es voluminoso y donde estos supuestos no pueden ser soportados por cifras o tendencias de consulta. Esta incertidumbre en los estudios que realizaron más de una medición, en donde no es posible establecer con claridad si hubo una cantidad de sujetos que realmente fueron seguidos, cuántas personas fueron medidas tanto antes como después en los estudios pre – post intervención impide establecer con certeza si hubo un verdadero seguimiento y si el estimador empleado era el correcto dado ese contexto, en especial en los estudios que reportaron denominadores pacientes - tiempo y que reportaron la estimación



de incidencias. Esta diferencia entre lo que reporta el estudio y la certeza que lo que se reporta se cumpla afectaría la evaluación de la calidad de los estudios, la cual es una fuente de heterogeneidad.

## **4.2 Exhaustividad, aplicabilidad y calidad de la evidencia.**

A través del desarrollo de la revisión, se pudieron describir múltiples formas de aproximarse a la importancia de los Eventos Adversos en cuidado ambulatorio, lo que sugiere que la evidencia ha explorado poblaciones, intervenciones y desenlaces relevantes en la temática de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio. Sin embargo, la aplicabilidad de la evidencia encontrada en el proceso es incierta debido a que no resuelve de manera explícita y contundente vacíos de conocimiento respecto a la verdadera carga de la enfermedad debido a la imposibilidad de generar un estimador de resumen y encontrar un rango muy amplio de las frecuencias de eventos - entre el 0% y el 84% -. Por otro lado, al no encontrar estudios altamente semejantes, no es posible determinar la verdadera reproducibilidad de los métodos empleados en la detección; asimismo, al no disponer de una estrategia de detección y evaluación reproducible, no es posible establecer la verdadera frecuencia de eventos adversos en cuidado ambulatorio, lo que genera como consecuencia la imposibilidad de realizar comparaciones entre poblaciones para establecer la calidad de la atención y considerar qué tan imperiosa es la necesidad de crear sistemas de gestión de riesgo específicos para este ámbito. Debido a esto, la validez externa de los estudios incluidos en la revisión es pobre.

En lo que respecta a la aplicabilidad de la evidencia y la evaluación de la consistencia de ésta, el anexo F presenta el resumen de la evidencia encontrada.

## **4.3 Fortalezas y limitaciones de la revisión.**

La principal fortaleza de la presente revisión fue desde la perspectiva metodológica. Esta fortaleza se ve reflejada a través de:

- La cantidad de estudios incluidos: la inclusión de una cantidad de estudios de ámbito ambulatorio mayor a la reportada en estudios previos fue debido a la búsqueda de evidencia en idiomas distintos al inglés y los criterios de inclusión considerados para la revisión.

- La evaluación de calidad de estudios descriptivos: a través de un proceso de búsqueda, selección y aplicación de una escala de calidad, se brindó información sobre los posibles sesgos en los cuales incurrieron los estudios incluidos en esta revisión. Esta evaluación no ha sido realizada por revisiones previas.
- 
- La exploración de diferentes métodos para evaluar la posibilidad de generar un estimador agrupado: en la aproximación cuantitativa de la información, se emplearon tres técnicas distintas de meta-análisis de proporciones. Las aproximaciones de meta – análisis de proporciones y de proporciones mediante la transformación doble arco seno no se habían realizado previamente en revisiones sobre este tema.

Desde una perspectiva temática, la revisión tuvo como fortaleza la descripción de todos los métodos y herramientas empleadas en la estimación de las frecuencias relativas de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio, cumpliendo el objetivo general propuesto en la revisión.

Las principales limitaciones fueron:

- La presencia de un sesgo de publicación: este sesgo estuvo presente al emplear límites en las búsquedas en bases de datos electrónicas y la no exhaustividad de pesquisa por métodos manuales. No se consideró realizar una aproximación gráfica a través de una gráfica de embudo – funnel plot- debido a que la alta heterogeneidad de los hallazgos puede ser una causa de asimetría en esta evaluación [83]
- 
- La imposibilidad de desarrollar un meta-análisis de proporciones debido a la heterogeneidad de la evidencia disponible.
- 
- La dificultad de detectar qué elementos de los estudios incluidos tienen un alto porcentaje de heterogeneidad atribuible, de tal forma que se puedan proponer futuros estudios que controlen esas fuentes de heterogeneidad, sin afectar la calidad metodológica del estudio.
-

- La evaluación de la aplicabilidad de los resultados de la revisión a través de criterios objetivos y reproducibles, debido a la falta de consistencia entre los estudios incluidos.

#### **4.4 Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones.**

En la búsqueda de información relacionada con la temática tratada en esta revisión, se encontraron tres reportes de investigación secundaria con tópicos similares a la pregunta de la revisión:

- Sandars 2003 [25]. Esta revisión tuvo como propósitos identificar la frecuencia y naturaleza del error en cuidado primario y detectar las causas de la variabilidad de las frecuencias estimadas en la detección de errores médicos en cuidado primario. No fue catalogada como Revisión Sistemática en su metodología. Como aspectos del método empleado, los autores realizaron búsqueda de Embase y Pubmed via Ovid y búsqueda manual en una biblioteca local específica [25]. Como elementos comunes a esta revisión están la consideración de aspectos temáticos y técnicos de los estudios incluidos tales como el propósito del estudio, el ámbito, las definiciones de error en estudio de Sandars y de evento adverso en esta revisión, los métodos empleados para la recolección de la información y las clasificaciones de errores empleadas por los estudios primarios. Como elementos diferentes están que esta revisión incluyó elementos del diseño del estudio como fuentes de heterogeneidad, el desenlace evaluado – eventos vs errores –, el desarrollo de una metodología sistemática que cataloga este trabajo como una revisión sistemática según la definición de la Colaboración Cochrane [82].
- Thomsen 2007 [26]: Esta revisión buscó determinar las frecuencias de ADE's prevenibles en el ámbito ambulatorio. Realizó una búsqueda en Pubmed y Embase y búsqueda manual en una revista especializada. En sus resultados compiló estudios primarios que evaluaron ADE's tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio y describió los estudios primarios según los métodos y herramientas de clasificación de ADE's y

errores y realizó una aproximación cuantitativa de la información mediante el reporte de la mediana de las frecuencias encontradas en los estudios [26]. Los estudios primarios del ámbito ambulatorio incluidos en ese trabajo se encuentran incluidos en esta revisión, y esta revisión complementa las descripciones de las características de los estudios incluidos, incluye otro tipo de eventos y realiza adicionalmente la evaluación cuantitativa de heterogeneidad de los estudios y la evaluación de calidad de los estudios incluidos.

- Taché 2011 [27]: De forma similar que el estudio de Thomsen del año 2007, el objetivo de esta revisión fue estimar la proporción de ADE's y ADE's prevenibles en cuidado ambulatorio. La búsqueda la realizó en las mismas fuentes de Thomsen, con términos relacionados con ADE's, mas no errores. Describió las frecuencias obtenidas de los estudios primarios a través de la mediana de éstas y formuló como categorización la edad de la población blanco de los estudios primarios [27]. Al igual que los estudios primarios de cuidado ambulatorio incluidos en Thomsen 2007, los estudios primarios de cuidado ambulatorio de la revisión de Taché fueron incluidos en este trabajo. Como elementos complementarios, este trabajo exploró otras categorías de los estudios incluidos, incluyó otros tipos de evento adverso y realizó un análisis de heterogeneidad y de calidad de la información.

Un desacuerdo encontrado entre este trabajo y lo informado por las revisiones de Thomsen y Taché es sobre el resumen del componente cuantitativo de los estudios incluidos en cuidado ambulatorio. La alta heterogeneidad encontrada en los estudios que impide la formulación de una frecuencia relativa resumida confirma que el reporte de medianas de frecuencias relativas es inapropiado porque no sólo no está ajustado por los tamaños de muestra, sino que además desconoce las causas de la dispersión de las frecuencias relativas reportadas.

## **5. Conclusiones**

### **5.1 Implicaciones para la práctica**

En general, los estimadores de frecuencia empleados en la detección de eventos adversos en cuidado ambulatorio son las proporciones. La estimación del riesgo puede tener diversas fuentes para determinarlo: en el numerador pueden encontrarse mediciones de eventos o pacientes que desarrollan el evento y en el denominador se pueden encontrar como unidades de análisis pacientes, visitas, prescripciones, órdenes médicas, consultas, y reportes de alarmas, incidentes, o errores.

Los factores que pueden afectar la magnitud del estimador son variados y dependen tanto de la metodología epidemiológica empleada como de las metodologías, los conceptos, los contextos y las herramientas usadas en la detección, evaluación y clasificación del Evento Adverso.

Por otro lado, la temática del Evento Adverso en el ámbito ambulatorio ha sido ampliamente investigada desde múltiples perspectivas y metodologías. Si bien el volumen de información es alto, la evidencia que reportan es muy heterogénea y no permite solucionar vacíos de conocimiento sobre cuáles son las metodologías y herramientas que deben ser implementadas para la detección del Evento Adverso. Como consecuencia de esto, no es posible establecer la verdadera frecuencia de Eventos Adversos en cuidado ambulatorio ni escoger el estimador de frecuencia más apropiado para el contexto ambulatorio a través de estudios secundarios.

