

Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí"

Spontaneous reporting of suspected drug adverse reactions in "Pedro Kouri" Institute of Tropical Medicine

Alina Martínez Rodríguez,^I Milena Duque Vizcaíno,^{II} Osvaldo Castro Peraza,^{II} Ismary Alfonso Orta I,^{III} Giset Jiménez López,^{III} Enma Damara Acosta Reynaldo ED^{IV}

^I Departamento de Farmacología Clínica. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

^{II} Departamento de Medicina. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

^{III} Grupo seguridad, Vigilancia Post-comercialización. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. CECMED. La Habana, Cuba.

^{IV} Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. MINSAP. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las reacciones adversas a los medicamentos se relacionan con la seguridad de los productos farmacéuticos. Están asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad y alta carga económica para la sociedad. En el Instituto "Pedro Kourí" las notificaciones de reacciones adversas son inestables y no cuentan con un análisis general de los reportes.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en el Instituto "Pedro Kourí" durante el periodo 2011 a 2013.

Método: estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, a partir de todos los reportes de reacciones adversas notificados por los profesionales del Instituto durante el período de tiempo seleccionado. Se clasificaron según la imputabilidad, la frecuencia y el tipo de reacción. Fueron identificados los fármacos sospechosos y se estudiaron los pacientes que las manifestaron.

Resultados: se reportaron 77 reacciones adversas, relacionadas todas con medicamentos antiinfecciosos, de ellos los antirretrovirales con el 75,3 % fue el grupo farmacológico que más se asoció con la producción de las mismas. La mayoría de los reportes se corresponden con pacientes masculinos (80,5 %) y

jóvenes (51,9 %). Clasificaron como probables el 66,0 % y definitivas el 6,4%.

Conclusiones: todas las reacciones adversas a los medicamentos reportadas en el Instituto durante el trienio 2011-2013 se presentaron en pacientes con VIH/SIDA y se destacó la severidad de las mismas.

Palabras clave : vigilancia medicamentos; Farmacovigilancia; reacciones adversas a los medicamentos.

ABSTRACS

Introduction : Adverse drug reactions are related to safety of pharmaceuticals, to high morbidity and mortality rates and to high economic burden upon the society. In "Pedro Kouri" Institute of Tropical Medicine, the adverse drug reaction notifications are inconsistent and there is no general analysis of reports.

Objectives: To characterize the adverse drug reactions reported in "Pedro Kouri" Institute in the period of 2011 through 2013.

Method: Observational, descriptive and cross-sectional pharmacovigilance study based on all the reports on adverse drug reactions by the professionals of the Institute during the selected period of time. They were classified according to attributable cause, frequency and type of reaction. Suspected drugs were identified and the patients who manifested these reactions were also studied.

Results: Seventy seven adverse reactions were reported and all of them were related to anti-infection drugs; antiretrovirals accounted for 75.3% and was the drug group mostly associated to them. The majority of reports were made on males (80.5%) and young people (51.9%). They were classified as probable in 66% of cases and definitive in 6.4%.

Conclusions: All the adverse drug reactions reported in the Institute in the 2011 to 2013 period were observed in HIV/aids patients and were severe ones.

Keywords: drug surveillance, pharmacovigilance, adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son eventos relacionados con los medicamentos que ocasionan daños importantes a los pacientes (morbilidad y mortalidad) y gastos económicos evitables para los sistemas de salud.¹

En Cuba, en los últimos años, se observa un incremento de las tasas anuales de notificación de RAM.² Estos resultados se asocian al desempeño de la red de Farmacoepidemiología con la evaluación del trabajo en las diferentes unidades del sistema de salud, a través de las visitas técnicas y ministeriales; al cumplimiento de los indicadores de farmacovigilancia; y a la atención personalizada a las instituciones de subordinación nacional.²

Un metaanálisis publicado en 1998³ estima que las RAM ocasionan del 3 al 4 % de todos los ingresos hospitalarios en los EE. UU. En 1994 la incidencia de RAM fue de

un 6,7 % (2,2 millones de acontecimientos), produciéndose 106 000 fallecimientos.^{3,4} Un estudio más reciente en Inglaterra, muestra que el 7 % de los ingresos hospitalarios se debían a RAM. Estas estimaciones sugieren que las RAM son un problema de gran envergadura y gravedad.

En Cuba los reportes de RAM se producen mayoritariamente en el nivel de atención primaria de salud (APS). En 2013 el 80 % de los reportes de RAM provenían de la APS (18 558 reportes) y solo 192 (0,8 %) se originaron en las unidades del nivel terciario de salud.²

En el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), institución de subordinación nacional, unidad terciaria de salud y centro de referencia para la atención y tratamiento de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se producen reportes voluntarios de RAM de forma inestable y se carece de la caracterización de las reacciones notificadas. Con el objetivo de caracterizar las RAM reportadas a través de la notificación voluntaria por los profesionales del IPK en los años 2011, 2012 y 2013 se desarrolla este trabajo; que además estimulará el proceso de notificación voluntaria de RAM entre los profesionales.

MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal para caracterizar el universo de las RAM reportadas a través de notificaciones espontáneas de RAM en el IPK en el periodo de 2011 a 2013. Se escogió este periodo para establecer una observación que sirviera de base para realizar intervenciones con el objetivo de mejorar las notificaciones de RAM en el IPK y evaluar el impacto de las mismas.

Las notificaciones se recogieron en el modelo oficial del Ministerio de Salud Pública 33-36-1 "Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento" y se completó la base de datos en *Excel*, estandarizada para la recogida de RAM a nivel nacional. Esta investigación tiene como principal limitación su carácter retrospectivo que solo permite trabajar con los datos recogidos y no se hizo un análisis de la calidad de las notificaciones.

Se caracterizaron los pacientes que presentaron las RAM según las variables: sexo, edad y color de la piel, así como si eran hospitalizados o no. Se describieron los fármacos involucrados en los reportes, ofreciéndose información de la dosis de la presentación farmacéutica y la vía de administración empleada. Además, se clasificaron según el código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification*)^{5,6} que les correspondía; considerándose hasta el nivel de grupo farmacológico. Las RAM fueron clasificadas según su tipo y también atendiendo a su severidad en leves, moderadas o graves de acuerdo al efecto provocado en el individuo. Se hizo una valoración de la imputabilidad de cada una y se clasificaron como definitivas, probables, posibles, condicionales o no relacionadas. Para estas clasificaciones se emplearon los criterios establecidos en las Normas y Procedimientos del Sistema de Farmacovigilancia cubano.⁷ Para establecer si las RAM descritas eran frecuentes, raras, ocasionales o no aparecían reportadas, se tomó como referencia al Formulario Nacional de Medicamentos.⁸

Los resultados se presentan en tablas. En las variables cualitativas, se muestran frecuencias absolutas y relativas. En las variables cuantitativas (edad y tiempo

entre administración del medicamento y aparición de la RAM) se presentan medidas de tendencia central: media y mediana; y de dispersión: desviación estándar (DE) y rango. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico *SPSS* en su versión 19.0.

RESULTADOS

En el periodo de 2011 al 2013 se reportaron en el IPK un total de 77 RAM. El 73 % de los reportes corresponden a pacientes hospitalizados. El comportamiento de las notificaciones voluntarias fue inestable. En 2011 se reportaron 55 RAM; en 2012, 16; y en 2013 solo se realizaron seis notificaciones.⁹ Los pacientes con RAM estaban comprendidos en un rango de edades de 23 a 68 años, la edad promedio fue de 40 años (DE: 10 años), el 89,7 % de los pacientes tenían menos de 51 años de edad. Predominaron los reportes de RAM en pacientes del sexo masculino (tabla 1). Todos los pacientes con RAM reportadas tenían como antecedente estar infectados con el VIH, algunos en la categoría de sida.

Tabla 1. Características de los 77 pacientes reportados con reacciones adversas. IPK 2011-2013

VARIABLES		Reacciones adversas (Frecuencias)	
		Absolutas	Relativas
Edad (años)	<30	19	24,7
	31-40	21	27,3
	41-50	29	37,7
	51-60	6	7,8
	>61	2	2,6
Sexo	Femenino	15	19,5
	Masculino	62	80,5
Color de la piel	Blanca	52	67,5
	Mestiza	14	18,2
	Negra	11	14,3

En la tabla 2 se describen los fármacos involucrados en las 77 RAM notificadas. El 75,3 % (58 reportes), se producen tras la administración de antirretrovirales (J05A-clasificación ATC). El antirretroviral que más reportes de RAM tuvo fue la nevirapina (20 RAM), y en segundo lugar la estavudina (18 RAM).

