

Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006

Active screening of suspicions of adverse reactions to drugs in "Dr. Salvador Allende" Hospital. First semester 2006

Dr. José de Jesús Rego Hernández^I; Christian Leyva de la Torre^{II}; Magalys Pérez Sánchez^{III}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Farmacoepidemiólogo. Hospital Docente "Dr. Salvador Allende".

^{II} Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de I Grado en Nefrología. Farmacoepidemiólogo. Hospital Docente "Dr. Salvador Allende".

^{III} Licenciada en Farmacia. Hospital Docente "Dr. Salvador Allende".

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo mediante la revisión diaria del movimiento hospitalario, obtenido en el Departamento de Registros Médicos del Hospital "Dr. Salvador Allende" desde enero hasta junio de 2006 a fin de poder identificar los ingresos susceptibles de ser reacciones adversas a medicamentos, con el objetivo de detectar la frecuencia de ingresos por sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como de caracterizar a estos pacientes. Se llenó una planilla de notificación para cada sospecha de reacción adversa y se analizaron los datos contenidos en las historias clínicas respectivas. Se utilizó una base de Excel diseñada al efecto por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ingresaron 6 201 pacientes, de los cuales 384 eran susceptibles de tener una reacción adversa a medicamentos (6,2 %) y finalmente, se consideraron 57 pacientes cuyo motivo de ingreso se relacionó con algún medicamento (0,9 %). El 66,7 % de los casos eran mayores de 60 años de edad, sin diferencias en cuanto al sexo. Los grupos farmacológicos con mayores afectaciones fueron los analgésicos no opiodes (59,7 %) y los antibacterianos (19,4 %). El sangramiento digestivo alto resultó la reacción adversa que más se encontró (57,9 %), con predominio en mayores de 60 años de edad (72,7 %); el ácido acetilsalicílico estuvo presente en

el 66,7 % de los casos con este diagnóstico. En el 75,5 % de los casos la reacción se consideró como grave.

Palabras clave: Farmacovigilancia, reacción adversa a medicamentos, efectos adversos, medicamentos, farmacovigilancia hospitalaria.

SUMMARY

A descriptive study was conducted by the daily revision of hospital movement obtained in the Department of Medical Registries of "Dr. Salvador Allende" Hospital from January to June, 2006, aimed at identifying the admissions susceptible to adverse reactions to drugs to detect the frequency of admissions due to suspicions of adverse reactions to drugs, as well as to characterize these patients. A notification form was filled in per each suspicion of adverse reaction, and the data contained in the respective medical histories were analyzed. An Excel database designed to this end by the Center for Pharmacoepidemiology Development was used. 6 201 patients were admitted, of whom 384 were susceptible to have adverse reaction to drugs (6.2 %) and, finally, there were 57 patients whose reason to be admitted was connected with some drug (0.9 %). 66.7 % of the cases were over 60, with no differences regarding sex. The most affected pharmacological groups were the non-opioid analgesics (59.7 %) and the antibacterials (19.4 %). Upper digestive bleeding proved to be the most common adverse reaction (57.9 %), with predominance in individuals over 60 (72.7 %). Acetylsalicylic acid was present in 66.7 % of the cases with this diagnosis. In 75.5 % of the cases, the reaction was considered severe.

Key words: Pharmacovigilance, adverse reaction to drugs, adverse effects, drugs, hospital pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.¹

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia, la que constituye un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces. El principal obstáculo suele radicar en la falta de formación, recursos, apoyo político y sobre todo infraestructura científica. Entender y afrontar esos problemas es un

requisito previo indispensable para el desarrollo científico y práctico de la farmacovigilancia en el futuro.

Pese a sus 40 años de historia, la Farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, la cual resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino.