### **5.2 Implicaciones para la investigación**

Debido a la heterogeneidad de la evidencia encontrada en los eventos adversos en cuidado ambulatorio, surge la necesidad de:

- Desarrollar herramientas de detección y calificación de la presencia del evento adverso que sean reproducibles en los contextos regionales en los cuales se realiza la atención ambulatoria.
- Estandarizar las metodologías empleadas para la detección, calificación, clasificación y evaluación de los eventos adversos en cuidado ambulatorio, con el propósito de poder establecer comparaciones regionales.
- Determinar la frecuencia de eventos adversos en cuidado ambulatorio en el país con el fin de dilucidar la importancia de este fenómeno en el país. Debido a la inconsistencia de la evidencia disponible, no es posible recomendar un método específico para aplicar al contexto colombiano.
- Realizar estudios de seguimiento de pacientes en este ámbito para evaluar el rol del tiempo como factor asociado la frecuencia de eventos adversos en cuidado ambulatorio.

Desde un aspecto epidemiológico, se proponen como fuentes de futuras investigaciones:

- La validación de los métodos y escalas de evaluación de calidad de estudios descriptivos.
- Las indicaciones, fortalezas y limitaciones de los métodos de meta – análisis de proporciones.
- La exploración de otras transformaciones matemáticas para generar estimadores de resumen de proporciones cuando la ocurrencia de un evento es inferior al 10%.

## **6. Aspectos éticos**

### **6.1 Marco legal.**

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993, este trabajo corresponde a un estudio sin riesgo, consistente en la revisión de reportes de estudios primarios.

Debido a que no se revisaron ni evaluaron registros individuales de pacientes ni fue objetivo de este estudio la medición directa de desenlaces en individuos, no se solicitó aprobación por parte de un Comité de Ética.

### **6.2 Declaración de conflicto de interés.**

Los investigadores participantes declaran la ausencia de conflictos de interés de cualquier índole.

### **6.3 Fuente de financiación.**

Este trabajo se desarrolló dentro del Proyecto de Extensión “INSTRUMENTOS Y METODOLOGÍAS UTILIZADAS PARA LA DETECCIÓN Y CALIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS EN ATENCIÓN AMBULATORIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”, financiado por la Organización Panamericana de la Salud mediante contrato No. CO/CNT/1100133.001.

Junto a la financiación del proyecto, el ente financiador aportó bibliografía evaluada en la presente revisión, sin intervenir en los procesos de selección, evaluación, calificación y resumen de la evidencia ni en la elaboración del presente documento.

## **A. Anexo: Estrategia de Búsqueda en bases de datos.**

### **Búsqueda en Medline vía Pubmed:**

((((((("Family Practice"[Mesh]) OR "Primary Health Care"[Mesh]) OR "Physicians, Primary Care"[Mesh]) OR ("General Practice"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh])) OR ("Ambulatory Care Facilities"[Mesh] OR "Ambulatory Care"[Mesh])) OR ("Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh] OR "Outpatients"[Mesh])) OR ("family practice"[All Fields] OR "primary health care"[All Fields] OR "general practice"[All Fields] OR "ambulatory"[All Fields] OR "outpatients"[All Fields] OR "out patients"[All Fields])) AND (((("medical error"[All Fields] OR "medical errors"[All Fields] OR "medical mistake"[All Fields] OR "medication errors"[All Fields] OR "medication error"[All Fields] OR "diagnostic errors"[All Fields] OR "diagnostic error"[All Fields] OR "iatrogenic disease"[All Fields] OR "malpractice"[All Fields] OR "safety culture"[All Fields] OR "patient safety"[All Fields] OR "Risk Manage"[All Fields] OR "adverse drug reaction"[All Fields])) OR (((("Medical Errors"[Mesh] OR "Medication Errors"[Mesh] OR "Diagnostic Errors"[Mesh]) OR "Safety Management"[Mesh]) OR "Iatrogenic Disease"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Case Reports[ptyp] OR Classical Article[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Validation Studies[ptyp]) OR systematic[sb]))

Resultados: 2065



## Búsqueda en EMBASE:

▪ 'general practice'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'primary medical care'/exp OR 'ambulatory care'/exp OR 'ambulatory care nursing'/exp OR 'outpatient care'/exp OR 'outpatient'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'outpatient department'/exp

AND

▪ 'medical error'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'medication error'/exp OR 'iatrogenic disease'/exp OR 'safety' OR 'malpractice'/exp OR 'patient safety'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp

AND

▪ 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'evaluation'/exp OR 'validation study'/exp

LÍMITES:

▪ Fecha: 2007

▪ Base de datos: solo EMBASE.

Resultados: 2486

## Búsqueda en LILACS:

▪ [Descriptor de asunto]: "medicina familiar y comunitaria" or "atencion primaria" or "medicos de atencion primaria" or "atencion primaria de salud" or "medicina general" or "practica de la medicina general" or "practica en medicina general" or "atencion ambulatoria" or "instituciones de atencion ambulatoria" or "servicio ambulatorio en hospital" or "medicos generales"

AND

▪ [Descriptor de asunto]: "errores medicos" or "errores de medicacion" or "errores diagnosticos" or "enfermedad iatrogenica" or "administracion de la seguridad"

Resultados: 4

▪ [Descriptor de asunto]: "medicina familiar y comunitaria" or "atencion primaria" or "medicos de atencion primaria" or "atencion primaria de salud" or "medicina general" or "practica de la medicina general" or "practica en medicina general" or "atencion ambulatoria" or "instituciones de atencion ambulatoria" or "servicio ambulatorio en hospital" or "medicos generales"

AND

▪ [Palabras]: errores or seguridad or "efectos adversos"

AND

▪ [Tipo de publicación]: "ARTICULO CLASICO" or "ENSAYO CLINICO" or "ENSAYO CLINICO CONTROLADO" or "ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO" or "ESTUDIO COMPARATIVO" or "ESTUDIOS DE EVALUACION" or "ESTUDIOS DE VALIDACION" or "INFORMES DE CASOS" or "REVISION"

Resultados: 25

Total Resultados: 30

### **Búsqueda en Cochrane Library:**

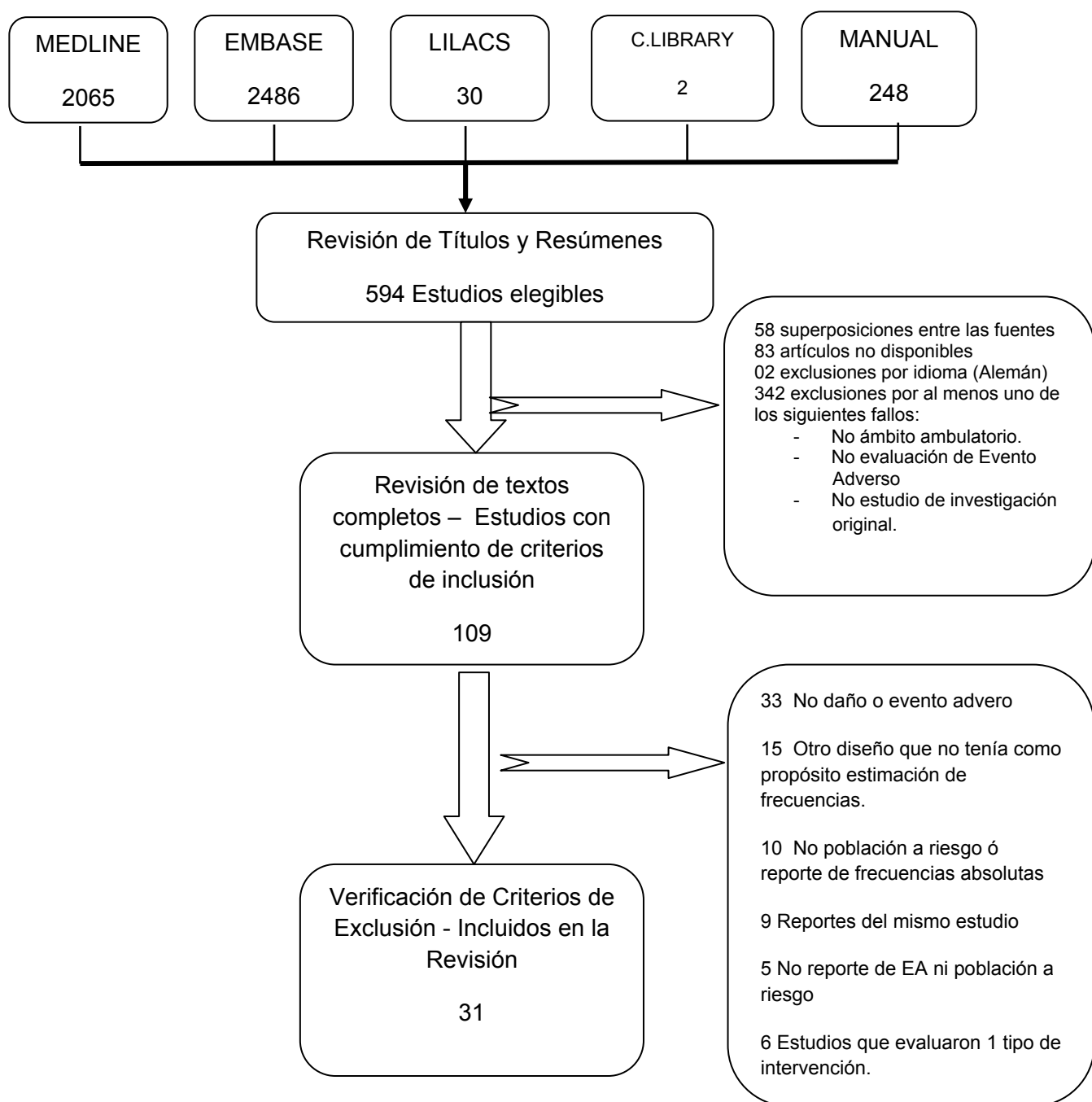
▪ [title abstract keywords]: Ambulatory care