Entre los antibacterianos de uso sistémico (J01-clasificación ATC) se reportaron 15 RAM (19,5 % del total) y fueron más frecuentes los reportes en las sulfonamidas (ocho reportes, el 53,3 % de las RAM de los antibacterianos)

Tabla 2. Grupos farmacológicos (ATC*) y medicamentos sospechosos de reacciones adversas IPK 2011-2013

GRUPO FARMACOLÓGICO y MEDICAMENTOS [‡] SOSPECHOSOS DE RAM (Vía de administración)		Nº REPORTES	%
ANTIRRETROVIRALES (J05A*)	ABACAIR SULFATO 300 mg (O)	1	1,3
	INDINAVIR 200 mg (O)	1	1,3
	LAMIDUVINA 150 mg (O)	1	1,3
	ZIDOVUDINA 300 mg (O)	17	22,1
	ESTAVUDINA 40 mg (O)	18	23,4
	NEVIRAPINA 200 mg (O)	20	26,0
ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01*)	AMIKACINA 500 mg (IV)	1	1,3
	CEFAZOLINA SODICA 1 g (IV)	1	1,3
	SULFADIAZINA 0,5 g (O)	1	1,3
	SMX-TMP 480 mg (O)	2	2,6
	VANCOMICINA 500 mg (IV)	2	2,6
	CLINDAMICINA 600 mg (IV)	3	3,9
	SULFADIAZINA SODICA 10 % (IV)	5	6,5
	OTROS (J*)	ANFOTERICIN B 50 mg (IV)	1
RIFAMPICINA 300 mg (O)	2	2,6	
ACICLOVIR 200 mg (O)	1	1,3	
Total		77	100,0

* Clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*)

[‡] Se presentan los medicamentos con la dosis y vía de administración, según la presentación utilizada.

O: Presentaciones para administración oral: tabletas o cápsulas

IV: Presentaciones para administración intravenosa: bulbos o ampollitas.

SMX-TMP: sulfametoxazol 400 mg, trimetoprim 40 mg

Según el tipo de RAM, la erupción cutánea eritematosa, descrita como *rash*, fue la que se reportó con más frecuencia, representando el 35,1 % de los reportes recibidos (27 reportes). Los trastornos hemolinfopoyéticos aparecieron descritos como RAM principal en 17 reportes, 15 de los cuales correspondieron a diagnósticos de anemia. En la tabla 3 se presentan las reacciones encontradas en el periodo, relacionadas con el medicamento sospechoso de producirlas.

Al evaluar la magnitud del efecto provocado por las RAM sobre cada paciente, se encontró que el 57,1 % de estas fueron clasificadas como graves (44 pacientes); en 31 pacientes se presentaron reacciones de moderada intensidad (40,3 %) y solo en dos pacientes (2,6 %) fueron leves. El 100 % de las RAM, condicionó la suspensión del tratamiento asociado a su producción. Diecisiete pacientes requirieron tratamiento de urgencia para la reacción, en 24 se modificó la estadía hospitalaria o fue motivo de ingreso, en cuatro pacientes la toxicidad puso en peligro su vida y cinco tuvieron secuelas.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas por medicamento. IPK 2011-2013

MEDICAMENTO*	TRASTORNOS HEMOLINFOCITARIOS	ERUPCIÓN CUTÁNEA	HEPATOPATÍAS	NEFROTOXICIDAD	LIPODISTROFIA	MOLLESIAS GÁSTRICAS	POLI-NEUROPATÍA	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	TACICARDIA	TOTAL
Abacavir 300 mg (O)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Aciclovir 200 mg (O)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Amikacina 500 mg (IV)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Anfotericin B 50 mg (IV)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Cefazolina 1 g (IV)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Clindamicina 600 mg (IV)	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
SMX-TMP 480 mg (O)	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Estavudina 40 mg (O)	-	-	-	-	10	-	8	-	-	18
Indinavir 200 mg (O)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Lamiduvina 150 mg (O)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
NEVIRAPINA 200 mg (O)	-	13	5	-	-	-	-	2	-	20
Rifampicina 300 mg (O)	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Sulfadiazina 0,5 g (O)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Sulfadiazina 10 % (IV)	1 (plaquetopenia)	2	-	1	-	-	-	1	-	5
Vancomicina 500 mg (IV)	1 (leucopenia)	-	1	-	-	-	-	-	-	2
Zidovudina 300 mg (O)	15 (anemia)	-	-	-	-	2	-	-	-	17
TOTAL	17	27	6	3	10	2	8	3	1	77

*Se presentan los medicamentos con la dosis y vía de administración, según la presentación utilizada

O: Presentaciones para administración oral: tabletas o cápsulas

IV: Presentaciones para administración intravenosa: bulbos o ampollitas.

SMX-TMP: sulfametoxazol 400mg, trimetoprim 40mg

Según la frecuencia con que aparecen reportadas las RAM en la literatura y tomando como referencia al Formulario Nacional de Medicamentos,⁸ en 58 pacientes (75,3 %) se clasificaron las toxicidades presentadas como frecuentes. En 15 pacientes las RAM se clasificaron ocasionales (19,5 %), tres RAM como raras y una no descrita.

Cinco RAM fueron clasificadas como definitivas (6,4%) (Cuadro). El 66 % de las RAM se clasificaron como probables. Algunas de las RAM probables se manifestaron con una relación temporal plausible luego de la administración del medicamento sospechoso de provocarla. (tabla 4).