Es imposible conocer con certeza la magnitud del problema. Algunos estudios retrospectivos han estimado que alrededor de 20 % de los individuos tratados ambulatoriamente experimentan algún tipo de efecto adverso, la mayoría de ellos leves. En los pacientes hospitalizados se ha detectado que entre 10 y 30 % presentan alguna reacción adversa durante su internamiento, lo que puede prolongar la estancia hospitalaria. A su vez, en 5 % de los casos el motivo de la hospitalización fue precisamente un efecto adverso.^{1,2}

Esas cifras varían notablemente en diferentes reportes, no solo por los cambios en la minuciosidad para detectar las reacciones adversas, sino también de acuerdo con la población estudiada. Es importante recordar que muchas reacciones adversas ocurren con una frecuencia tan baja que no es posible que se establezca una relación causal cuando solo unos pocos miles de pacientes han recibido el fármaco en los ensayos clínicos. En Cuba se utiliza el método de notificación voluntaria, el cual se considera el más efectivo pues involucra a todos los profesionales de la salud y permite detectar reacciones de baja frecuencia de aparición; sin embargo, este método enfrenta varias dificultades. En la práctica clínica habitual existen varios factores que pueden dificultar la detección de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Por un lado, el efecto adverso puede ocurrir muy inusualmente a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida.^{3,4} Otra de las dificultades es que las reacciones adversas pueden afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que con frecuencia se les considera como manifestaciones de la enfermedad de fondo que se está tratando, o como síntomas de un nuevo padecimiento.

A pesar de todas las dificultades mencionadas, se sabe que la principal limitación del método de notificación voluntaria es que depende por completo de que los miembros del equipo de salud tengan el conocimiento de estos sistemas y la disponibilidad, el deseo, y el interés por colaborar, de manera que reporten por iniciativa propia cualquier reacción adversa o sospecha de ella. Finalmente, puede ser que las reacciones adversas no se reporten porque se estima que ya es un problema establecido con certeza y que el reporte de nuevos casos no será importante; ese razonamiento es incorrecto, ya que la prevalencia de determinado efecto adverso puede ser muy distinta en ciertas regiones geográficas en comparación con la reportada en los ensayos clínicos debido a múltiples razones, incluyendo las diferencias genéticas. A la vez, puede que tampoco se reporten algunos casos porque el médico tratante no tiene la certeza de que se trate de una reacción adversa a un medicamento, o por un temor infundado de que esa información pueda servir para algún tipo de denuncia; en ese sentido debe recordarse que este es un recurso mediante el cual todos podemos colaborar con nuestra responsabilidad de mejorar la seguridad de los fármacos en uso.⁵

Otros métodos de farmacovigilancia son los estudios de caso y control y de cohorte que permiten cuantificar el riesgo de aparición de una reacción adversa,^{4,6} pero ambos tienen sus limitaciones ya que son costosos y no abarcan a toda la población expuesta ni a todos los fármacos como el método de notificación espontánea. Es por ello que motivados por esta problemática actual realizamos el presente estudio,

ya que las RAM son un problema frecuente, especialmente en ciertos grupos de la población y su importancia principal radica en que pueden ser causa de morbilidad y mortalidad aumentada, además de que pueden influir en el pobre cumplimiento de los tratamientos y aumentar el costo económico.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio de Farmacovigilancia activa hospitalaria como parte de un estudio multicéntrico que consistió en seleccionar motivos de ingresos susceptibles de ser efectos indeseables producidos por fármacos y proceder a la revisión de la historia clínica para su identificación.

Se revisó diariamente el movimiento hospitalario, obtenido en el Departamento de Registros Médicos del Hospital "Dr. Salvador Allende" desde enero hasta junio de 2006, con el fin de identificar los ingresos susceptibles de ser RAM, previa elaboración de una lista orientadora de diagnósticos ([anexo](#)). Diariamente se consultó la historia clínica de los pacientes que tenían estos diagnósticos al ingreso a fin de poder establecer relación de causalidad con el fármaco y se rechazaron las que no sostenían la posible reacción adversa o no aportaran los elementos necesarios para su análisis.