AND

▪ [title abstract keywords]: Medical error

Resultados: 2

## B. Anexo: Diagrama de flujo de estudios elegibles –incluidos en la revisión.



## C. Anexo: Estudios incluidos.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Abramson 2012 [43] Estados Unidos	Diseño	Estudio prospectivo
	Participantes	Miembros de la facultad que trabajaran al menos el 75% del tiempo en ella y que al menos desarrollaran dos sesiones clínicas por semana.
	Sitio	Hospital afiliado a institución académica con práctica ambulatoria en la ciudad de Nueva York
	Instrumentos empleados	Dos enfermeras entrenadas realizaron la revisión inicial de casos y la detección de errores de manera separada, con posterior revisión por parte de uno de los autores. Para los eventos, dos médicos revisaron de manera independiente todos los casos sospechosos de ADE's; evaluaron su presencia y evitabilidad mediante la escala de cinco puntos de Likert y causalidad mediante el algoritmo de Naranjo.
	Desenlaces	Tasa de ADE's por 100 prescripciones.
Bhasale 1998 Australia	Diseño	No especificado
	Participantes	La unidad de análisis fueron los reportes de incidentes (Britt 1997). Se invitaron a participar a todos los médicos generales de la Red Australiana de Investigación de Práctica Centinela y las Redes de Áreas Centinelas de Salud de las Regiones Centro, Sur y Oeste de Wentworth (Sydney)(Bhasale 1998, Bhasale 1998)
	Sitio	Los médicos generales fueron reclutados vía correo electrónico y vía telefónica. Los participantes fueron 219 Médicos Generales que participaron en el estudio Piloto de la Monitorización de Incidentes en Medicina General.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Cada médico general que participó en el estudio envió 10 copias del reporte del incidente. El formato del reporte tenía instrucciones detalladas y preguntas específicas para determinar la naturaleza del incidente. Estos reportes fueron analizados a través de un método cuantitativo para establecer el perfil de los eventos y un método cualitativo - análisis de las descripciones de los reportes-.
	Desenlaces	Tasa por 100 incidentes
Chrischilles 1992 Estados Unidos	Diseño	Encuesta en una población específica.
	Participantes	Pacientes no institucionalizados con edad mayor o igual a 65 años residentes en los condados del Centro Este de Iowa. El estudio realizado en el área rural de Iowa comprendió la encuesta de 3673 personas (80% de la población blanco) participó en la encuesta de base de 1982, 3337 de estos pacientes respondieron la encuesta de seguimiento de los cuales 3170 fueron incluidas en el análisis. Como parte de la encuesta de seguimiento en el año 1984, se realizó una encuesta de ADE's padecidos y reportados el año anterior y las consecuencias de éstos.
	Sitio	Residentes de 16 pequeños asentamientos con poblaciones comprendidas entre los 150 – 2000 personas y una ciudad pequeña con una población aproximada de 6500 personas.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	<p>En la encuesta de detección de ADE's, se le preguntó a los entrevistados si habían notado algún efecto colateral, reacciones no esperadas o cualquier otro problema derivado del uso de medicamentos. A aquellos que respondieron de manera afirmativa, se les preguntó el nombre de todos los medicamentos involucrados y que describieron qué problemas habían tenido con ellos.</p> <p>Adicionalmente, se les preguntó a los pacientes que reportaron los ADE's si le habían comentado de la presencia de éstos a su médico; aquellos que respondieron que si, se les preguntó si su médico 1) había solicitado alguna prueba de laboratorio 2) si le dijeron que continuaran con el tratamiento igual que antes 3) les dijeron que no tomaran más el medicamento y, si el doctor había prescrito otro medicamento en reemplazo del medicamento proscrito. 4) cambió la orden médica 5) prescribió un medicamento para el manejo del efecto colateral y 6) le recomendó algo diferente para el manejo del efecto colateral. También se les preguntó si habían sido hospitalizados como consecuencia del efecto.</p> <p>A los pacientes que no le reportaron el ADE a su médico, se les preguntó: 1) continuaron tomando el medicamento de manera habitual, 2) Si modificaron la dosis 3) si detuvieron el consumo del medicamento.</p> <p>Los ADE's reportados fueron codificados y agrupados en categorías: sistema afectado, categorías terapéuticas de los medicamentos. Posteriormente, cada par de ADE – medicamento, fue evaluado a través de revisión bibliográfica para determinar si el efecto era un efecto colateral conocido y asociado a ese medicamento. En los casos de múltiples medicamentos o múltiples ADE's, se realizaron múltiples combinaciones y evaluaciones. Para evaluar la reproducibilidad del método, se realizó nuevamente la evaluación en el 10% de los reportes.</p>
	Desenlaces	Porcentajes
de Wet 2009 Reino Unido	Diseño	No especificado
	Participantes	Una muestra por conveniencia de cinco sitios de medicina general. De estos sitios se seleccionaron una muestral aleatoria de 100 registros médicos a través de un generador de números aleatorios. Se consideró como criterio de exclusión si éste había sido registrado en ese consultorio un periodo menor a 12 meses,
	Sitio	Consultorios familiares.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	La herramienta consistió en 11 alertas, la mayor parte de estas adaptadas de cuidado primario por el investigador principal. Cinco médicos generales y dos enfermeras fueron entrenados para usar las herramientas de detección de alarmas. Dos auditores (recolectores de información) fueron asignados para cada consultorio, e inicialmente revisaron los registros de manera independiente para mejorar la reproducibilidad.
	Desenlaces	Incidencia de alertas, errores y severidad del daño del paciente.
Devine 2010	Diseño	Estudio pre – post intervención
	Participantes	No especificada
	Sitio	Sistema de salud no vinculado con algún centro académico
	Instrumentos empleados	Intervención: sistema de prescripción electrónico. Revisión de prescripciones por parte de dos farmacéutas
	Desenlaces	ADE's antes y después de la intervención.
	Diseño	No especificado
Elder 2004 Estados Unidos	Participantes	Médicos de consultorios de medicina familiar del area de Cincinnati
	Sitio	Consultorios de medicina Familiar
	Instrumentos empleados	Reporte de los médicos familiares a través del diligenciamiento de un formato de errores médicos y ADE's prevenibles
	Desenlaces	Porcentajes
	Diseño	Estudio de cohorte prospectivo; basado en la comunidad.
Fiss 2011 Alemania	Participantes	Pacientes mayores de 65 años con un historial de medicamentos completo y una ingesta regular de uno o más medicamentos. (n=744) vinculado al proyecto AGnES.
	Sitio	Sector de cuidado ambulatorio en la región rural de Alemania.
	Instrumentos empleados	Encuesta sobre adherencia y uso de medicamentos. Se les preguntó a los pacientes si habían padecido un ADE. Los casos afirmativos fueron ingresados a una base de datos electrónica. Posteriormente un farmacéuta local revisó la plausibilidad de la ocurrencia del ADE.
	Desenlaces	Porcentajes (prevalencia)
	Diseño	Revisión retrospectiva de registros y encuestas a pacientes.
Gandhi 2000 Estados Unidos	Participantes	Pacientes que hablaran español o inglés. Se excluyeron si tenían dificultades de escucha, tuvieran una información de su número de teléfono inexacta o hubiera muerto previamente a la encuesta.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Sitio	11 Clínicas ambulatorias del área de Boston.
	Instrumentos empleados	Registro médico de los participantes: diagnósticos, alergias, hospitalizaciones y ADE's del año previo. Encuesta telefónica a los pacientes cuyo registro médico fue diligenciado sobre características sociodemográficas, satisfacción del paciente con el cuidado provisto, presencia de complicaciones medicamentosas el año previo. La verificación del ADE fuese hecha por un médico de acuerdo a los criterios de Naranjo. Adicionalmente, caracterizó la severidad del ADE.
	Desenlaces	Porcentajes
Gandhi 2006	Diseño	Revisión retrospectiva de quejas.
Estados Unidos	Participantes	
	Sitio	4 Compañías aseguradoras de mala práctica.
	Instrumentos empleados	Selección de 429 quejas hechas a las aseguradoras alegando un diagnóstico demorado o erróneo. Clasificación de las quejas y revisión por residentes de tercer año de medicina interna. Aplicación de 4 instrumentos: 1) Detalles administrativos de los casos. Calificación de la severidad de los desenlaces en una escala de 9 puntos 2) Determinación de posibles factores contribuyentes. 3) Aplicación de definición del Instituto de Medicina. Calificación por parte de los revisores, empleando una escala de 6 puntos sobre si el Evento Adverso fue debido al error. 4) Determinación de un algoritmo diagnóstico y evaluación del proceso que pudo fallar.
	Desenlaces	Porcentajes.
Ganjavi 2007 Canadá	Diseño	No especificado en el artículo
	Participantes	Pacientes mayores a 40 años y con criterios DSM-IV para demencia o de compromiso cognoscitivo leve.
	Sitio	Dos clínicas de demencia en Toronto.



ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Entrevista a pacientes y cuidadores para determinar si habían desarrollado un ADE en los 6 meses previos. Adicionalmente se les preguntó si hubo modificaciones en su medicación habitual En caso en que algunas de las preguntas relacionadas con ADE's fueran positivas, se recopiló información adicional sobre el evento y ésta fue presentada a dos revisores clínicos, quienes evaluaron mediante consenso la ocurrencia o no del ADE
	Desenlaces	Porcentaje.
Gurwitz 2003 Estados Unidos	Diseño	Estudio de cohorte
	Participantes	Mayores de 65 años que recibieran atención ambulatoria entre el 1 de julio de 1999 hasta el 30 de junio de 2000.
	Sitio	Instituciones que prestan atención a una organización específica de Nueva Inglaterra.
	Instrumentos empleados	Reportes voluntarios de prestadores de servicios de salud. Revisión de epicrisis Revisión de notas de urgencias Señales generadas por computador Revisión de notas clínicas Revisión de reportes administrativos relacionados con errores de medicación. Los posibles incidentes fueron revisados por un grupo de investigadores – farmacéutas o médicos – quienes realizaron la clasificación de los incidentes de manera independiente y siguiendo unos criterios previamente establecidos.
	Desenlaces	ADE's/ pacientes - año
Hanlon 2006 Estados Unidos	Diseño	Cohorte prospectiva
	Participantes	Pacientes mayores de 65 años, hospitalizados por 48 horas, con más de 2 criterios de "fragilidad". Fueron excluidos si eran institucionalizados, si habían estado previamente en una unidad geriátrica, no hablaban inglés, tuvieran dificultades de acceso telefónico, tuvieran una condición de discapacidad o condición terminal, o no tuvieran la disponibilidad de realizar las consultas de seguimiento.
	Sitio	Cuidado Primario

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Resumen de cada registro médico - hospitalario y ambulatorio - de cada paciente participante por parte de un asistente de investigación. Encuesta telefónica realizada un año después de la aleatorización realizada por un farmacéuta clínico entrenado, preguntándoles si habían padecido algún efecto adverso. En caso de ser afirmativa la respuesta, se caracterizó el caso. Aplicación de instrumento de calificación por parte de médicos experimentados para establecer si la admisión había estado asociada con un Evento Adverso.
	Desenlaces	Porcentajes
Hider 2005 Nueva Zelanda	Diseño	Encuesta
	Participantes	Muestreo de 575 admisiones seleccionadas a partir del Sistema Nacional de Información de Nueva Zelanda.
	Sitio	Muestra representativa de 13 hospitales publicos seleccionados de 200 hospitales con 100 o más camas.
	Instrumentos empleados	Tamizaje realizado por enfermeras registradas y entrenadas. Se buscó determinar si la hospitalización de interés cumplía alguno de los criterios seleccionados como potencialmente sugestivos de la ocurrencia de un EA Empleo de instrumento específico por parte de médicos expertos para determinar si la admisión seleccionada estaba asociada con un AE y, en caso afirmativo, caracterizar el evento de acuerdo a criterios clínicos específicos.
	Desenlaces	Porcentaje
Hildebrandt 2006 Estados Unidos	Diseño	No especificado en el artículo
	Participantes	Llamadas realizadas entre las 5 pm a las 8 am, los fines de semana y festivos hechos a un consultorio de entrenamiento perteneciente a un programa de medicina familiar gratuito.
	Sitio	Programa de medicina familiar.
	Instrumentos empleados	Registro de las llamadas en una base de datos propia del estudio por parte de un asistente de investigación. Revisión, clasificación y codificación de los eventos mediante consenso por parte de un equipo de codificadores entrenados, dentro de los cuales había un médico.
	Desenlaces	Porcentajes
Hoffman 2008 Alemania	Diseño	No especificado
	Participantes	Cuidado primario en regiones de habla alemana.
	Sitio	Sistema de reporte anónimo de los usuarios de habla alemana.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Diligenciamiento de reporte del estudio. Clasificación de los reportes por parte de médicos expertos en seguridad del paciente y medicina general. Revisión de los incidentes por teniendo en cuenta la definición del Instituto de Medicina.
	Desenlaces	Porcentajes
Hope 2003 Estados Unidos	Diseño	Comparación de sensibilidad y costos de dos aproximaciones para identificar ADE's y Errores médicos.
	Participantes	Pacientes con edad igual o mayor a 18 años con citas médicas ambulatorias.
	Sitio	Sistema de clínicas afiliadas a la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana.
	Instrumentos empleados	Sistema 1: Revisión de registros por parte de farmaceuta de registros: laboratorios, procedimientos, historiales de medicamentos. Sistema 2: Aproximación escalonada: detección por computador, análisis de la información, evaluación por enfermera y evaluación por médico o farmaceuta.
	Desenlaces	Valores predictivos positivos, costos.
Kaushal 2007 Estados Unidos	Diseño	Cohorte prospectiva
	Participantes	Pacientes menores de 21 años de 6 consultorios del área de Boston.
	Sitio	Cuidado Primario
	Instrumentos empleados	Revisión de prescripciones y de los formatos enviados a cada paciente por parte de una enfermera. Llamada y encuesta estructurada por parte de un asistente de investigación a los padres que no diligenciaron el formato enviado. A los pacientes mayores de 16 años se les pregunto directamente. Revisión de los registros de las consultas por parte de una enfermera para detectar ADE's y errores hasta 3 meses después de la consulta índice, registrar comorbilidades, diagnósticos adicionales y otra información de base. La enfermera presentó los casos sospechosos de ADE's a dos médicos revisores, quienes determinaron de manera independiente: presencia de ADE, potencial ADE, error de medicación o exclusión.
	Desenlaces	Tasas (prescripciones, ADE's)
Miller 2006 Australia	Diseño	Encuesta nacional
	Participantes	No especificados en el artículo
	Sitio	282 Médicos vinculados al programa nacional BEACH. Se tomaron tres sumbmuestras - Mayo/Junio 2003, Julio/Agosto 2003, Enero/Febrero 2004 -

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	En cada periodo de cada encuesta, aproximadamente 100 médicos registraron información de cada 30 pacientes que hayan padecido un ADE durante las anteriores 6 semanas. Encuesta 1: No se determinó la severidad del ADE y se documentó la hospitalización la ocurrencia del ADE no era un evento asociado como efecto adverso al medicamento. Encuesta 2: Se registró la hospitalización para todos los pacientes. Encuesta 3: SE determinó evitabilidad en lugar de hospitalización. En las encuestas se les pidió a los médicos que usaran su criterio clínico para determinar el tipo de evento, su severidad y evitabilidad – basado en definiciones previas de severidad y evitabilidad-
	Desenlaces	Porcentaje
Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 España	Diseño	Estudio observacional de tipo transversal con componentes analíticos.
	Participantes	Todos los pacientes que consultaran, por cualquier causa, a los profesionales participantes en el estudio de los equipos de Atención Primaria seleccionados - 48 Centros de Salud de Atención Primaria pertenecientes a 16 CCAA-
	Sitio	Centros de Salud del conjunto de las Comunidades Autónomas del Estado Español.
	Instrumentos empleados	Los profesionales diligenciaron el formulario del estudio – en físico y electrónico- cada vez que identificaron un EA prevalente independientemente de dónde se haya originado éste. El sistema de registro fue ciego para la dirección del estudio. Los revisores calificaron con base en una escala de 6 puntos la presencia o ausencia del suceso adverso – si el evento estaba asociado a la prestación del servicio-. Se consideró como asociado al servicio una calificación mayor o igual a 2.
	Desenlaces	Prevalencias de Eventos Adversos
Sarkar 2008 Estados Unidos	Diseño	Cohorte anidada en un Ensayo Clínico
	Participantes	Pacientes participantes del proyecto IDEALL: pacientes con diabetes tipo 2, que hablaran inglés, español o cantonés, con más de una visita al consultorio de cuidado primario el año anterior y que tuvieran un valor de hemoglobina glicosilada – HbA1c- , mayor a 8% en el momento del reclutamiento.
	Sitio	No aplica. La población se encontraba participando en un Ensayo Clínico

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	<p>Detección de la alarma a través de los valores de glucosa sérica.</p> <p>Reporte del paciente a la enfermera durante una llamada de seguimiento del programa - diferido-.</p> <p>Reporte del paciente a la enfermera durante el encuentro en la encuesta telefónica – en tiempo real -.</p> <p>Dos médicos revisaron la información de los pacientes – el registro desde 3 meses antes hasta tres meses después del periodo de la intervención - y para caracterizar cada evento, emplearon taxonomía establecida para el estudio.</p>
	Desenlaces	Eventos Adversos: Incidentes, Prevalentes
Shyanbola 2007 Estados Unidos	Diseño	Estudio longitudinal.
	Participantes	Pacientes mayores de 65 años, que hablaran inglés, residentes en Estados Unidos, vinculados a Medicare.
	Sitio	
	Instrumentos empleados	Encuestas en los años 2005 y 2007. Se les preguntó a los pacientes sobre presencia de síntomas sugestivos de la presencia de un ADE en el último mes.
	Desenlaces	
Singh 2009 Estados Unidos	Diseño	Revisión retrospectiva de registros.
	Participantes	<p>Registros de pacientes que:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) tuvieran 65 años o más</li> <li>2) que al menos tuvieran una consulta por patología cardiovascular durante el periodo del estudio.</li> <li>3) que tuvieran una atención establecida en el mismo consultorio previamente al periodo de seguimiento.</li> </ol> <p>Disponibilidad de la información de los costos</p>
	Sitio	Seis consultorios.