Cuadro. Reacciones adversas a los medicamentos, clasificadas como definitivas. IPK 2011-2013

RAM	MEDICAMENTO
MOLESTIAS GASTRICAS(DISPEPSIA)	ZIDOVUDINA
ANEMIA	
RASH (ERUPCION CUTÁNEA)	RIFAMPICINA
	NEVIRAPINA
	LAMIDUVINA

- Unas, aparecen luego de un tiempo de tratamiento prolongado como la lipodistrofia y la polineuropatía asociada a la estavudina. La lipodistrofia apareció descrita luego de un tiempo 794 días con estavudina (mediana del tiempo).
- Otras RAM se produjeron en los primeros días de administrado el fármaco, como la erupción cutánea asociada a nevirapina que aparece a los 13 días de administrado el fármaco (mediana del tiempo).

Tabla 4. Tiempo transcurrido entre la aparición de las reacciones adversas reportadas y la administración del medicamento. IPK 2011-2013

MEDICAMENTO	REACCIÓN PRINCIPAL	N	Tiempo en aparecer las RAM (días)					
			Míni-mo	Máxi-mo	Me-día	DE	Me-diana	RIC
ABACAVIR 300 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	1	31	31	31	.	31	-
ACICLOVIR 200 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	1	1	1	1	.	1	-
AMIKACINA 500 mg (IV)	NEFROTOXICIDAD	1	6	6	6	.	6	-
ANFOTERICIN B 50 mg (IV)	TAQUICARDIA	1	0	0	0	.	0	0
CEFAZOLINA SODICA 1 g (IV)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	1	2	2	2	.	2	-
CLINDAMICINA 600 mg (IV)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	3	9	11	10	1	10	9-11
SMX-TMP 480 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	2	0	3	2	2	2	0-3
ESTAVUDINA 40 mg (O)	LIPODISTROFIA	10	156	3287	1178	106 1	794	238-1711
	POLINEUROPATIA	8	159	2718	1186	990	810	396-2099
INDINAVIR 200 mg (O)	NEFROTOICIDAD	1	1328	1328	1328	.	1328	-
LAMIDUVINA 150 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	1	1464	1464	1464	.	1464	-
NEVIRAPINA 200 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	13	2	37	15	10	13	8-22
	HEPATITIS	5	12	485	196	200	150	29-305
	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	2	27	34	31	5	31	27-34
RIFAMPICINA 300 mg (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	2	4	10	7	4	7	4-10
SULFADIAZINA 0,5 g (O)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	1	17	17	17	.	17	-
SULFADIAZINA SODICA 10 % (IV)	ERUPCIÓN CUTÁNEA	2	2	10	6	6	6	2-10
	NEFROTOICIDAD	1	24	24	24	.	24	-
	PLAQUETOPENIA	1	19	19	19	.	19	-
	SINDROME DE STEVENS JOHNSON	1	15	15	15	.	15	-
VANCOMICINA 500mg -IV-	HEPATITIS	1	15	15	15	.	15	-
	LEUCOPENIA	1	35	35	35	.	35	-
ZIDOVUDINA 300 mg (O)	ANEMIA	15
	MOLESTIAS GASTRICAS	2	5	7	6	1	6	5-7

O: Presentaciones para administración oral: tabletas o cápsulas
 IV: Presentaciones para administración intravenosa: bulbos o ampollitas.
 SMX-TMP: sulfametoxazol 400mg, trimetoprim 40mg
 DE: desviación estándar.
 RIC: rango intercuartil

DISCUSIÓN

En el trienio evaluado los reportes de reacciones adversas fueron pocos, probablemente porque todos se originaron mediante la notificación espontánea, método cuya principal limitación es la infranotificación.^{10,11} En el año 2013 se encontró un menor número de RAM notificadas. Este comportamiento coincidió con la disminución de la actividad hospitalaria vinculada a la atención de los pacientes VIH/sida (PVS). Estos presentan un riesgo incrementado para presentar toxicidades medicamentosas, incluso RAM graves como el síndrome de *Stevens Johnson* (SSJ), la necrosis tóxica epidérmica y las hepatotoxicidades.¹² Una explicación pudiera ser que los PVS tienen una mayor exposición a los medicamentos y una marcada inmunodepresión, así como la coinfección con otros agentes virales que pudieran estimular al sistema inmune y predisponer a estos pacientes para el desarrollo de RAM.¹²⁻¹⁵ Además, en este año, se incrementaron las actividades asistenciales vinculadas a contingencias epidemiológicas, que conllevaron a una carga adicional de trabajo para los profesionales vinculados directamente con los pacientes y estos disponían de menor tiempo para la actividad de farmacovigilancia; factores reconocidos como obstáculos para el reporte espontáneo de RAM.¹⁶⁻¹⁹

El comportamiento de los reportes de RAM en el IPK en cuanto al sexo fue diferente a lo que ocurre a nivel nacional, donde hay un predominio de RAM en el sexo femenino; en 2013 se reportaron 14 410 pacientes femeninas afectadas por RAM (62.1 %).² Esta diferencia puede deberse a que en el IPK se atienden e ingresan fundamentalmente PVS y en Cuba 81 % del total de las personas viviendo con VIH/sida son del sexo masculino.²⁰ También esto explica que las RAM se describieron en adultos jóvenes.

