

Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005

Characterization of the adverse reactions to drugs in the elderly. Cuba, 2003-2005

Dra. Raisa Rodríguez Duque^I; Dra. Giset Jiménez López^{II}; Dr. Eduardo Fernández Manchón^{III}; Dra. Blanca González Delgado^{IV}

^I Especialista de I Grado en Farmacología. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

^{II} Especialista de II Grado en Farmacología. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

^{III} Especialista de II Grado en Farmacología. Facultad Salvador Allende.

^{IV} Master en Economía de la Salud. Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

RESUMEN

El seguimiento de las reacciones adversas en poblaciones de riesgo como los ancianos es prioridad del sistema cubano de farmacovigilancia. Por lo que se realizó una investigación descriptiva y prospectiva, para caracterizar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas medicamentosas en ancianos mayores de 60 años de edad, recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia desde el 1ro de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2005. Constituyeron objetivos del trabajo la identificación de los grupos farmacológicos que produjeron las reacciones adversas medicamentosas así como los fármacos más comprometidos, la clasificación de las reacciones adversas según la severidad, el mecanismo de producción, el sistema de órgano afectado y el grado de imputabilidad. De igual manera, se analizó si la presencia de factores como la polifarmacia y los antecedentes patológicos personales predisponen la aparición de la reacción adversa medicamentosa y su posible prevención. Los resultados más importantes muestran que los grupos farmacológicos con mayor representatividad resultaron los antibacterianos, los antihipertensivos y los antiinflamatorios y analgésicos no opioides; los fármacos más frecuentes fueron el captopril, la penicilina procaínica y la nifedipina; las reacciones leves ocuparon el mayor porcentaje así como las reacciones probables. Predominó el mecanismo de producción tipo A; el sistema de

órgano más afectado fue la piel y anejos, y la presencia de antecedentes patológicos personales propició en gran medida la aparición de las reacciones adversas medicamentosas, lo que no ocurrió con la polifarmacia. Se pudieron haber evitado el 82,3 % del total de reacciones adversas medicamentosas estudiadas.

Palabras clave: Farmacovigilancia, reacciones adversas, medicamentos, ancianos.

SUMMARY

The follow-up of adverse reactions in risk populations as the elderly is a priority of the Cuban drug surveillance system. A descriptive and prospective research was conducted to characterize the notifications of suspicions of drug adverse reactions in individuals over 60 that were received at the National Coordinating Unit for Drug Surveillance from January 1 to December 31, 2005. The objectives of the work were the identification of the pharmacological groups that produced the adverse reactions, as well as the most involved drugs, the classification of the adverse reactions, according to severity, the mechanism of production, the body system affected and the degree of imputability. Likewise, it was analyzed whether or not the presence of factors as polypharmacy and the personal pathological history predispose the appearance of the drug adverse reaction and its possible prevention. The most significant results showed that the drug groups with the highest representativity proved to be the antibacterials, the antihypertensives and the nonopioid anti-inflammatories and analgesics. The most commonly used drugs were captopril, procaine penicillin and nifedipine. The mild reactions and the possible reactions had the greatest percentage. The type A production mechanism prevailed, the most affected body system was the skin and adnexa, and the presence of personal pathological history propitiated in a large extent the appearance of adverse reactions to drugs, which did not happen with polypharmacy. 82.3 % of the total of the studied adverse reactions to drugs could have been prevented.

Key words: Drug surveillance, adverse reactions, drugs, elderly.

INTRODUCCIÓN

La definición de vejez o ancianidad depende de factores relativos. En general, se acepta la edad de 60 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez. Los estudios demográficos demuestran en los últimos 30-40 años un notable y progresivo incremento de la población anciana.¹

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) se presentan con más frecuencia en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas y variadas para lograr un adecuado estado de salud. Adicionalmente se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, lo que contribuye a incrementar los efectos adversos a los medicamentos.