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Desarrollo de herramienta de detección de alarmas: inicio con herramientas previas, edición de los ítems de las herramientas previas – obtenida de estudios previos y otras fuentes bibliográficas- Entrenamiento de los asistentes de investigación en detección de eventos centinelas. Revisión de los registros de los pacientes ambulatorios para la detección de eventos centinelas. Los eventos positivos fueron escaneados. Posteriormente fueron evaluados por un equipo conformado por un médico y un farmacéuta para determinar para cada alerta: 1) la ocurrencia de un ADE, 2) si éste era prevenible, 3) el nivel del proceso de medicación que originó el evento y 4) el efecto en el paciente.
	Desenlaces	incidencia
Smits 2010 Países Bajos	Diseño	Estudio retrospectivo
	Participantes	Muestra de al menos 250 pacientes que hubieran contactado el consultorio de medicina general entre los meses de abril y mayo de 2009. Se eligieron los primeros 250 contactos.
	Sitio	Cooperativas de Médicos Generales que brindaran atención primaria fuera del horario en los Países Bajos
	Instrumentos empleados	Revisión de registros médicos de la muestral seleccionada a través de un formato especialmente diseñado para el estudio. Registro por parte de los revisores de las medidas relacionadas con el contacto del paciente con la cooperativa de Médicos Generales. Revisión por parte de los revisores si el servicio prestado fue potencialmente inseguro. Discusión de los registros potencialmente inseguros por parte de un panel de médicos, el cual determinó si había ocurrido un incidente. Finalmente, el panel de médicos clasificaba el incidente de acuerdo a su causa, tipo y consecuencia, siendo éste último evaluado a través de una escala de severidad, y adicionalmente, se determinó la probabilidad de daño severo ocurrido en el futuro.
	Desenlaces	Incidencia.
	Diseño	Estudio pre - post comparación.
Steele 2005 Estados Unidos	Participantes	Clínicas de cuidado primario ambulatorio de Denver.
	Sitio	Cuidado Ambulatorio

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Instrumentos empleados	Programa de prescripción y de ayuda de toma de decisiones clínicas basadas por computador. Se tomó una muestra aleatoria de los registros y se realizó la evaluación de los ADE's empleando la escala de Naranjo. La auditoría de registros estuvo limitada a los registros que hubieran reportado la alerta de una prueba de laboratorio anómala en los últimos 6 meses.
	Desenlaces	Porcentaje de cambio.
Tam 2008 China (Hong Kong)	Diseño	No especificado
	Participantes	Cuatro clínicas de características similares operadas por el mismo departamento.
	Sitio	Cuidado Primario
	Instrumentos empleados	Tres métodos: reporte voluntario, revisión de registros, encuesta de pacientes. Los formatos fueron anexos al reporte del estudio.
	Desenlaces	Frecuencia de eventos de medicación.
Ufer 2004	Diseño	Encuesta Nacional
	Participantes	Niños y adolescentes menores de 26 años
	Sitio	Sistema Nacional de Información de Medicamentos
	Instrumentos empleados	Recolección de los reportes de ADE's voluntarios hechos al sistema nacional por parte de unidades de farmacovigilancia, las cuales estaban conformadas por médicos, enfermeras, farmacéutas, estadísticos y asistentes de investigación. Se calificó cada ADE de acuerdo a su causalidad y seriedad. EL análisis posterior fue restringido a la calificación de cierto, probable o posible –OMS- Se desarrolló un análisis de los ADE's de manera independientes por parte de un residente en farmacología clínica y una enfermera registrada.
	Desenlaces	Incidencia.
Van der Hooft 2008 Países Bajos	Diseño	Cohorte con base poblacional
	Participantes	Base de datos del programa Información de Cuidado Primario (IPCI), el cual contenía información de 150 médicos generales en Holanda.
	Sitio	Base de datos de pacientes de práctica general
	Instrumentos empleados	Extracción de las admisiones ocurridas en el año 2003. Asistentes de investigación visitaron los cinco consultorios, copiaron la respectivas epicrisis de manera anónima
	Desenlaces	Porcentajes

ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Walsh 2009 Estados Unidos	Diseño	Revisión retrospectiva de registros médicos
	Participantes	Consultas a la clínica oncológica entre Septiembre 1 del 2005 hasta Mayo 31 del 2006 hechas por pacientes con cáncer que recibieran medicamentos de quimioterapia. No fueron incluidos pacientes que no estuvieran en quimioterapia o en que no fueran medicamentos de quimioterapia asociada a cáncer.
	Sitio	Clínicas oncológicas
	Instrumentos empleados	Todos los componentes disponibles del registro médico, incluyendo administración del medicamento, notas de evolución, notas de enfermería, registros de administración de quimioterapia, registros de sedación fueron revisados desde la consulta índice para identificar errores de medicación y para detectar dentro de los 3 meses subsecuentes posibles secuelas de los errores de medicación que ocurrieron en la consulta de interés.
	Desenlaces	Tasas de errores por 100 visitas clínicas y por 1000 ordenes médicas para todos los pacientes.
Weingart 2005 Estados Unidos	Diseño	No especificado
	Participantes	Pacientes de 18 años y mayores que hubieran recibido una prescripción de los médicos participantes en su consultorio durante el periodo del estudio. Se excluyeron pacientes si estaban muy enfermos o tenían un compromiso de la escucha o si tenían dificultades para comunicarse en Inglés o Ruso
	Sitio	Cuidado Ambulatorio
	Instrumentos empleados	Entrevista a Pacientes: Entrevistas 10 a 14 días después de la consulta, tres meses después vía telefónica- Revisión de registros médicos tres meses después de la consulta por parte de una enfermera. Encuesta a médicos: Después de completar las encuestas a los pacientes, se entrevistaron a los médicos. Se les permitió revisar sus registros médicos Revisión por parte de farmaceutas el reporte y crearon resúmenes de os casos para la evaluación de posibles ADE's – Daños relacionados al uso de un medicamento-
	Desenlaces	Porcentajes
Wetzels 2008 Países Bajos	Diseño	Estudio Observacional Prospectivo
	Participantes	Cinco médicos en dos consultorios en un periodo de cinco meses Mayo – Octubre 2006), con un registro de 8250 pacientes en dichos consultorios



ESTUDIO, AÑO	CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
	Sitio	Cuidado primario
	Instrumentos empleados	Cinco métodos: Reportes de EA por parte de los médicos Generales, Reportes de EA por parte de farmacéuta, Experiencias de pacientes, Evaluación de una muestra aleatoria de registros médicos y Evaluación de decesos.
	Desenlaces	Porcentajes
Woods 2007 Estados Unidos	Diseño	No especificado
	Participantes	Muestra representativa de Hospitales de Utah y Colorado. Se empleó la base de datos del estudio hospitalario y se definió cuáles eventos podían haber sido cuidado en el cuidado primario.
	Sitio	Hospitales de Utah y Colorado
	Instrumentos empleados	Enfermeras entrenadas revisaron todos los registros de la muestral empleando criterios estandarizados asociados con eventos adversos.
	Desenlaces	Porcentajes

## D. Anexo: Estudios con cumplimiento de criterios de inclusión y presencia de al menos un criterio de exclusión.

AUTOR - AÑO	RAZÓN EXCLUSIÓN
Baker 2005	Otra metodología
Baker 2005	Otra metodología
Bhasale 1998	No población a riesgo. 2 reportes del mismo estudio excluidos
Borrel Carrio 2006	Análisis de errores y eventos. No frecuencias de EA
Bregnhøj 2007	No análisis de eventos adversos
Britt 1997	No eventos adversos. 2 reportes del mismo estudio excluidos.
Burton 2007	Otra metodología
Chen 2005	No análisis de eventos adversos
Choi 2011	Detección de eventos asociados a un solo tipo de factor
Cox 2007	No análisis de eventos adversos
Demyttenaere 2005	Evaluación de evento a una sola intervención.
Diamond 1995	No análisis de eventos adversos
Diniz 2011	Evaluación de evento a una sola intervención.
Dovey 2002	Otra metodología
Ducharme 2007	Análisis de errores y eventos. No frecuencias de EA
Fernald 2004	No población a riesgo. 2 reportes del mismo estudio excluidos
Field 2004	No población a riesgo

AUTOR - AÑO	RAZÓN EXCLUSIÓN
Gaal 2011	Presentación de frecuencias absolutas sin población a riesgo
Gandhi 2003	Estudio Weingart 2005
Gandhi 2005	Estudio Weingart 2005
Gandhi 2006	No análisis de eventos adversos
Granas 2010	No análisis de eventos adversos
Guthrie 2011	No análisis de eventos adversos
Hanlon 1997	Estudio Hanlon 2006. 2 reportes del mismo estudio excluidos
Hickner 2008	No evaluación de eventos adversos ni población a riesgo
Hickner 2010	No población a riesgo
Honigman 2001	No población a riesgo
Howard 2004	No análisis de eventos adversos
Jacobs 2007	Otra metodología
Jeschke 2009	Otra metodología
Kennedy 2004	No eventos adversos. 3 reportes del mismo estudio excluidos.
Kennedy 2008	No población a riesgo. 3 reportes del mismo estudio excluidos
Kennedy 2011	No población a riesgo. 3 reportes del mismo estudio excluidos
Khoja 2011	No análisis de eventos adversos
Kostopoulou 2007	Otra metodología
Kriplani 2007	Otra metodología
Kuo 2008	No evaluación de eventos adversos ni población a riesgo
Kuzel 2004	No población a riesgo
Lagaay 1992	No análisis de eventos adversos
Leendertse 2011	Protocolo de estudio
Letrillart 2001	Referencia duplicada. No ámbito ambulatorio
Lieu 2007	Evaluación de evento a una sola intervención.