Cuando se sospechó una RAM, se procedió a llenar la planilla de notificación establecida por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología y los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos. Se realizó un seguimiento de cada paciente hasta el egreso hospitalario y la información recogida fue evaluada y contrastada con la literatura. Finalmente, se seleccionó el diagnóstico de sangramiento digestivo alto (SDA) como prototipo de cuadro asociado al uso de fármacos con el fin de evaluar el método descrito.

RESULTADOS

En el primer semestre del año 2006, se ingresaron en el Hospital "Dr. Salvador Allende" 6 201 pacientes, de los cuales 384 eran susceptibles de tener una RAM (6,2 %) y finalmente, después de hacer la revisión de las historias clínica se consideraron 57 pacientes cuyo motivo de ingreso se relacionó con algún medicamento, lo que representa el 0,9 % del total de ingresos.

En la [tabla 1](#) se distribuyen los pacientes según la edad y el sexo y en ella se encuentra que 38 de 57 pacientes tenían 60 años y más, lo que constituye el 66,7 %. La distribución en relación al sexo fue similar.

Entre las principales RAM detectadas se puede observar que el SDA fue el principal diagnóstico encontrado con 33 de 57 casos para el 57,9 % ([tabla 2](#)).

Según los principales grupos farmacológicos implicados en las reacciones adversas, los analgésicos no opiodes y antibacterianos ocuparon la mayoría de los casos; con 34 (59,7 %) y 11 (19,4 %) pacientes respectivamente. Le siguieron los antitrombóticos con 3 casos para el 5,4 % y los antihipertensivos y antipsicóticos con 2 casos respectivamente (3,5 %). El resto de los grupos farmacológicos estuvo representado por un caso ([tabla 3](#))

Los fármacos más frecuentemente implicados en las RAM se encuentran el ácido acetilsalicílico (ASA) con 22 casos (38,6 %), seguido del ibuprofeno con 5 casos (8,8 %), la estreptoquinasa recombinante, y el piroxicam con 3 casos cada uno

(5,3 %) y la penicilina cristalina y el ciprofloxacino con 2 casos respectivamente (3,5 %) ([tabla 4](#)).

En la [tabla 5](#) se observa que 43 pacientes (75, 5 %) presentaron una RAM grave.

En la [tabla 6](#) se muestra la frecuencia de las diferentes relaciones de causalidad atribuidas a las RAM mediante el algoritmo de Karch y Lasagna y como vemos, la categoría de probable se aplicó a 50 de los 57 casos (87,7 %).

En la [tabla 7](#) se distribuyen las RAM según la frecuencia esperada donde 50 de 57 reportes constituyeron reacciones frecuentes (87,7 %).

La [tabla 8](#) muestra los distintos fármacos relacionados con el SDA. El ASA fue el fármaco de mayor frecuencia con 22 de 33 casos para un 66,7 %, seguido del ibuprofeno con 4 casos (12,2 %) y el piroxican con 3 casos (9,1 %) y finalmente la indometacina, el naproxeno, la ciprofloxacina y la dipirona con un caso respectivamente (3,0 %).

En la [tabla 9](#) se presenta observa la distribución de los pacientes con SDA según grupos de edad, donde el 72,7 % de los casos tenía más de 60 años.

Finalmente, en la [tabla 10](#) se muestra la relación temporal entre la exposición al fármaco y la aparición del SDA. Como puede observarse 16 pacientes (48,5 %) tenían más de 12 meses de consumo del fármaco implicado en la RAM, lo que se asocia a la presencia de cardiopatía isquémica (17 pacientes) y afecciones articulares (7 pacientes). Es de señalar que 7 pacientes se automedicaron con antiinflamatorios no esteroides (AINES).