En Cuba, la población anciana representa el 15,3 % en la actualidad y la esperanza de vida se ha elevado hasta los 75 años, como consecuencia los problemas de salud que ocurren en esta época de la vida son cada vez más frecuentes, por lo que el médico general, sin haber recibido un entrenamiento específico en esta área, debe resolver los problemas clínico-terapéuticos especiales que ocurren en la vejez.²

Los progresos en farmacología geriátrica en los últimos años han sido notables, por lo que existen numerosos tratamientos para enfermedades crónicas que afectan a personas de edad avanzada. Además la terapéutica sintomática es muy común, lo que explica el empleo de múltiples medicamentos.

Por la importancia de las RAM en ancianos, es necesario evaluar científicamente estas. Es reconocido el hecho de que no siempre se utilizan correctamente los medicamentos. Diferentes factores confluyen para generar esta situación, como la innumerable cantidad de fármacos que aparecieron en los últimos años, la información sesgada originada casi siempre en la industria farmacéutica capitalista y la falta de un análisis crítico de la información necesaria para una correcta selección de los medicamentos. Todo ello lleva a situaciones, a veces graves, con el uso de medicamentos, motivo por el cual es importante realizar investigaciones que permitan evaluar científicamente las reacciones a estos.³

La utilización de los medicamentos en los ancianos desempeñan una importante función en su calidad de vida, por lo que la estrecha vigilancia de las RAM que tienen lugar por esta causa, constituye también un eslabón fundamental en la mejora continua de la calidad de la atención al adulto mayor y por ende en la mejora de su calidad de vida; asociado a esto, existen pocos trabajos que comenten la ocurrencia de RAM en los ancianos.

El núcleo fundamental de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia es precisamente la notificación de sospechas de RAM mediante el programa de notificación espontánea. El sistema sigue los efectos adversos graves, mortales, de baja frecuencia de aparición, los no descritos en la literatura, reacciones que afectan al hígado y sistema hematológico, entre otros y a las poblaciones especiales o grupos de riesgo.⁴

Es por ello que se realizó este estudio con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas en la población mayor de 60 años, detectadas por el sistema cubano de farmacovigilancia en 3 años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, por lo cual se utilizó el método de farmacovigilancia de notificación espontánea de reportes de sospechas de RAM. Se analizaron 4 788 notificaciones de sospechas de RAM en ancianos, incluidas en la base de datos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) en el período comprendido entre el 1ro de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005.

Se identificaron los grupos farmacológicos que produjeron las RAM así como los fármacos más comprometidos, se clasificaron las RAM según la severidad, el mecanismo de producción, el sistema de órgano afectado y el grado de imputabilidad de acuerdo con las normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. De igual manera, se analizó si la presencia de factores como la polifarmacia y los antecedentes patológicos personales (APP) predisponen la aparición de la RAM y la posible evitabilidad de estas.

En el estudio se utilizó estadística descriptiva, se resumieron los resultados en frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

En el período analizado se evaluaron 4 788 notificaciones de sospecha de RAM en ancianos, lo que corresponde al 17,9% del total de notificaciones recibidas en la UCNFv en esos 3 años (26 689 reportes).⁵⁻⁷

En la [tabla 1](#) puede apreciarse que el grupo farmacológico más reportado fue el de los antibacterianos (1 183 notificaciones; 24,8 %) seguido de los antihipertensivos (2 232; 23,6 %) y los antiinflamatorios y analgésicos no opioides (739 notificaciones; 15,4 %).

Los medicamentos más reportados y su severidad se aprecian en la [tabla 2](#), ocupan el primer lugar el captopril con 562 notificaciones (11,7 %). De ellas 406 fueron leves (72,2 %), 154 moderadas (27,4 %) 2 graves (0,4 %) y ninguna mortal. Continúa la penicilina rapilenta (penicilina G cristalina 200 000 U más penicilina G procaínica 800 000 U) que tuvo 197 notificaciones (4,2 %), de ellas 8 graves (4,1 %), 63 leves (32 %) 122 moderadas (61,9 %), y 4 mortales (2 %); estas últimas fueron shock anafiláctico (3 casos) y un paro cardiorrespiratorio. En tercer lugar aparece la nifedipina con 196 notificaciones (4,1 %); de ellas 3 graves (1,5 %), 121 leves (61,7 %), 72 moderadas (36,8 %) y ninguna mortal. Le continúa el cotrimoxazol (trimetoprim 80 mg más sulfametoxazol 400 mg) que presentó 194 notificaciones (4,05 %), de estas 3 graves (1,5 %), 95 leves (49 %) e igual cantidad de moderadas y 1 mortal (0,5 %) por una necrosis tóxica epidérmica y también es importante destacar la ciprofloxacina, con 181 notificaciones (3,8 %) con 2 de ellas graves (1,1 %), 88 leves (48,6 %), 91 moderadas (50,3 %) y ninguna mortal.