AUTOR - AÑO	RAZÓN EXCLUSIÓN
Lopez Vasquez 2012	Eventos asociados a un solo tipo de factor.
MacPherson 2001	Evaluación de evento a una sola intervención.
MacPherson 2004	Evaluación de evento a una sola intervención.
Makeham 2002	Otra metodología
Makeham 2006	No análisis de eventos adversos
Martinez 2011	No análisis de eventos adversos
McKay 2009	No evaluación de eventos adversos ni población a riesgo
Moore 2003	No análisis de eventos adversos
Morris 2002	Realización de taxonomía. Referencia con duplicado
Northcott 2008	Otra metodología
Phillips 2006	No análisis de eventos adversos
Rosser 2005	No análisis de eventos adversos
Royal 2006	Otra metodología
Rubin 2003	No población a riesgo
Sayers 2009	No análisis de eventos adversos
Schiff 2009	No evaluación de eventos adversos ni población a riesgo
Schmader 2004	Estudio Hanlon 2006. 2 reportes del mismo estudio excluidos
Ufer 2004	No población a riesgo
Van Vorst 2007	No análisis de eventos adversos
Vanderheyden 2005	No evaluación de eventos adversos ni población a riesgo
Woods 2005	Otra metodología
Zavaleta - Bustos 2008	No análisis de eventos adversos

## E. Anexo: Riesgo de sesgos estudios incluidos

Autor (año) País del estudio	SCHEMA		INSTITUTO JOANNA BRIGGS				
	1. ¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?	2. ¿Todos los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar de progresión de la enfermedad (o factor de riesgo)?	3. ¿El estudio se basó en una muestra o pseudo muestra?	4. ¿Fueron identificados factores de confusión y se realizaron estrategias para controlarlos?	5. ¿Fueron descritos los desenlaces de la población que abandonó el seguimiento y fueron incluidos en el análisis?	6. ¿Los desenlaces fueron medidos de manera reproducible?	7. ¿Se realizó un apropiado análisis estadístico?
Abramson 2012 [43] Estados Unidos	NO	NA	NA	SI	NO	SI	SI
Bhasale 1998 Australia	NO	SI	NO	NO	NA	SI	SI
Chrischilles 1992 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
de Wet 2009 Reino Unido	SI	SI	SI	NA	NA	SI	SI
Devine 2010 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI
Elder 2004 Estados Unidos	NO	SI	NO	NO	NA	SI	SI
Fiss 2011 Alemania	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI

Autor (año) País del estudio	SCHEMA		INSTITUTO JOANNA BRIGGS				
	1. ¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?	2. ¿Todos los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar de progresión de la enfermedad (o factor de riesgo)?	3. ¿El estudio se basó en una muestra o pseudo muestra?	4. ¿Fueron identificados factores de confusión y se realizaron estrategias para controlarlos?	5. ¿Fueron descritos los desenlaces de la población que abandonó el seguimiento y fueron incluidos en el análisis?	6. ¿Los desenlaces fueron medidos de manera reproducible?	7. ¿Se realizó un apropiado análisis estadístico?
Gandhi 2000 Estados Unidos	SI	SI	SI	NO	NA	SI	SI
Gandhi 2006 Estados Unidos	SI	NO	SI	NA	NA	SI	SI
Ganjavi 2007 Canadá	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Gurwitz 2003 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI
Hanlon 2006 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Hider 2005 Nueva Zelanda	SI	SI	SI	NO	NA	SI	SI
Hildebrandt 2006 Estados Unidos	NA	SI	NA	NO	NO	SI	SI
Hoffman 2008 Alemania	NA	SI	NA	NO	NO	SI	SI
Kaushal 2007 Estados Unidos	NA	SI	NA	SI	NO	SI	SI
Miller 2006 Australia	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 España	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI

Autor (año) País del estudio	SCHEMA		INSTITUTO JOANNA BRIGGS				
	1. ¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?	2. ¿Todos los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar de progresión de la enfermedad (o factor de riesgo)?	3. ¿El estudio se basó en una muestra o pseudo muestra?	4. ¿Fueron identificados factores de confusión y se realizaron estrategias para controlarlos?	5. ¿Fueron descritos los desenlaces de la población que abandonó el seguimiento y fueron incluidos en el análisis?	6. ¿Los desenlaces fueron medidos de manera reproducible?	7. ¿Se realizó un apropiado análisis estadístico?
Sarkar 2008 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Shyanbola 2007 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	NA	SI	SI
Singh 2009 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI
Smits 2010 Países Bajos	SI	SI	SI	NA	NA	SI	SI
Steele 2005 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Tam 2008 China (Hong Kong)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Ufer 2004 Suecia	SI	NA	SI	NO	NA	SI	NA
Van der Hooff 2008 Países Bajos	NA	SI	NA	NO	NO	SI	SI
Walsh 2009 Estados Unidos	NO	SI	SI	NO	NA	SI	NO
Weingart 2005 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Wetzels 2008 Países Bajos	NA	SI	NA	NO	NO	SI	SI

Autor (año) País del estudio	SCHEMA		INSTITUTO JOANNA BRIGGS				
	1. ¿El estudio está basado en una muestra representativa seleccionada de una población relevante?	2. ¿Todos los individuos ingresaron a la encuesta en un punto similar de progresión de la enfermedad (o factor de riesgo)?	3. ¿El estudio se basó en una muestra o pseudo muestra?	4. ¿Fueron identificados factores de confusión y se realizaron estrategias para controlarlos?	5. ¿Fueron descritos los desenlaces de la población que abandonó el seguimiento y fueron incluidos en el análisis?	6. ¿Los desenlaces fueron medidos de manera reproducible?	7. ¿Se realizó un apropiado análisis estadístico?
Woods 2007 Estados Unidos	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI

Autor (año) País del estudio	SCHEMA - INSTITUTO JOANNA BRIGGS				PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?	9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?	10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?	11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?	
Abramson 2012 [43] Estados Unidos	NO	SI	SI	NO	2.8
Bhasale 1998 Australia	NO	NA	NO	NO	1.7
Chrischilles 1992 Estados Unidos	SI	NA	NO	SI	4.0
de Wet 2009 Reino Unido	SI	SI	SI	NA	5.0



Autor (año) País del estudio	SCHEMA - INSTITUTO JOANNA BRIGGS				PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?	9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?	10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?	11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?	
Devine 2010 Estados Unidos	NO	SI	SI	NO	4.0
Elder 2004 Estados Unidos	SI	NA	NO	NA	2.5
Fiss 2011 Alemania	SI	SI	SI	SI	4.5
Gandhi 2000 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	4.4
Gandhi 2006 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	4.4
Ganjavi 2007 Canadá	SI	SI	SI	SI	4.1
Gurwitz 2003 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	5.0

Autor (año) País del estudio	SCHEMA - INSTITUTO JOANNA BRIGGS				PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?	9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?	10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?	11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?	
Hanlon 2006 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	4.5
Hider 2005 Nueva Zelanda	SI	SI	SI	NO	4.0
Hildebrandt 2006 Estados Unidos	SI	NA	SI	NA	3.6
Hoffman 2008 Alemania	NA	NA	SI	NO	2.9
Kaushal 2007 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	4.4
Miller 2006 Australia	NO	SI	SI	NO	3.2
Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 España	SI	NA	SI	SI	5.0

Autor (año) País del estudio	SCHEMA - INSTITUTO JOANNA BRIGGS				PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?	9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?	10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?	11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?	
Sarkar 2008 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	4.5
Shyanbola 2007 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	5.0
Singh 2009 Estados Unidos	SI	NA	SI	SI	5.0
Smits 2010 Países Bajos	SI	NA	SI	NO	4.4
Steele 2005 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	4.5
Tam 2008 China (Hong Kong)	SI	SI	SI	SI	4.5
Ufer 2004 Suecia	SI	SI	SI	NA	4.3

Autor (año) País del estudio	SCHEMA - INSTITUTO JOANNA BRIGGS				PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	8. ¿Los criterios de inclusión fueron explícitos?	9. ¿El seguimiento fue suficiente para detectar la ocurrencia de los eventos importantes?	10. ¿Se emplearon criterios objetivos o evaluación cegada para la evaluación de los desenlaces?	11. En caso de haber realizado comparación de subgrupos, ¿Hubo una descripción suficientemente detallada de éstos y la distribución de sus factores pronóstico?	
Van der Hoof 2008 Países Bajos	SI	SI	SI	NO	3.3
Walsh 2009 Estados Unidos	SI	NA	SI	NO	2.8
Weingart 2005 Estados Unidos	SI	SI	SI	SI	4.5
Wetzels 2008 Países Bajos	SI	SI	SI	NO	3.3
Woods 2007 Estados Unidos	SI	NA	SI	NO	3.5

Autor (año) País del estudio	SCHEMA ECONOMIC EVALUATION							PUNTAJE CALIDAD (1 - 5)
	1. ¿LA PREGUNTA ESTÁ CLARAMENTE PROPUESTA?	2. ¿HUBO UNA COMPLETA DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERNATIVAS A COMPARAR?	3. ¿EL ARTÍCULO BRINDA EVIDENCIA QUE EL PROGRAMA PODRÍA SER EFECTIVO? ¿HACE MÁS BENEFICIO QUE DAÑO? ¿QUÉ TAN BUENA ES ESA EVIDENCIA?	4. PARA CADA ALTERNATIVA A ESCOGER, ¿SE IDENTIFICARON TODAS LAS CONSECUENCIAS - EN TÉRMINOS DE LAS FUENTES EMPELADAS Y EL DESENLACE EN SALUD? ¿SE IDENTIFICARON LAS PERSPECTIVAS TOMADAS? ¿SE MIDIERON DE MANERA EXACTA EN UNIDADES APROPIADAS PREVIAMENTE A LA EVALUACIÓN? ¿FUERON PONDERADAS DE UNA MANERA CREÍBLE? ¿SE CONSIDERÓ COSTO - OPORTUNIDAD?	5. ¿SE REALIZÓ AJUSTE POR LOS DIFERENTES TIEMPOS DE OCURRENCIA (DESCUENTO) A LOS DESENLACES EN SALUD Y A LOS RECURSOS USADOS?	6. ¿SE REALIZÓ UN ANÁLISIS INCREMENTAL DE LOS COSTOS Y LAS CONSECUENCIAS DE LAS ALTERNATIVAS CONSIDERADAS?	7. ¿SE REALIZÓ UN ADECUADO ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD? ¿SE CONSIDERARON TODAS LAS ÁREAS DE INCERTIDUMBRE?	
Hope 2003 Estados Unidos	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	2.1

## F. Anexo: Resumen de recomendaciones para la evaluación de Eventos Adversos en Cuidado Ambulatorio en el contexto colombiano.