DISCUSIÓN

Algunos autores han encontrado que las RAM determinan entre un 2,9 y 5 % de los ingresos hospitalarios.^{1,2,5,7-9} Laporte y otros encontraron este motivo de ingreso en el 2,2 % de los casos utilizando un método semejante al realizado en este estudio. Es necesario señalar que la lista de posibles diagnósticos mediante la cual se seleccionó a los pacientes, no recoge todas las posibilidades de RAM descritas, lo que puede justificar en gran medida estos resultados y de otra parte se perdió un número de casos por errores, incongruencias u omisiones en las historias clínicas lo que hubiera incrementado la casuística del hospital.

Las poblaciones especiales son susceptibles a sufrir efectos adversos, entre ellas, los pacientes geriátricos tienen una serie de condiciones que los hace más propensos a la aparición de RAM; la más estudiada de ellas lo constituye el deterioro de la función renal, lo cual afecta la vida media de los fármacos en estos pacientes; sin embargo, existen otros factores, por ejemplo, la disminución de la grasa corporal total, o del volumen de agua del organismo lo cual puede afectar el volumen de distribución de los fármacos. Así mismo se deterioran diversos sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de los medicamentos, haciéndolos más hidrosolubles y facilitando su excreción.^{10,11} Por otra parte, también influyen de forma nada despreciable la polifarmacia a que son sometidos estos pacientes que generalmente padecen enfermedades crónicas, así como la automedicación con analgésicos y antiinflamatorios para el tratamiento de dolencias osteodegenerativas.¹² Se sabe que no solo consumen más medicamentos y por lo tanto tiene mayores posibilidades de sufrir una reacción adversa, sino porque las

consecuencias suelen ser mayores debido a que con la edad disminuyen la reserva funcional y los mecanismos homeostáticos; en ese sentido se ha calculado que en los adultos mayores de 65 años el riesgo de sufrir una reacción adversa se triplica, y representa el 12 % de los internamientos al hospital.¹³

El sangramiento digestivo fue el efecto adverso que más se relacionó con los ingresos hospitalarios. En el estudio de Laporte previamente citado, el SDA, también constituyó la principal RAM detectada con un 17,3 % y de hecho una gran parte de pacientes, sobre todo en edades geriátricas ingieren ASA para tratar la cardiopatía isquémica o AINES para las dolencias articulares.

La distribución de efectos adversos según grupos pudiera responder a que los AINES y los antibacterianos constituyen los grupos farmacológicos de más amplia utilización, por lo que un gran número de pacientes son expuestos a los riesgos de RAM que generan estos fármacos.

En cuanto a los fármacos sospechosos, los resultados resultan congruentes con el hecho de que el SDA fue la RAM más detectada; es bien conocida la función agresiva que desempeña el ASA y otros AINES en la aparición de este proceso al bloquear la síntesis de prostaglandinas la que constituye un factor de protección de la mucosa gástrica.

En el estudio los efectos adversos graves fueron los más observados, lo cual es un resultado lógico teniendo en cuenta que los casos fueron detectados en pacientes que requirieron ingreso hospitalario; por lo general las RAM leves y moderadas que son atendidas en el servicio de urgencias son seguidas ambulatoriamente por la atención primaria de salud por lo que no fueron detectadas por este método. Nuestros resultados fueron similares a los de Laporte que en su estudio encontró un 74 % de casos graves.⁶

La mayoría de los efectos detectados fueron probables según la causalidad expresando calidad de la detección, así como efectos adversos frecuentes. Resulta llamativo el hallazgo de una RAM no descrita que se refiere a la glositis para la estreptoquinasa recombinante. Entre los efectos indeseados más frecuente se encuentran dolor abdominal o de espalda, hematuria, melena, cefaleas severas o continuas, hemorragias nasales, hematemesis y arritmias ventriculares. Rara vez se observa: rubor o enrojecimiento de la piel, náuseas, rash cutáneo, urticaria, shock anafiláctico, hipotensión brusca y disnea.¹⁴

El ASA fue el fármaco de mayor frecuencia relacionado con sangramiento digestivo. Debemos señalar que solamente a 21 pacientes se le realizó el estudio endoscópico (63,6 %) y de ellos el SDA se asoció a gastritis eritemato erosiva en 12 casos (57,1 %), úlcera péptica duodenal en 6 pacientes (28,6 %) y úlcera esofágica con pan gastritis eritematosa en 2 casos (9,5 %) y gastroduodenitis crónica con hernia hiatal en un caso (4,8 %). Estos resultados no difieren mucho de lo reportado en la literatura que señala a las úlceras duodenales como causa principal de sangramiento en pacientes con ingesta de AINES, seguido de la gastritis hemorrágica.¹⁵ Es de señalar que 2 de estos casos tenían antecedentes de úlcera péptica.

En cuanto al SDA la mayoría de los pacientes tenían más de 60 años (24 casos; 72,7 %). El anciano tiene más enfermedades crónicas y toma más fármacos que los más jóvenes. De hecho, los mayores de 65 años ocupan la tercera parte de las camas hospitalarias, representan las tres cuartas partes de las consultas ambulatorias y consumen el 30 % de los medicamentos. El 85 % de los mayores de 65 años toma algún medicamento (como media 3-4). Este mayor consumo de

medicamentos se debe más a prescripción facultativa para múltiples enfermedades, que a un aumento de la automedicación. Las RAM son 2-5 veces más frecuentes en el anciano, tanto más, cuanto mayores sean su edad (en particular los mayores de 80 años), la gravedad de su enfermedad y el número de fármacos que tome. La mayor frecuencia de reacciones adversas en el anciano se atribuye a la utilización de un alto número de medicamentos que provocan interacciones y favorecen el incumplimiento, a la que se añaden cambios farmacocinéticos que tienden a aumentar los niveles séricos y una menor capacidad de compensación de los efectos farmacológicos.¹⁶

En conclusión, la farmacovigilancia hospitalaria necesita de métodos activos de detección de efectos adversos medicamentosos, ya que el medio hospitalario es susceptible de detectar efectos adversos en su mayoría graves, en grupos farmacológicos utilizados ampliamente por la población y pacientes susceptibles de sufrir reacciones adversas, como los pacientes de la tercera edad. El ingreso hospitalario por reacciones adversas representa una parte aunque pequeña, importante en el movimiento hospitalario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
2. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green Ch, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
3. Morón Rodríguez F, Levy Rodríguez M. Farmacología general: Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias. La Habana: ECIMED; 2002. p. 124-38.
4. Morón Rodríguez F, Levy Rodríguez M. Farmacología general: Farmacovigilancia. La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-46.
5. Quesada Arguedas J. Detección y reporte de las reacciones adversas a los medicamentos. Febrero, 2006. (Número 57). Disponible en: www.ampmd.com
6. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. *Med Clin (Barc)*. 1988;91:124-7.
7. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med*. 1986;146:1931-4.
8. Caranassos GI, Stewart RB, Cluett LE. Drug induced illness leading to hospitalization. *JAMA*. 1974;228:713-7.
9. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2001;38:666-71.

10. Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing: A practical guide to avoid problems. *Drugs*. 1989;37:105-12.
11. Castillo JR, Romero M, Serrano JS. La terapéutica farmacológica en geriatría .Barcelona: Proas; 1988.
12. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug reactions in elderly patients presenting to the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;38:666-71.
13. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P. Drug-related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Post Grad Med J*. 2001;77:703-7.
14. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2003. p. 307-8.
15. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non steroidal anti inflammatory drugs. *The Lancet*. 1991;337:85-9.
16. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Brit J Clin Pharmacol*. 2004;57:121-6.

Recibido: 30 de mayo de 2007

Aprobado: 2 de julio de 2007

Dr. José de Jesús Rego Hernández. Hospital Docente "Dr. Salvador Allende".
Calzada del Cerro No. 1551, Cerro, La Habana, Cuba. Correo electrónico:

jose.rego@infomed.sld.cu

Hospital Docente "Dr. Salvador Allende"