El comportamiento con respecto a la severidad fue el siguiente: 2 665 (55,7 %) de las reacciones fueron leves, el 41,8 % (2 002 notificaciones) fueron reacciones moderadas, el 1,8 % fueron graves (87 notificaciones) y las reacciones mortales (34 casos) representaron el 0,7 % ([tabla 3](#)).

No obstante el análisis de las reacciones mortales se realiza de forma exhaustiva, en la [tabla 3](#) se muestran los fármacos que las produjeron, de ellos el primer lugar le correspondió a la estreptoquinasa recombinante con 6 casos (17,6 %). Las penicilinas rapilenta (penicilina G cristalina 200 000 U y penicilina G procaínica 800 000 U) y cristalina (penicilina G sódica) le siguieron en orden a la estreptoquinasa, con 4 casos cada una (11,8 %). En ambos fármacos el shock anafiláctico fue la reacción adversa mortal más frecuente, con 3 fallecidos.

Según la clasificación de Rawlins y Thompson, se puede comentar que de las 4 788 notificaciones de RAM, 3 822 reacciones (79,8 %) pertenecen a los efectos tipo A y 847 reacciones (17,7 %) a los efectos tipo B. El resto de las reacciones quedó agrupada como no clasificable con 119 notificaciones (2,5 %).

En la [tabla 4](#) se muestra la distribución de las RAM según sistema de órgano afectado. Las afectaciones de la piel y los anejos estuvieron presentes en 1 105 notificaciones con el mayor porcentaje (23,1 %). En segundo lugar las manifestaciones gastrointestinales con 954 casos (19,9 %) y en tercer lugar, alteraciones del sistemas nervioso central que obtuvo 821 notificaciones (17,2 %). A continuación estuvo el sistema cardiovascular (13,3 %, 636 notificaciones) y el aparato respiratorio (11,7 %; 562 casos).

En relación con la imputabilidad, el 77,8 % de las reacciones fueron probables, el 14,8 % posibles, el 4,1 % definitivas, el 3,2 % condicional y solamente el 0,4 % tuvo una imputabilidad no relacionada ([tabla 5](#)).

Este estudio plantea la descripción de posibles factores que podrían influir en la mayor incidencia de efectos adversos en los ancianos, estos son la administración concurrente de 2 o más fármacos y la presencia de APP.

En la [tabla 6](#) se analiza el comportamiento del uso de 2 fármacos o más y la severidad de las RAM. Se encontró que a pesar de que se sabe de la existencia de la polifarmacia en los ancianos, en este caso, es menor la cantidad de ellos que solo tomaban un fármaco en el momento de reportar la RAM (3 847; 80,3 %) y solo 941 (19,6 %) tenían indicado 2 fármacos o más.

La posible asociación entre la presencia de APP y la severidad de la RAM se puede apreciar en la [tabla 7](#); de un total de 4 788 notificaciones, el 73,1 % (3 499 pacientes), sí presentó APP contra 1 289 (26,9 %) en los que no se recogió presencia de otras enfermedades.

Este estudio analizó el comportamiento de la prescripción en estos pacientes, orientada a si fue correcta o no, teniendo en cuenta la indicación, la dosis y la pauta de tratamiento; como resultado se obtuvo que en un 37,7 % (1 807 reportes) la prescripción fue correcta, y en el 62,3 % (2 981 reportes) no, ya fuera por la indicación que en su mayoría estuvo bien; no resultó así con la dosis y la duración del tratamiento.