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<b>Grupo 1:</b> <b>Estudios que realizaron su propia definición de Evento Adverso</b> <b>Subgrupo:</b> <b>Denominador Pacientes</b>	Chrischilles 1992 Fiss 2011 Hildebrandt 2006 Miller 2006 Sarkar 2008 Weingart 2005	4.0 (1 ítem no aplica) 4.5 3.6 3.2 4.5 4.5	No consistentes ( $I^2 = 99.5\%$ )	No aplicables

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<p><b>Grupo 1:</b> Estudios que realizaron su propia definición de Evento Adverso <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador</i> <i>Admisiones – Visitas - Prescripciones</i></p>	<p>Hider 2005 Ministerio de Sanidad y Consumo 2008 Tam 2008 Walsh 2009 Woods 2007</p>	<p>4.0 (1 ítem no aplica) 5.0 (2 ítems no aplican) 4.5 2.8(2 ítems no aplican) 3.5(2 ítems no aplican)</p>	<p>No consistentes (I<sup>2</sup>= 99.3%)</p>	<p>No aplicables</p>
<p><b>Grupo 1:</b> Estudios que realizaron su propia definición de Evento Adverso <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador</i> <i>Alertas –Errores - Señales</i></p>	<p>Bhasale 1998 Elder 2004 Singh 2009</p>	<p>1.7(2 ítems no aplican) 2.5(3 ítems no aplican) 5.0(2 ítems no aplican)</p>	<p>No consistentes</p>	<p>No aplicables</p>
<p><b>Grupo 2:</b> Estudios que definieron evento según concepto emitido por otro estudio previo. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador</i> <i>Pacientes</i></p>	<p>Gandhi 2000 Ganjavi 2007 Gurwitz 2003 Hope 2003</p>	<p>4.4(2 ítems no aplican) 4.1 5.0(2 ítems no aplican) 2.1</p>	<p>No consistentes (I<sup>2</sup>= 99.8%)</p>	<p>No aplicables</p>

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<p><b>Grupo 2:</b> Estudios que definieron evento según concepto emitido por otro estudio previo. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador</i> <i>Visitas – Consultas - Prescripciones</i></p>	Devine 2010	4.0 (1 ítem no aplica)	No consistentes	No aplicables
<p><b>Grupo 2:</b> Estudios que definieron evento según concepto emitido por otro estudio previo. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador</i> <i>Alertas –Errores - Señales</i></p>	Hoffman 2008	2.9 (4 ítems no aplican)	No consistentes	No aplicables



GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<p><b>Grupo 3:</b> Estudios que definieron evento a través de los criterios de Naranjo y cols. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador Pacientes</i></p>	<p>Hanlon 2006</p>	<p>4.5</p>	<p>No consistentes</p>	<p>No aplicables</p>
<p><b>Grupo 3:</b> Estudios que definieron evento a través de los criterios de Naranjo y cols. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador visitas – Consultas - Prescripciones</i></p>	<p>Abramson 2012 [43] Steele 2005</p>	<p>2.8(2 ítems no aplican) 4.5</p>	<p>No consistentes</p>	<p>No aplicables</p>
<p><b>Grupo 4:</b> Estudios que definieron evento según la OMS. <i>Subgrupo:</i> <i>Denominador Pacientes</i></p>	<p>Ufer 2004 Wetzels 2008</p>	<p>4.3(4 ítems no aplican) 3.3(2 ítems no aplican)</p>	<p>No consistentes</p>	<p>No aplicables</p>

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<p><b>Grupo 4:</b> Estudios que definieron evento según la OMS. <i>Subgrupo: Denominador Visitas – consultas - Prescripciones</i></p>	Van Der Hooft 2008	3.3 (2 ítems no aplican)	No consistentes	No aplicables
<p><b>Grupo 5:</b> Estudios que definieron evento según otras instituciones. <i>Subgrupo: Denominador Pacientes</i></p>	Kaushal 2007	4.4(2 ítems no aplican)	No consistentes	No aplicables
<p><b>Grupo 5:</b> Estudios que definieron evento según otras instituciones. <i>Subgrupo: Denominador Visitas – Consultas - Prescripciones</i></p>	Smits 2010	4.4 (3 ítems no aplican)	No consistentes	No aplicables

GRUPO (ESTUDIOS)	GRUPO DE ESTUDIOS	CALIDAD DE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	CONSISTENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE 1 A 5	POSIBILIDAD DE IMPLEMENTAR LAS METODOLOGÍAS REPORTADAS EN LOS ESTUDIOS CONSISTENTES
<p><b>Grupo 5:</b> Estudios que definieron evento según otras instituciones. <b>Subgrupo:</b> <b>Denominador</b> <b>Alertas –Errores</b> <b>- Señales</b></p>	<p>de Wet 2009 Gandhi 2006</p>	<p>5.0 (3 ítems no aplican) 4.4(3 ítems no aplican)</p>	<p>No consistentes</p>	<p>No aplicables</p>



## Bibliografía

[1] Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, Zbar BI, Howard KM, Williams EJ, Brennan TA. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry*. 1999 Fall;36(3):255-64

[2] Organización Mundial de la Salud. Seguridad del Paciente (página Web). Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/es/>. Acceso el 12 de julio de 2012.

[3] Organización Panamericana de la Salud. Resolución CSP27.R10. 27<sup>a</sup> Conferencia Sanitaria Panamericana. Washington, D.C., EUA, 1-5 de octubre del 2007 (documento en página web). Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/gov/csp/csp27.r10-s.pdf> Acceso el 25 de julio de 2012.

[4] Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. "1 A Comprehensive Approach to Improving Patient Safety." *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: The National Academies Press, 2000.

[5] Ministerio de la protección social. Observatorio de Calidad de la Atención en Salud (portal web). Disponible en: <http://201.234.78.38/ocs/Default.aspx>. Acceso el 24 de agosto de 2012.

[6] Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991 Feb 7;324(6):370-6.

[7] Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust*. 1995 Nov 6;163(9):458-71.

[8] Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, Etchells E, Ghali WA, Hébert P, Majumdar SR, O'Beirne M, Palacios-Derflinger L, Reid RJ, Sheps S, Tamblin R. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004 May 25;170(11):1678-86.

[9] Vincent Ch, Neale G, y Woloshynowych, M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*, 2001,322: 517-519.

[10] Gaitán-Duarte H, Eslava-Schmalbach J, Rodríguez-Malagon N, Forero-Supelano V, Santofimio-Sierra D, Altahona H; Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud. [Incidence and preventability of adverse events in patients hospitalised in three Colombian hospitals during 2006]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2008 Mar-May;10(2):215-26.

[11] Estudio IBEAS: Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2010.

[12] National Patient Safety Agency. Seven steps to patient safety for primary care. 2006. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?EntryId45=59804>

[13] Baker, M. Patient safety incidents in primary care: reporting, learning and finding solutions. *Clin Risk* July 2005 11:145—147;

[14] Elder NC, Dovey SM. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. *J Fam Pract*. 2002;51(11):927-32

[15] Biblioteca Virtual en Salud, Terminología Desc/MeSH. Atención Ambulatoria. 2011. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/> Acceso el 05 de noviembre de 2011.

[16] Makeham M, Dovey S, Runciman W, Larizgoitia I. Methods and Measures used in Primary Care. Patient Safety Research WHO Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/research/methods\\_measures/makeham\\_dovey\\_full.pdf](http://www.who.int/patientsafety/research/methods_measures/makeham_dovey_full.pdf). Tomado el 12 de marzo de 2011

- [17] Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ*. 2004;328(7433):199
- [18] Wang, J. *Basic Principles and Practical Applications in Epidemiological Research*. River Edge: World Scientific. 2002.
- [19] Hennekens, C, Buring, J. *Measures of Disease Frequency and Association*. En: Hennekens, C, Buring, J. *Epidemiology in Medicine*. 1a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1987.
- [20] Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud pública Méx* [serial on the Internet]. 2000 Aug; 42(4): 337-348. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342000000400009&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000400009&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342000000400009>.
- [21] Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. 1a ed. New York: Van Nostrand Reinhold. 1982.
- [22] Pagano, M. Gauvreau, K. *Fundamentos de Bioestadística*. 2ª ed. México: Thomson Learning. 2001.
- [23] Streiner, D. Norman, N. *PDQ Epidemiology*. 3a ed. Shelton: PMPH USA, Ltd. 2009
- [24] Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiología Intermedia: Conceptos y aplicaciones*. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos. 2006.
- [25] Sandars J, Esmail A. The frequency and nature of medical error in primary care: understanding the diversity across studies. *Fam Pract*. 2003;20(3):231-6
- [26] Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1411-26.