En 2013, en el país, el 42,8 % de las RAM fueron leves, el 56,5 % moderadas y solo el 0,5% se clasificaron como graves,² sin embargo en las notificaciones del IPK hay un predominio de las RAM graves y moderadas. Esta diferencia es esperada, pues la mayoría de las RAM se describen en pacientes hospitalizados, varios estudios refieren que las reacciones adversas pueden ser causa de la admisión hospitalaria o del incremento en los costos y las estadías de los pacientes en los centros de salud.^{3,21,22} Además, es interés de la farmacovigilancia el seguimiento de aquellas RAM que comprometan la actividad diaria de los pacientes o pongan en peligro la vida.⁷ Por otro lado, la gravedad fue establecida a partir del análisis de las notificaciones y de manera retrospectiva por lo que en esta clasificación pudiera existir un sesgo de información.

Algunos pacientes mostraron una respuesta clínica satisfactoria cuando el medicamento les fue retirado y esto constituyó un indicador para clasificar las RAM como probables. Por ejemplo de los 15 pacientes con anemia asociada a la administración de zidovudina, ocho pacientes mejoran cuando se suspende el medicamento.

Cinco RAM se clasificaron como definitivas porque cuando el paciente fue reexpuesto al fármaco sospechoso, reapareció la RAM

Existen estudios donde la presencia de lipodistrofia y polineuropatía asociadas a la estavudina se reporta con más frecuencia a partir de un tiempo prolongado de tratamiento y son consideradas toxicidades crónicas o acumulativas.²³⁻²⁵ También se reportan más efectos tóxicos con dosis de 40 mg administrados dos veces al día; por tal motivo la Organización Mundial de la Salud recomienda el empleo de dosis de 60 mg diarios.^{26,27} La formulación disponible en Cuba es de cápsulas de 40 mg, por lo que no es posible adecuar la posología a lo internacionalmente recomendado. En este estudio se confirma que estas toxicidades son tiempo dependiente, la

lipodistrofia aparece reportada luego de una mediana de 794 días y la polineuropatía, a los 810 días, después de iniciado el tratamiento con estavudina.

Las alergias a fármacos que más comúnmente se reportan como RAM son las asociadas a las sulfonamidas antibióticas. En la población en general estas hipersensibilidades ocurren en un 6 %, ²⁸ sin embargo alcanzan una incidencia entre el 40-80 % en PVS. ¹² Después de los disturbios gastrointestinales, la reacción adversa más frecuente de las sulfonamidas es el rash (mediado inmunológicamente). En este estudio se encontró que el 53 % de las reacciones asociadas a antibacterianos sistémicos se asociaron a la administración de sulfonamidas y representan el 10,4 % del total de las RAM reportadas. Las sulfonamidas son ampliamente utilizadas en el tratamiento y la profilaxis de numerosas infecciones en PVS, por lo que se afirma que esta población usa más estos fármacos que las personas inmunocompetentes; que unido a la inmunodeficiencia per se, constituyen factores de riesgo para presentar hipersensibilidades. ^{29,30}

Dos pacientes manifestaron síntomas y signos compatibles con un SSJ asociado a la nevirapina. Esta RAM fue clasificada como rara según el Formulario Nacional de Medicamentos, ⁸ pero en opinión de los autores es frecuente en estos pacientes. Otras publicaciones también clasifican estas manifestaciones dermatológicas graves como una RAM frecuente ³¹⁻³³ que se presenta fundamentalmente en las primeras semanas de tratamiento. ³⁴⁻³⁶ Muchos pacientes que presentan reacciones dermatológicas (rash cutáneo) y fiebre pueden evolucionar a un SSJ, lo que sugiere que muchas de las reacciones a la nevirapina son mediadas inmunológicamente. ³⁴ Entre los pacientes con RAM se presentaron 13 erupciones cutáneas asociadas a este fármaco, que por la intervención temprana y efectiva pudiesen evolucionado a SSJ. Diferentes variantes genéticas se asocian con las toxicidades producidas por la nevirapina (a nivel hepático y en la piel). ^{13,34,37} En Tailandia se desarrolló un ensayo clínico, que aún no cuenta con la publicación de los resultados, el cual evaluó el uso de una prueba genética para prevenir los efectos adversos asociados a la nevirapina. ³⁸ También se conocen algunos factores que incrementan el riesgo para que un paciente desarrolle toxicidad por nevirapina como:

- número alto de linfocitos T CD4+ (los hombres no deben usar este medicamento si poseen un número de linfocitos T CD4+ mayor de 400 células/mm³, mientras que en las mujeres se proscriben si el número de linfocitos T CD4+ es mayor de 250 células/mm³). ^{3,27,39}
- sexo femenino (por las diferencias en la farmacocinética entre los sexos: en las mujeres son superiores las concentraciones plasmáticas y menor el aclaramiento de nevirapina) ⁴⁰
- no haber recibido tratamiento antirretroviral con anterioridad (pacientes naïve) ³⁸

En los dos pacientes que presentaron SSJ se cumple con las recomendaciones del uso de la nevirapina según el número de linfocitos T CD4+, la condición de naïve al tratamiento. Además este medicamento se administra durante los primeros 14 días de tratamiento a la mitad de la dosis diaria, tal y como está recomendado. ³⁹ Esta recomendación se establece a partir de las concentraciones efectivas plasmáticas que alcanza el fármaco y sus efectos tóxicos, modulados por su mecanismo de biotransformación. Esta dosis de acondicionamiento fue determinada en los ensayos clínicos desarrollados en los años noventa, para minimizar las reacciones adversas encontradas. ^{41,42} La nevirapina se metaboliza a nivel hepático por las isoenzimas CYP3A4/5 y CYP2B6 del citocromo P450. ³¹ Se conoce que el fármaco genera una inducción enzimática, lo que produce un incremento de su

aclareamiento, hasta dos veces, después de 2 a 4 semanas de su utilización. Esto se traduce en una disminución de la vida media de la nevirapina desde 45 a 25-30 horas.³¹

El SSJ se presentó a pesar de que se garantizó que los riesgos descritos para la presencia de esta RAM estuvieran minimizados. Además, existe una contradicción en la literatura consultada acerca de la frecuencia con que aparece el SSJ asociado a la nevirapina. Estos elementos refuerzan la necesidad de desarrollar una actividad de farmacovigilancia efectiva para valorar cómo realmente ocurre esta reacción en los pacientes cubanos VIH/sida y qué factores están involucrados en la presentación de la misma.

Otra RAM clasificada como rara (en el Formulario Nacional de Medicamentos no aparece descrita esta RAM, se clasifica a partir del Martindale y las bibliografías que se acotan) fue descrita como daño hepático que se presentó tras 17 días de administración de 1 500 mg diarios de vancomicina³⁸ intravenosa a un PVS con una neumonía por *Rhodococcus equi* (Anexo). Esta reacción se clasificó como posible.

La administración intravenosa de vancomicina está asociada, en el 1-5 % de los pacientes con una elevación discreta, asintomática y efímera de los niveles de aminotransferasa sérica.⁴³ En casos muy raros, la elevación de las enzimas hepáticas es más marcada y puede provocar síntomas moderados, usualmente sin íctero.⁴⁴ La vancomicina se asocia a reacciones de hipersensibilidad (incluyendo SSJ, necrosis tóxicoepidérmica y el llamado síndrome DRESS por sus siglas en inglés: *drug rash, eosinophilia and systemic symptoms*). Estas formas de hipersensibilidad generalmente aparecen entre los primeros días y 3-4 semanas después de administrar el fármaco.⁴⁵ Los casos con síndrome DRESS asociados a la vancomicina presentan elevación de las enzimas séricas, pero no muy marcada y los síntomas y el íctero son raros. Sin embargo se describen pacientes fallecidos con síndrome DRESS y el daño hepático está presente, aunque las características de la hipersensibilidad son más marcadas e importantes que el daño hepático.⁴⁵

La vancomicina es rápidamente excretada en la orina y no sufre un metabolismo hepático significativo, lo cual pudiera explicar la ausencia de hepatotoxicidad significativa.⁴³ La hepatotoxicidad probablemente ocurre a instancias de una hepatitis anictérica moderada asociada con el síndrome DRESS y el SSJ debido a la vancomicina.

Esta RAM, poco descrita en la literatura, puede convertirse en una señal o alerta para el sistema de farmacovigilancia. Así como la leucopenia asociada también a la vancomicina, que se clasificó como una RAM no descrita y como posible en cuanto a imputabilidad pues no se encontraron reportes al respecto.