El último aspecto a describir en este estudio fue la posible evitabilidad de la RAM, teniendo en cuenta si la prescripción fue correcta o no, si existió polifarmacia, si el mecanismo que originó la RAM fue clasificado como A y si la presencia de antecedentes hizo necesario modificar la prescripción. De acuerdo con esto se encontró, que de las 4 788 notificaciones de RAM analizadas en la base de datos, 3 942 (82,3 %) pudieron haber sido evitadas y solo 846 (17,7 %) no fueron evitables

DISCUSIÓN

Podría esperarse un número mayor de reportes en ancianos por la susceptibilidad de esta población, la cual representa en Cuba un total de 1 738 000 habitantes (según Anuario Estadístico del 2005) en cuanto a características farmacocinéticas y relativas al proceso de envejecimiento; sin embargo, el método por el cual se siguen estos reportes cuenta con la deficiencia de la infranotificación.

Las infecciones son frecuentes en la vida de las personas, estas ocurren a cualquier edad y según su agente causal, necesitan tratamiento antimicrobiano, de ahí que estos medicamentos sean ampliamente utilizados y expongan sus efectos terapéuticos y a la vez los indeseables. En ancianos, el comportamiento de las reacciones adversas por antimicrobianos analizado en este estudio es similar al que se observa en los informes anuales de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv), para la población en general, donde este grupo farmacológico ha ocupado el primer lugar. En los años entre el 2000 y el 2005 los antimicrobianos han ocupado entre el 31-32 % del total de notificaciones que se reciben.⁵⁻⁷

En las personas de edad avanzada podría esperarse una mayor severidad de la enfermedad tal vez por la eficacia reducida de su sistema inmunológico, a otros trastornos crónicos (ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y

diabetes), que incrementan el riesgo de infección y a que las infecciones nosocomiales son producidas por gérmenes más agresivos, de ahí que el tratamiento implique medicamentos de amplio espectro o combinaciones de antimicrobianos lo que trae aparejado un incremento de las posibles RAM.

El segundo lugar, aunque con pequeña diferencia, estuvo ocupado por los antihipertensivos, en esta población esto podría esperarse porque en ella se aprecia un aumento de la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) que alcanza un 50-60 %.⁸ En Cuba, la hipertensión arterial ocupa el primer lugar en la morbilidad en personas mayores de 60 años de edad,² lo que justifica la amplia utilización de este grupo farmacológico. Entre las recomendaciones de las guías de tratamiento, está la instauración de tratamiento farmacológico combinado a baja dosis y por períodos prolongados, prácticamente de por vida, por lo que puede observarse efectos adversos.

Por otra parte, los antiinflamatorios y analgésicos no opioides constituyen uno de los subgrupos terapéuticos más utilizados en los ancianos para los procesos osteomioarticulares; se estima que el 20 % el porcentaje de personas mayores de 65 años de edad los consumen habitualmente.⁹ La enfermedad articular degenerativa crónica tiene tal importancia que la Organización Mundial de la Salud ha designado a la primera década de este siglo como la década osteoarticular.¹⁰ En todo el mundo es una de las discapacidades más importantes en personas de 40 años de edad en adelante, los pacientes de la tercera edad son los más afectados.⁹ Es la cuarta causa de morbilidad en la mujer mayor de 60 años de edad y la octava en el hombre a nivel mundial.^{11,12} Como grupo farmacológico este tiene amplias indicaciones y efectos adversos que afectan desde la piel, el sistema digestivo, el inmunológico y hematológico hasta el respiratorio. Este hecho puede explicar que mientras mayor es la población expuesta, habrá una mayor probabilidad de que se expresen sus efectos indeseables.