[27] Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* Jul;45(7-8):977-89.

[28] Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess* 2005;9(19).

[29] Armstrong R, Waters E, Jackson N, Oliver S, Popay J, Shepherd J, Petticrew M, Anderson L, Bailie R, Brunton G, Hawe P, Kristjansson E, Naccarella L, Norris S, Pienaar E, Roberts H, Rogers W, Sowden A, Thomas H. Guidelines for Systematic reviews of health promotion and public health interventions. Version 2. Melbourne University: Australia. October 2007.

[30] Makeham MA, Stromer S, Bridges-Webb C, Mira M, Saltman DC, Cooper C, Kidd MR. Patient safety events reported in general practice: a taxonomy. *Qual Saf Health Care.* 2008 Feb;17(1):53-7.

[31] Dovey SM, Meyers DS, Phillips RL Jr, Green LA, Fryer GE, Galliher JM, Kappus J, Grob P. A preliminary taxonomy of medical errors in family practice. *Qual Saf Health Care.* 2002 Sep;11(3):233-8.

.

[32] Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, Freedman SB, Goldsmith DI, Huang K, Jones JK, McLeay R, Moore N, Stather RH, Trenque T, Troutman WG, van Puijenbroek E, Williams F, Wise RP; International Society of Pharmacoepidemiology; International Society of Pharmacovigilance. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 May;16(5):581-7. PubMed PMID: 17471601.

[33] Borenstein, M. Hedges, L. Higgins, J. Rothstein, H. Introduction to Meta – Analysis. 1a ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2009.

[34] Higgins JPT, Deeks JJ (editors). Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).



- [35] Rychetnik L, Frommer M. A Schema for Evaluating Evidence on Public Health Interventions; Version 4. National Public Health Partnership, Melbourne, 2002
- [36] Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters LM, Santaguida PL, Shamliyan T, Singh K, Tsertsvadze A, Treadwell JR. Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. March 2012. AHRQ Publication No. 12-EHC047-EF. Available at: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/)
- [37] Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 2007 Jun;36(3):666-76.
- [38] Armijo-Olivo, S., Stiles, C.R., Hagen, N.A., Biondo, P.D., Cummings, G.G. Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment tool: methodological research. *J Eval Clin Pract*, 2012;18(1):12-8
- [39] The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2011 edition. The Joanna Briggs Institute. 2011. ISBN: 978-1-920684-09-9
- [40] Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, Sloane RJ, Lindblad CI, Ruby CM, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* United States; 2006. p. 511-5.
- [41] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clinical Trials.* 1986;7:177-188
- [42] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

[43] Abramson EL, Malhotra S, Fischer K, Edwards A, Pfoh ER, Osorio SN, Cheriff A, Kaushal R. Transitioning between electronic health records: effects on ambulatory prescribing safety. *J Gen Intern Med.* 2011 Aug;26(8):868-74.

[44] Bhasale A. The wrong diagnosis: identifying causes of potentially adverse events in general practice using incident monitoring. *Fam Pract.* 1998 Aug;15(4):308-18.

[45] Britt H, Miller G, Steven I, et al. Collecting data on potentially harmful events: a method for monitoring incidents in general practice. *Fam Pract* 1997; 14: 101-106.

[46] Bhasale AL, Miller GC, Reid SE, Britt HC. Analysing potential harm in Australian general practice: an incident-monitoring study. *Med J Aust.* 1998 Jul 20;169(2):73-6.

[47] Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 1992 Oct 15;117(8):634-40. PubMed PMID: 1530194.

[48] de Wet C, Bowie P. The preliminary development and testing of a global trigger tool to detect error and patient harm in primary-care records. *Postgrad Med J.* 2009 Apr;85(1002):176-80.

[49] Devine, E. B., Hansen, R. N., Wilson-Norton, J. L., Lawless, N. M., Fisk, A. W., Blough, D. K., Martin, D. P., et al. (2010). The impact of computerized provider order entry on medication errors in a multispecialty group practice. *Journal of the American Medical Informatics Association* , 17 ( 1 ) , 78–84.

[50] Elder NC, Vonder Meulen M, Cassidy A. The identification of medical errors by family physicians during outpatient visits. *Ann Fam Med.* 2004;2:125-9.

[51] Fiss T, Dreier A, Meinke C, van den Berg N, Ritter CA, Hoffmann W. Frequency of inappropriate drugs in primary care: analysis of a sample of immobile patients who received periodic home visits. *Age Ageing.* 2011 Jan;40(1):66-73.

[52] Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, Bates DW. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med.* 2000 Mar;15(3):149-54.

[53] Gandhi, T. K., Kachalia, A., Thomas, E. J., Puopolo, A. L., Yoon, C., Brennan, T. A., & Studdert, D. M. (2006). Missed and Delayed Diagnoses in the Ambulatory Setting: A Study of Closed Malpractice Claims. *Annals of Internal Medicine*, 145(7), 488–496.

[54] Ganjavi H, Herrmann N, Rochon PA, et al. Adverse drug events in cognitively impaired elderly patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23:395-400.

[55] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. United States; 2003. p. 1107-16.

[56] Hider P, Lay-Yee R, Davis P, Briant R, Scott A. Monitoring the quality of primary care: Use of hospital-based audit studies. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2005;17(1):81-9.

[57] Hildebrandt DE, Westfall JM, Fernald DH, Pace WD. Harm resulting from inappropriate telephone triage in primary care. *J Am Board Fam Med*. 2006 Sep-Oct;19(5):437-42.

[58] Hoffmann B, Beyer M, Rohe J, Gensichen J, Gerlach FM. "Every error counts": a web-based incident reporting and learning system for general practice. *Qual Saf Health Care*. 2008 Aug;17(4):307-12.

[59] Hope C, Overhage JM, Seger A, Teal E, Mills V, Fiskio J, Gandhi TK, Bates DW, Murray MD. A tiered approach is more cost effective than traditional pharmacist-based review for classifying computer-detected signals as adverse drug events. *J Biomed Inform*. 2003 Feb-Apr;36(1-2):92-8.

[60] Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr*. United States; 2007. p. 383-9.

[61] Miller GC, Britth HC, Valenti L. Adverse drug events in general practice patients in Australia. *Med J Aust*. 2006 Apr 3;184(7):321-4.

[62] Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.

[63] Sarkar U, Handley MA, Gupta R, Tang A, Murphy E, Seligman HK, et al. Use of an interactive, telephone-based self-management support program to identify adverse events among ambulatory diabetes patients. *J Gen Intern Med.* 2008;23:459-65.

[64] Shiyambola OO, Farris KB, Urmie JM, Doucette WR. Risk factors of self-reported adverse drug events among Medicare enrollees before and after Medicare Part D. *Pharmacy Practice (Internet)* 2009 Oct-Dec;7(4):218-227.

[65] Singh R, McLean-Plunckett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, Fox C, Singh G. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care.* 2009 Jun;18(3):199-204.

[66] Smits M, Huibers L, Kerssemeijer B, de Feijter E, Wensing M, Giesen P. Patient safety in out-of-hours primary care: a review of patient records. *BMC Health Serv Res.* 2010 Dec 10;10:335. doi: 10.1186/1472-6963-10-335.

[67] Steele AW, Eisert S, Witter J, Lyons P, Jones MA, Gabow P, et al. The effect of automated alerts on provider ordering behavior in an outpatient setting. *PLoS Med. United States;* 2005. p. e255.

[68] Tam KW, Kwok KH, Fan YM, Tsui KB, Ng KK, Ho KY, et al. Detection and prevention of medication misadventures in general practice. *Int J Qual Health Care.* England; 2008. p. 192-9.

[69] Ufer, M., Kimland, E & Bergman, U. (2004). Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 13(3), 147–52.

[70] van der Hooff CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:365-71.

- [71] Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Von Worley A, et al. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol. United States*; 2009. p. 891-6.
- [72] Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, Seger DL, Borus J, Burdick E, Leape LL, Bates DW. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 24;165(2):234-40.
- [73] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med. United States: 2003 Massachusetts Medical Society*; 2003. p. 1556-64.
- [74] Wetzels R, Wolters R, van Weel C, Wensing M. Mix of methods is needed to identify adverse events in general practice: a prospective observational study. *BMC Fam Pract. England*; 2008. p. 35.
- [75] Woods DM, Thomas EJ, Holl JL, Weiss KB, Brennan TA. Ambulatory care adverse events and preventable adverse events leading to a hospital admission. *Qual Saf Health Care. England*; 2007. p. 127-31.
- [76] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
- [77] Lipsey, M. Wilson. D. Chapter 3: Selecting, Computing and Coding the Effect Size Statistic. En. Lipsey, M. Wilson. D. *Practical Meta – analysis.* 1a ed. California: SAGE Publications, Inc; 2001: p. 34 – 40.
- [78] Freeman, M. Tukey, J. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1950; Dic; 21(4); 607 – 611.
- [79] Miller, J.T. The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. *The American Statistician.* 1978, Nov; 32(4); 138.

[80] Trinquart L, Touzé E. Pitfalls in meta-analysis of observational studies: lessons from a systematic review of the risks of stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):e586-7; author reply e590.

[81] Trinquart, L. Chatellier, G. Meta-analysis of proportions: a review and comparison of statistical methods for combining results from several binomial trials. En: 2010 Annual Colloquia. *Cochrane Colloquium Abstracts Journal*. The Cochrane Collaboration. 2010. [P62]

[82] Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Chapter 1: Introduction. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

[83] Sterne JAC, Egger M, Moher D (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).