Las RAM continúan siendo un gran problema para la salud pública. Realizar investigaciones que contribuyan a conocer las características de las reacciones que se presentan en el ámbito hospitalario es un elemento esencial para identificar, entender, predecir y finalmente reducir la carga de las RAM.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales del Instituto Pedro Kourí, en su labor de identificación y diagnóstico de reacciones adversas a los medicamentos.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses. Todos contribuyeron a la confección del manuscrito en todas sus etapas hasta la revisión final.

Anexo. Resumen del reporte de RAM: daño hepático por vancomicina

Paciente con marcada inmunodepresión (número de linfocitos CD4=15 células/mm³, 2 %). Presenta sintomatología respiratoria desde 8 meses atrás. Anémico y recibió múltiples transfusiones. El día anterior al inicio de la administración de la vancomicina terminó un tratamiento de siete días con 2 g diarios ceftriaxona endovenosa.

Hepatotoxicidad: elevación 200 veces de la bilirrubina total, aumento de 100 veces de la bilirrubina directa y 60 veces la indirecta, las enzimas hepáticas estaban disminuidas. También se manifestó un aumento de la creatinina y la urea.

Otros medicamentos administrados concomitantemente:

ciprofloxacino 250 mg (bulbo), IV 500 mg/día

lamivudina 150 mg (tableta), Oral 300 mg/día

abacavir 300 mg (tableta), Oral 600 mg/día

fosamprenavir 700 mg (tableta), Oral 1 400 mg/día

ritonavir 100 mg (tableta), Oral. 200 mg/día

El paciente fallece 8 días después de haber suspendido el tratamiento.

Los hallazgos necrológicos refieren:

Causa Directa de Muerte: Insuficiencia respiratoria aguda.

Causa Indirecta de Muerte: Absceso pulmonar (por *R. equi*) y bronquiolitis.

Causa Básica de Muerte: Sida.

Causa Contribuyentes: Pulmón de síndrome de distrés respiratorio del adulto con membranas hialínicas focales e íctero probablemente de causa medicamentosa.

Otros diagnósticos anatomopatológicos: nefrosis osmótica de bilis y médula ósea reactiva.

Después de los tratamientos que concomitaron con la vancomicina, tuvo teicoplanina 800 mg/diarios, cefepime 3 g/diarios, levofloxacino 500 mg/diarios, meropenem 3 g/diarios, anfotericin B 50 mg (15 mg/diarios).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Comités de farmacoterapia: Guía práctica. Ginebra, Suiza: OMS. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica; 2003.
2. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. Departamento de Farmacoepidemiología. MINSAP. Balance anual 2013. Sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana, Cuba: Minsap; 2013.
3. Lazarou J, Pomeranz BH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
4. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra*. 2002;101(4):1-15.
5. Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano (The Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System). *Tribuna* [Internet]. 2004 [citado 2015 jul 3]; 5(15). Disponible en: http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n15_tribuna-Saladrigas.pdf
6. Claudio-Campos K, Duconge J, Cadilla CL, Rúaño G. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in US Hispanics. *Drug metabolism and personalized therapy*. 2015;30(2):87-105.
7. Jiménez G, Alfonso I, Calvo D.M, López M, Broche L, Lara C, et al. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011.
8. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Antiinfecciosos. En: Clavo DM, Delgado I, editors. *Formulario Nacional de Medicamentos*. 2014. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 91-208.
9. Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia. La Habana: Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, Minsap; 2003.
10. Alfonso I, Jiménez G. Métodos de farmacovigilancia. En: Furonés Murrelle JA, Lara C, Calvo DM, Barbado, Cruz MA, editors. *Farmacoe epidemiología Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 100-5.
11. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Safety*. 2006;29(5):385-96.
12. Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pacific Allergy*. 2014;4(1):54-67.
13. Micheli JE, Chinn LW, Shugarts SB, Patel A, Martin JN, Bangsberg DR, et al. Measuring the Overall Genetic Component of Nevirapine Pharmacokinetics and the Role of Selected Polymorphisms: Towards Addressing the Missing Heritability in Pharmacogenetic Phenotypes? *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(11):591-6.

14. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, rash and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(1):21-33.
15. Rieder MJ, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Front Genet* [Internet]. 2014 [citado 2015 feb-12]; 5:[78 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997041/>
16. Vallano A, Cereza G, Pedros C, Agusti A, Danes I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;60(7):653-8.
17. Khan SA, Goyal C, Chandel N, Rafi M. Knowledge, attitudes, and practice of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in India: An observational study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2013;4(1):191-6.
18. Carr D, Bourgeois S, Chaponda M, Cornejo E, Panos Deloukas P, Pirmohamed M. Genome-wide association study of nevirapine hypersensitivity in a malawian HIV-infected population. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4(Suppl 3):125.
19. Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC Clinical Pharmacology*. 2009;9:14.
20. Aragonés C, Sánchez L, Campos JR, J P. Antiretroviral Therapy Adherence in Persons with HIV/AIDS in Cuba. *MEDICC Review*. 2011;13(2):17-23.
21. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4439.
22. Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momente VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2013;14:5.
23. van Oosterhout J J, Jane Mallewa J, Kaunda K, Chagoma N, Njalale Y, Kampira E, et al. Stavudine Toxicity in Adult Longer-Term ART Patients in Blantyre, Malawi. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 [citado 2015 feb-25]; 7(7):[e42029 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042029>
24. Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects [Internet]. 2011. [citado 2015 feb-25]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/244>
25. Palmer M, Chersich M, Moultrie H, Kuhn L, Fairlie L, Meyers T. Frequency of stavudine substitution due to toxicity in children receiving antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa. *Aids*. 2013;27(5):781-5.
26. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach (2010 version). [citado 2015 feb-25]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf .

27. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2013 [citado 2015 feb 10]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> .
28. Tilles S. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides. *South Med J.* 2001;94:817-24.
29. Haas DW, Kuritzkes DR, Ritchie MD, Amur S, Gage BF, Maartens G, et al. Pharmacogenomics of HIV Therapy: Summary of a Workshop Sponsored by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *HIV Clin Trials.* 2011;12(5):277-85.
30. Bannaga A, Rahama O, Barlow G. Nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome following HIV postexposure prophylaxis. *BMJ Case Rep [Internet].* 2013 Apr. [citado 2015 feb-10] . Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23625676/>
31. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
32. Knight L, Muloiwa R, Dlamini S, Lehloenyha RJ. Factors Associated with Increased Mortality in a Predominantly HIV-Infected Population with Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *PLoS One [Internet].* 2014 [citado 2015 feb-11]; 9(4): [e93543 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093543>
33. Creed R, Morrison LK, Ravanfar P, Mendoza N, Tyring S. Skin complications of HIV infection. *Expert Review of Dermatology.* 2009;4(5):509-21.
34. Haas DW, Mootsikapun P, Ruxrungtham K, Podzamczak D. Clinical perspectives on human genetic screening to prevent nevirapine toxicity. *Personalized medicine.* 2012;9(7):773-82.
35. Namayanja GK, Nankya JM, Byamugisha JK, Ssali FN, Kityo CM, Rwambuya S, et al. Stevens - Johnson syndrome due to nevirapine. *Afr Health Sci.* 2005;5(4):338-40.
36. Tansuphaswadikul S, Aung SE, Phonrat B, Kaewkungwal J, Pitisuttithum P, Maek-a-nantawat W. Predisposing factors for nevirapine toxicity among AIDS patients with low baseline CD4 count. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2007;25(2-3):147-54.
37. Brown KC, Hosseinipour MC, Hoskins JM, Thirumaran RK, Tien HC, Weigel R, et al. Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians. *Pharmacogenomics.* 2012;13(1):113-21.
38. Mahasirimongkol S. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00986063: Genotype Based Personalized Prescription of Nevirapine (GENPART) Thailand: Food and Drug Administration 2012 [citado 2014 mar 7]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00986063?term=NCT00986063&rank=1
39. IPK. Pautas cubanas para el tratamiento y manejo de los pacientes VIH/sida sometidos a terapéutica antirretroviral. La Habana: IPK; 2009.

40. Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Malathum K, Watcharananan S, Sathapatayavongs B, Charoenyingwattana A, et al. A Model and Risk Score for Predicting Nevirapine-Associated Rash among HIV-infected Patients: En Settings of Low CD4 Cell Counts and Resource Limitation. *Open AIDS J.* 2009;3: 24-30.
41. Havlir D, Cheeseman SH, Mclaughlin M, Murphy R, Erice A, Spector SA, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases.* 1995; 171(3):537-45.
42. Ratanasuwan W, Jariyasethpong T, Anekthananon T, Intalapaporn P, Kongpatanakul S, Pongnarin P, et al. Association of Nevirapine Levels with Rash or Hepatotoxicity Among HIV-Infected Thai Women. *Open AIDS J.* 2012;6: 266-73.
43. Moseley RH. Vancomycin. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 469.
44. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:235-41.
45. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) NLoMN. LIVERTOX (LiverTox.nih.gov). [actualizado 2014-02-5; citado 2014 13-02]. Disponible en: <http://livertox.nih.gov/aboutus.html>

Recibido: 7 de mayo de 2016

Aprobado: 29 de julio de 2016

Alina Martínez Rodríguez. Departamento de Farmacología Clínica. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Autopista Novia del Mediodía Km. 6 ½. La Lisa, La Habana, Cuba. Teléfono: 7-255-3236. Correo electrónico: alina@ipk.sld.cu