Los medicamentos antianginosos y los antiasmáticos, le continuaron en orden de frecuencia y tuvieron 164 notificaciones cada uno, con un 3,4 %. Entre las afecciones más importantes que constituyen causa de morbilidad y mortalidad en el anciano, se encuentran las enfermedades cardiovasculares, dentro de ellas la HTA y la cardiopatía isquémica;¹³ no ocurre lo mismo con el asma bronquial que es una enfermedad característica del niño y del adulto joven.²

Las reacciones más frecuentes reportadas con el uso del captopril, fueron en orden decreciente de frecuencia la tos, cefalea, disnea, hipotensión y taquicardia, entre otras. Como se observa estas reacciones pertenecen al grupo de las leves y existe una correspondencia, pues este grupo ocupó el mayor porcentaje. En el informe anual del año 2005 de la UCNFv se recoge igualmente al captopril como fármaco más reportado, con predominio de las RAM leves, especialmente la tos.⁷ Este comportamiento podría señalar que la relación beneficio-riesgo de este medicamento va a favor del primero, ya que el mayor porcentaje de sus reacciones son leves. Además este medicamento en estos años cumple aproximadamente 5 años de introducido en el mercado cubano (medicamento de producción nacional). En estos casos la vigilancia de los productos con 5 años o menos en el mercado cubano se hace activa, lo cual quiere decir esto que se reportan todas sospechas de RAM y se mantiene un seguimiento del producto.¹⁴

Para la penicilina rapilenta, el rash fue de las reacciones más reportadas, seguida por disnea, urticaria, hipotensión y lipotimia. En estos años las penicilinas (rapilenta y cristalina) han sido las responsables de las reacciones graves y mortales, por las reacciones de hipersensibilidad que producen.^{5,7} Aunque la incidencia de las reacciones alérgicas por penicilinas es elevada (varía entre 0,7 y 10 %), las

reacciones graves tienen una frecuencia baja de aparición,¹⁵ de cualquier forma es un medicamento que debe manejarse con cuidado en cualquier etapa de la vida. En nuestra opinión la edad no es un factor influyente en las reacciones de hipersensibilidad y sí otras características como la exposición al medicamento, ya que estas reacciones ocurren a cualquier dosis, la reacción es mayor al recibir la segunda dosis en general, pero la reacción también puede aparecer sin exposición previa conocida a la penicilina, aunque la presencia de anticuerpos sea, sin dudas, la consecuencia de contactos previos (en alimentos, piel, etcétera).¹⁶

Para la nifedipina, la cefalea, taquicardia, hipotensión, mareos y el rash fueron las RAM más notificadas. Llama la atención que este medicamento ocupe este lugar, el cual se utiliza para la hipertensión arterial sin ser un fármaco de primera línea para esta afección, lo que podría incidir en el balance beneficio-riesgo del producto ya que la inclinación en este caso, sería hacia el riesgo.

Un estudio observacional y un meta-análisis sugieren que las dihidropiridinas de acción corta están relacionadas con un aumento del riesgo de sufrir infarto del miocardio.¹⁷ En este estudio entre las reacciones frecuentes se han mencionado la taquicardia y la hipotensión como reportes frecuentes.

En cuanto a la severidad, el mayor porcentaje corresponde a reacciones leves, lo cual puede deberse a que estos pacientes son más susceptibles por la edad a acudir a los servicios médicos ante cualquier síntoma que ofrece molestias, seguido de las moderadas con solo una pequeña diferencia y luego las graves. Lo anterior se corresponde con los datos obtenidos por la UCNFV, en los cuales las reacciones leves son las predominantes.⁷ Cuando se analizan los reportes de RAM a nivel nacional, se prefiere buscar las RAM moderadas y graves, así como las de baja frecuencia de aparición, y en nuestro caso, la mínima diferencia entre moderadas y leves, habla de la calidad alcanzada por el sistema.

En cuanto a las reacciones graves y mortales, podría pensarse que estas deben ser notificaciones provenientes de la atención secundaria de salud, donde llegan los casos más graves, polimedicados, propensos a sufrir reacciones adversas, pero el sistema cubano de farmacovigilancia está preferentemente desarrollado en la atención primaria de salud, por lo que se observan más reportes de efectos adversos graves y mortales notificados por este nivel de atención en la base de datos nacional.

Las reacciones mortales por estreptoquinasa recombinante fueron 2 casos de hipotensión, dos de shock cardiogénico, uno de disnea y otro de fibrilación ventricular. La hipotensión está descrita entre las reacciones de este producto, pero la disnea, el shock cardiogénico y la fibrilación ventricular pueden ser complicaciones de la enfermedad; la causalidad de estas reacciones mortales no fueron probables, se clasificaron como posibles. El efecto en la mortalidad hospitalaria con el uso de estreptoquinasa recombinante, se estudió en un ensayo clínico multicéntrico (TERIMA 2), en el cual la edad media de los pacientes fue de 61,6 13,0 años. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipotensión, arritmias, escalofríos, temblores, vómitos, náuseas, alergias, hemorragias y fiebre,¹⁸ lo que coincide con la hipotensión en primer lugar, al igual que en nuestro estudio.

La trombolisis como terapéutica ha mostrado sus beneficios en estudios internacionales y meta-análisis sobre la mortalidad en pacientes mayores de 70 y 75 años de edad,¹⁹ pero las notificaciones de sospecha de RAM de la estreptoquinasa recombinante deben discutirse siempre por la coincidencia de los síntomas y signos del infarto del miocardio con los efectos indeseables, así como las complicaciones de la enfermedad y las arritmias de repercusión. Una arritmia en un

paciente infartado puede ser señal de complicación de la enfermedad, reacción adversa y muestra de mejoría de tratamiento a la vez; determinar la secuencia temporal con la administración de la trombolisis es fundamental.

La historia de alergia a penicilinas incluye las reacciones mediadas por IgE (inmediatas) como anafilaxia y urticaria. La incidencia de anafilaxia por penicilina es de 10-40 reacciones/100 000 inyecciones y los efectos adversos mortales tienen una incidencia de 1-2/100 000 inyecciones.¹⁶ Aunque se describe que estos antimicrobianos tienen un perfil de seguridad amplio, el peligro de alergia siempre debe ser tenido en cuenta y no hacer abuso de las indicaciones del fármaco. La UCNFv recoge entre los fármacos con mayor cantidad de RAM mortales en el año 2005, a la penicilina cristalina en primer lugar con 3 casos (paro cardíaco, paro respiratorio y shock anafiláctico) y la estreptoquinasa recombinante ocupó el séptimo lugar con un solo caso.⁷

El 5 fluoracilo tuvo 3 casos de sospechas de RAM con el 8,8 %, en todos neutropenia severa, reacción descrita para el fármaco y a la cual hay que enfrentarse por el riesgo-beneficio de este tratamiento, y la cefazolina, 2 casos de shock anafiláctico para el 5,9 %, también efectos adversos conocidos para los betalactámicos.

El mayor porcentaje encontrado fue de reacciones tipo A, lo cual se explica porque al ser efectos propios del medicamento, predecibles y justificables por su mecanismo de producción y acciones farmacológicas sean fácilmente observables, en este estudio se pueden mencionar la hemorragia digestiva por piroxicam y otros AINEs, la bradicardia por atenolol, cefalea por dinitrato de isosorbide, somnolencia por difenhidramina, extrapiramidalismo por metoclopramida y la constipación por trihexifenidilo entre otros.

Las reacciones tipo B fueron de hipersensibilidad en este estudio, todas las alergias por antimicrobianos (rash, urticaria, edema angioneurótico, shock anafiláctico), necrosis tóxica epidérmica y síndrome de Steven Johnson por cotrimoxazol, petequias por piroxicam, broncospasmo por ibuprofeno y por dipirona.

La piel y los anejos estuvieron caracterizados por rash, urticaria, pápulas, habones, eritema entre otras. A nivel del sistema gastrointestinal se apreciaron reacciones como vómitos, diarreas, espigastralgia, náusea, dolor abdominal, sangramiento digestivo y otras. A nivel del sistema nervioso se detectó: cefalea, mareos, extrapiramidalismo, estupor, confusión y convulsiones. La taquicardia, dolor precordial, hipotensión, hipertensión y bradicardia fueron los efectos más reportados para el sistema cardiovascular, y la tos, broncoespasmo, depresión respiratoria y disnea, para el sistema respiratorio.

Desde el punto de vista práctico, se consideran RAM o sospechas de RAM aquellas asociaciones que posean una causalidad posible, probable o definitiva. Cuando la causalidad es condicional o no relacionada se reconoce el fenómeno como un acontecimiento adverso, aunque últimamente la primera se ha considerado como posible RAM y no se desecha porque generalmente se necesita más información y pudieran constituir en determinadas condiciones posibles señales.²⁰⁻²²

El comportamiento del uso de 2 fármacos o más en nuestro estudio difiere de lo reportado por la literatura en la cual se señala que, según el análisis matemático, si un paciente está tomando 5 medicamentos, existe la probabilidad de 50% de una interacción clínicamente importante. Cuando son 7 los fármacos por paciente, la posibilidad se incrementa al 100 %; y el 20 % de ellos podrían ser con manifestaciones de reacciones adversas severas.^{23,24}

Hay que señalar que a pesar de que la minoría de los pacientes utilizaban 2 o más fármacos, la frecuencia de aparición de las RAM graves y mortales fue mayor en este grupo en comparación con el que solo tomaba un fármaco. Podría proponerse un estudio que estableciera la asociación en nuestro entorno entre el consumo de 2 o más fármacos y la aparición de cualquier efecto adverso, y este mismo consumo y la aparición de efectos adversos graves y mortales.

La asociación de varias enfermedades ya sean crónicas o no en los ancianos, puede agravar aun más la situación, de por si ya deteriorada por la edad, que presenta el organismo en estos pacientes; los diferentes cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia que sufren los fármacos en los ancianos podrían empeorar al incorporarse nuevas enfermedades.^{1,25}

Es de esperar que al coexistir enfermedades y tratamientos se expresen en mayor medida y cuantía los efectos indeseables de los medicamentos, sin embargo, cuando se mira el comportamiento de esta variable según la severidad, se observa que los mayores porcentajes de reacciones graves y mortales están en el grupo de los pacientes que no tienen APP. En este aspecto hay similitud con la polifarmacia que debería parecer un posible factor de riesgo, por lo que sería bueno recomendar un estudio que también determinara la asociación entre estos factores, los antecedentes patológicos personales positivos y la aparición de efectos indeseables en nuestro medio.

Ejemplos de prescripción no adecuada, se pueden mencionar las reacciones por piroxicam, en su mayoría estaba indicado el medicamento 3 veces al día, lo cual es incorrecto por la vida media prolongada de este fármaco. Otros antiinflamatorios y analgésicos no opioides fueron utilizados por períodos prolongados de tiempo, más de un mes, para diferentes dolores. Hubo además uso de antimicrobianos para bronquitis y catarros de etiología viral, así como pautas de tratamiento de 2 inyecciones diarias de penicilina rapilenta. Este resultado evidencia la necesidad de mayor información para los profesionales sanitarios, y ahondar en el conocimiento de los aspectos que deben caracterizar la prescripción en este tipo de paciente.

El elevado porcentaje de las reacciones que se clasifican como evitables puede explicarse porque la mayoría de los efectos adversos en este estudio fueron tipo A, es decir, que desde el punto de vista farmacológico dependen del medicamento y son conocidos por el profesional que los prescribe; por otra parte, la prescripción fue correcta en cuanto a la indicación del fármaco, pero en la mayoría de los casos no estuvo acertada en la dosis y pauta de tratamiento, comenzando los tratamientos con dosis elevadas y tiempo de duración prolongado en estos pacientes, que por ser población de riesgo necesitan tratamiento con ajuste de dosis o dosis iniciales bajas y la menor duración posible de este.

Las reacciones adversas clasificadas como no evitables fueron menos, y este aspecto puede explicarse porque en su mayoría se clasificaron como efectos tipo B, caracterizados en su mayoría por reacciones de hipersensibilidad, las cuales no son predecibles, no obtuvimos efectos de idiosincrasia ni de intolerancia metabólica ya que el tipo de sistema de notificación espontánea no los detecta, y la prescripción fue razonada por parte de los profesionales sanitarios.

En conclusión, los fármacos y grupos farmacológicos que con mayor frecuencia produjeron RAM en los ancianos coinciden en su mayoría con el comportamiento a nivel nacional que incluye toda la población. Predominaron las reacciones leves, las de tipo A y las probables, con afectación en mayor cuantía de la piel y anejos como sistema de órganos. Las reacciones graves y mortales tuvieron comportamiento similar a lo reportado a nivel nacional.

El uso de 2 o más fármacos no constituyó en nuestro estudio un hallazgo relevante en relación con la aparición de efectos adversos y la presencia de APP sí estuvo presente en la mayoría de las notificaciones de sospechas de RAM. La mayor parte de las reacciones adversas pudieron haber sido evitadas al ser de tipo A y corresponderse con prescripción incorrecta, sobre todo a expensas de dosis altas y periodos de tratamiento prolongado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ritschel WA. Pharmacokinetics in the aged. En: Pagliaro LA, Pagliaro AM. editors. Pharmacologic aspects of aging. St. Louis: Mosby; 1983.
2. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadística Anuario Estadístico. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2005.
3. Comité de Expertos de la OMS. Selección y uso de medicamentos esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1977, 1983, 1988, 1990 y 1992. (Serie de informes técnicos No. 615, 641,685, 722, 770 y 796).
4. Debesa GF, Jiménez LG, Peña PJ, Jenny Ávila PJ. La estrategia de Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia en Cuba. Boletín Fármacos. 2001;4(2):1-5
5. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual, 2003: Centro para el Desarrollo de Farmacoepidemiología en Cuba. 2003. Disponible en: www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia
6. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual del año 2004: Centro para el Desarrollo de Farmacoepidemiología en Cuba, 2004. Disponible en: www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia
7. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual del año 2005: en Cuba; 2005. Disponible en: www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia
8. Abellán J, Leal M, Hernández F, García-Galbis JA, Martínez A. Hipertensión en el anciano. Hipertensión. 2001;18:78-85.
9. Corti MC, Rigor C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. Aging Clin Exp Res. 2003 Oct;15(5):359-63.
10. Woolf AD. The bone and joint decade 2000-2010. Ann Rheumatic Dis. 2000;59:81-2.
11. Reginstar JY. The prevalence and burden of arthritis. Rheumatology. 2002;41:3-6.
12. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56.
13. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo, 2002. Ginebra: OMS; 2002.

14. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de Farmacoepidemiología, 2003.
15. Goodman GA. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. Ciudad México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
16. Flórez J. Farmacología Humana. 3a ed. Barcelona: Masson; 1997.
17. Aporte JR, Bosch M. Riesgo de infarto asociado al uso de nifedipina. Butletti Groc. 1996;9:1-4.
18. The TERIMA Group of investigator: TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase myocardial infarct in Cuba. Thromb Haemost. 2000;84(6):949-54.
19. Collen D, Lijnen H. Molecular mechanism of trombolysis implications for therapy. Thromb Haemost. 2000;84(6):949-54.
20. Anónimo. Calcium antagonist. Editorial. Lancet. 1991;337:885-6.
21. Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Achievements and prospects in worldwide drug safety. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; Viewpoint. Watching for safer medicines. The scientific and technical story. Part 2. WHO, 2003.
22. Edwards R, Lindquist M, Meyboom R, Olsson S. Drug safety: pharmacovigilance in focus. New Zealand: Adis International; 2001.
23. Committee on Safety of Medicines/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance. 2002;28 (April):2-5.
24. JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003;48:133-43 6.
25. Katzung B. Special aspects of geriatric pharmacology. In: Katzung B, editor. Basic and clinical pharmacology. 5^a ed. New York: Graw Gill; 1992.

Recibido: 30 de mayo de 2007.

Aprobado: 2 de julio de 2007.

Dra. Giset Jiménez López. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Calle 44 esq. 5ta Ave No. 502. Miramar, Playa, CP 11300, La Habana, Cuba. Correo electrónico:

giset@mcds.sld.cu

Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia