

Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012

Severe and deadly adverse reactions to antimicrobials. The Cuban drug surveillance system, 2003-2012

MSc. Ismary Alfonso Orta^I, Dra. Giset Jiménez López^I, Dra. Lourdes Broche Villarreal^{II}, MSc. Cristina Lara Bastanzuri^{II}, Dr.C. Anai García Fariñas^{III}

^ICentro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos» (CECMED). La Habana, Cuba.

^{II}Dirección Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. . La Habana, Cuba.

^{III} Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las reacciones adversas a los antimicrobianos ocasionan más de 142 000 visitas a las salas de urgencias hospitalarias por año en los Estados Unidos. En Cuba han ocupado el primer lugar en el reporte, por ejemplo, en el año 2008 representaron el 31,4 % del total de las reacciones adversas graves y el 25 % de las reacciones adversas mortales.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos notificadas a la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, durante el periodo 2003-2012.

Métodos: se realizó un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, utilizando la base de datos nacional de farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012. Se trabajó con el total de reportes de reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Las reacciones adversas se clasificaron según tipo de reacción, sistema de órgano afectado, imputabilidad y frecuencia. Se identificaron los principales antimicrobianos sospechosos y se estudiaron los pacientes que presentaron reacciones adversas según sexo y edad.

Resultados: se detectaron 631 sospechas de reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos, de ellas fueron 550 graves y 81 mortales. Predominaron el sexo femenino con 60,1 % y 405 adultos. Las reacciones adversas comprometieron los sistemas: general (30,4 %), respiratorio (25,2 %) y

cardiovascular (14,9 %). El shock anafiláctico fue la reacción más reportada y la penicilina el fármaco más relacionado con esta. El 73,5 % fueron probables y el 58,9 % ocasionales.

Conclusiones: las reacciones adversas graves y mortales predominaron en el sexo femenino y en los adultos. La penicilina fue el fármaco más relacionado. Las reacciones adversas probables y ocasionales fueron la mayoría en el estudio.

Palabras clave: antimicrobianos, farmacovigilancia, reacciones adversas graves, reacciones adversas mortales.

ABSTRACT

Introduction: adverse reactions to antimicrobials cause over 142 000 visits to emergency rooms yearly in the United States of America. They held the first place in the report, for example in 2008 when they accounted for 31.4% of all the severe adverse reactions and 25% of deadly adverse reactions.

Objective: to characterize the severe and deadly adverse reactions to antimicrobials reported to the National Coordinating Unit of Drug Surveillance in the 2003-2012 period.

Methods: a cross-sectional, descriptive and observational study of drug surveillance was conducted by using the national drug surveillance database in the 2003-2012 period. The total number of reports of severe and deadly adverse reactions to antimicrobials was considered. The adverse reactions were classified by type of reaction, affected organ system, attribution and frequency. The main suspected antimicrobials were identified whereas the patients who presented adverse reactions were studied by sex and age.

Results: six hundred and thirty one suspected severe and deadly adverse reactions to antimicrobials were detected, 550 of them were severe and 81 deadly. Females predominated for 405 adults (60.1%). The adverse reactions compromised the general system (30.4%), the respiratory system (25.2%) and the cardiovascular one (14.9%). Anaphylactic shock was the most reported reaction and penicillin was the most associated to it. In the study, 73.5% of reactions were probable and 58.9% were occasional.

Conclusions: severe and deadly adverse reactions prevailed in females and in adults. Penicillin was the most associated factor whereas the probable and occasional adverse reactions were the majority in the study.

Keywords: antimicrobials, drug surveillance, severe adverse reactions, deadly adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban los medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis adecuadas, por un período de tiempo adecuado, al más bajo costo y con un menor número de reacciones adversas.^{1,2} Los criterios de selección de medicamentos, incluyendo los antimicrobianos son: la eficacia, la seguridad, la conveniencia y el coste.³

Desde el punto de vista farmacológico se consideran antimicrobianas aquellas sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, virus, hongos, actinomicetes y protozoos), de origen natural, sintético o semisintético, que tienen como objetivo suprimir la proliferación de otros microorganismos y producir la muerte.⁴ La OMS por su parte plantea que son medicamentos utilizados en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, hongos, parásitos o virus.⁵ Es por ello que el término antimicrobianos agrupa los antibacterianos, antivirales, antimicóticos y antiparasitarios.

La disponibilidad actual de estos fármacos, unido a un consumo desmedido, han conducido a un aumento desproporcionado de su uso inapropiado.^{6,7} Estudios internacionales refieren que en el ámbito hospitalario se utilizan en pacientes ingresados entre un 25 y 41 % y representan alrededor del 50 % del gasto farmacéutico hospitalario.⁸ Aunque habitualmente se creen seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves.⁹

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema clínico importante que suscita la atención de médicos y autoridades sanitarias y que frecuentemente pasa inadvertido en la clínica, pudiendo evitarse al menos en la mitad de los casos. Datos procedentes de varias investigaciones europeas y de EE.UU. indican una prevalencia de RAM en pacientes hospitalizados entre el 7 y 15 %; los ingresos por esta misma causa entre el 3 y 5 %; y una mortalidad por medicamentos entre 0,05 y 3,7 %.^{10, 11}

Según un artículo publicado en *Clinical Infectious Diseases* en el año 2008, en EE.UU. las reacciones adversas a los antimicrobianos ocasionaron más de 142 000 visitas a las salas de urgencias hospitalarias por año, 78 % correspondieron a reacciones alérgicas propias del medicamento, mientras que el otro 22 % se debieron a errores en la dosificación.¹² Se ha observado que los efectos relacionados con los antimicrobianos suponen el 20 % de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias por toxicidades farmacológicas.¹³

Las reacciones adversas a los antimicrobianos han ocupado el primer lugar en el reporte en Cuba desde el año 2003 hasta el año 2012, seguido de las reacciones adversas a los analgésicos no opioides y los antihipertensivos. Han sido objeto de comunicación de riesgo y de retroalimentación hasta los notificadores y profesionales sanitarios.^{14,15} Un estudio realizado en el año 2008 mostró que representaron el 31,4 % del total de las reacciones adversas graves y el 25 % de las reacciones adversas mortales de ese año.¹⁶

Por su parte en el año 2012, el 0,3 % de las reacciones adversas dermatológicas por antimicrobianos fueron graves,¹⁷ y en ese mismo año Jiménez y col. mostraron en un estudio de RAM mortales en 10 años, que el 44,5 % de estas se correspondían con los antimicrobianos.¹⁸

Por estas razones esta investigación se propuso como objetivo caracterizar las reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia, utilizando las notificaciones de sospecha de reacción adversa presentes en la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012.

Se trabajó con el total de reportes de reacciones adversas graves (550) y mortales (81) a los antimicrobianos notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Las reacciones adversas se clasificaron según el tipo de reacción y sistema de órgano afectado, atendiendo al diccionario internacional de reacciones adversas de la OMS (WHO - ART);¹⁹ se analizó la imputabilidad, siguiendo los criterios del sistema cubano de farmacovigilancia, para lo cual se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna clasificándolas en: definitivas, probables, posibles y condicionadas.²⁰

Para analizar la frecuencia se tomó como referencia el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba,²¹ clasificándolas como: frecuentes, ocasionales, raras y no descritas.

Se identificaron los principales antimicrobianos sospechosos según la clasificación Anátomo-Terapéutico-Clínica (ATC) del 2013,²² se determinó la distribución de los pacientes que desarrollaron las reacciones adversas por sexo y grupo de edades (niño: 0-15, adulto: 16-60 y adulto mayor: 61 años y más), acorde a los criterios referidos en las normas y procedimientos del Sistema Cubano.²⁰

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados, los que se presentaron en tablas y gráficos estadísticos. La información obtenida de la base de datos fue usada solo con fines científicos, protegiendo la identidad de los pacientes y los notificadores.

RESULTADOS

En la tabla 1 podemos observar que las reacciones adversas a los fármacos antibacterianos predominaron, siendo los responsables del 97,1 % de las reacciones graves y del 96,3 % de las reacciones mortales. Los grupos de fármacos antiparasitarios, antimicóticos y antivirales mostraron un número muy bajo de este tipo de reacciones adversas. Los cinco reportes por fármacos antimicóticos fueron a causa del anfotericin B y en el caso de los antivirales estuvieron dados por fármacos antirretrovirales.

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes que desarrollaron reacciones adversas según la edad. Se observa un predominio de las reacciones adversas graves y mortales en el grupo de edad de 16 a 60 años, correspondiendo un 64,6 % para las graves y un 61,7 % para las mortales. Es válido señalar que el grupo de 0 a 15 años ocupó el segundo lugar de reporte en las reacciones graves (22,0 %), mientras en las mortales fue el grupo de 61 y más quien ocupó ese lugar (21,0 %).

Tabla 1. Reacciones adversas a los antimicrobianos según grupo farmacológico

Reacciones Adversas	Grupo farmacológico								Total	
	Anti-bacterianos		Anti-parasitarios		Anti-micóticos		Anti- virales			
	No.	%	No.	%	No	%	No	%	No	%
Grave	534	97,1	8	1,5	3	0,6	5	0,9	550	100
Mortal	78	96,3	1	1,2	2	2,5	-	-	81	100
Total	612	97,0	9	1,4	5	0,8	5	0,8	631	100

Tabla 2. Reacciones adversas a los antimicrobianos según grupo de edades

Grupo de Edades	Reacción adversa grave		Reacción adversa mortal		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-15 años	121	22,0	14	17,3	135	21,4
16-60 años	355	64,6	50	61,7	405	64,2
61 años y más	74	13,4	17	21,0	91	14,4
Total	550	100	81	100	631	100

La distribución por sexo se comportó con un predominio del femenino (379 notificaciones para un 60,1 %), mientras que el sexo masculino estuvo menos afectado (252 notificaciones, representando el 39,9 %).

Las reacciones adversas según los sistemas de órganos afectados se muestran en las figuras 1 y 2. Las reacciones graves comprometieron los sistemas: general (27,6 %), respiratorio (26,7 %), y del sistema nervioso central (14,4 %). En tanto las reacciones mortales afectaron los sistemas general (49,4 %), cardiovascular (22,2 %) y respiratorio (14,8 %).

Dentro de los desórdenes generales se reportó por excelencia el shock anafiláctico, en el aparato respiratorio se reportaron reacciones como la disnea y el edema agudo de la glotis, en el sistema nervioso central las convulsiones e inconciencia y en el aparato cardiovascular se reportaron reacciones como la hipotensión arterial, arritmias, paro cardiorrespiratorio, entre otras.

La tabla 3 muestra las primeras diez reacciones adversas graves relacionadas con el antimicrobiano sospechoso.

Tabla 3. Primeras 10 reacciones adversas graves a los antimicrobianos según fármaco sospechoso y tipo de RAM

Tipo de RAM	Total de reportes	Antimicrobiano sospechoso	No.	%
Shock Anafiláctico	107	Penicilina G	73	68,2
		Cefazolina	9	8,4
		Ceftriaxona	5	4,7
		Cefotaxima	4	3,7
		Otros: ac. Nalidixico, amoxicilina, vancomicina, cotrimoxazol, ampicillin	16	15,0
Disnea	83	Penicilina G	43	51,8
		Ceftriaxona	6	7,2
		Cefazolina	7	8,4
		Ciprofloxacina	3	3,6
		Otros: ac. Nalidixico, amoxicilina, , ampicillin, aztreonam, anfotericin B, ceftazidima, metronidazol, cotrimoxazol	24	28,9
Edema de la glotis	47	Penicilina G	16	34,0
		Amoxicilina	6	12,8
		Ciprofloxacina	5	10,6
		Acidonalidixico	3	6,4
		Otros: cefuroxima, ceftriaxona, cefalexina, cefazolina, azitromicina, cotrimoxazol	17	36,2
Inconciencia	44	Penicilina G	35	79,6
		Cotrimoxazol	2	4,5
		Ceftriaxona	2	4,5
		Otros: cefazolina, metronidazol, ciprofloxacina, ac. Nalidixico, amikacina	5	11,4
Hipotensión Arterial	26	Penicilina G	18	69,2
		Cefotaxima	3	11,5
		Otros: ceftriaxona, cefuroxima, amoxicilina, ciprofloxacina, amikacina	5	19,2
Convulsiones	25	Penicilina G	16	64,0
		Cefotaxima	2	8,0
		Otros: amoxicilina, ac. Nalidixico, ciprofloxacina, secnidazol, Gentamicina, claritromicina	6	24,0
Necrólisis Tóxica	20	Cotrimoxazol	5	25,0
		Ciprofloxacina	3	15,0
		Penicilina G	3	15,0

Epidérmica		Ceftriaxona	2	10,0
		Otros: amoxicilina, cefazolina, nitrofurantoina, Meropenem, zidovudina.	7	35,0
Cianosis	19	Penicilina G	11	57,9
		Ceftriaxona	2	10,5
		Ac. Nalidixico	2	10,5
		Otros: ampicilina, anfotericin B, amoxicilina, azitromicina	4	21,1
Arritmias Cardiovasculares	19	Penicilina G	7	36,8
		Amikacina	3	15,8
		Cefazolina	2	10,6
		Otros: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima	7	36,8
Paro cardiaco	18	Penicilina G	6	33,3
		Cefazolina	4	22,2
		Cefotaxima	3	16,7
		Otros: cefepime, ampicilina, vancomicina, Ciprofloxacina.	5	27,8

Se reportaron 107 pacientes con shock anafiláctico donde la penicilina G fue responsable del 68,2 % de los casos, seguido de varias cefalosporinas que representaron el 16,8 %. La disnea se reportó en 83 pacientes, estando la penicilina G relacionada con el 51,8 % de los casos, seguido por la cefazolina y ceftriaxona (8,4 y 7,2 % respectivamente), llama la atención tres reportes por ciprofloxacina (3,6 %). En 47 pacientes se reportó edema de la glotis, los principales fármacos sospechosos fueron penicilina G (34,0 %), amoxicilina (12,8 %) y ciprofloxacina 10,6 %.

En 35 pacientes se reportó pérdida de conocimiento por penicilina G (79,6 %).

Ocurrieron 26 reportes por hipotensión arterial ocasionados en el 69,2 % por la penicilina G, al igual que las convulsiones notificadas (25 casos), donde este mismo fármaco fue responsable del 64,0 % de las mismas.

La necrólisis tóxica epidérmica fue otra de las reacciones adversas graves notificadas (20 reportes), y dentro de los antimicrobianos más relacionados con esta estuvo el cotrimoxazol (5 reportes, 25,0 %), ciprofloxacina y penicilina G (3 reportes cada uno, 15,0 %). La cianosis, arritmias y el paro cardiorespiratorio fueron reacciones adversas graves notificadas, en todas ellas fue la penicilina G el fármaco con mayor número de reportes.

Las reacciones adversas mortales según tipo de reacción y fármaco sospechoso se muestran en la tabla 4. El shock anafiláctico con 42 reportes, y el paro cardiorespiratorio con 23, fueron las principales reacciones de esta categoría. En ambas reacciones adversas la penicilina G se encontró como principal fármaco sospechoso de producir la reacción adversa fatal. De igual manera se notificaron 5 casos de necrólisis toxica epidémicas producidas en el 60,0 % de los casos por el cotrimoxazol. La disnea se reportó en 5 casos ocasionada por fármacos

antibacterianos del tipo betalactámicos, así como dos casos de hepatotoxicidad por isoniazida, y un caso de hiperpotasemia por kanamicina.

Tabla 4. Reacciones adversas mortales según fármaco sospechoso y tipo de reacción

Tipo de RAM	Total de reportes	Antibacterianos	No.	%
Shock anafiláctico	42	Penicilina G	26	61,9
		Cefazolina	4	9,6
		Ceftriaxona	5	11,9
		Otros: Vancomicina, meropenem, metronidazol, Gentamicina, ampicilina, azitromicina	7	16,7
Paro cardiaco	23	Penicilina G	10	43,5
		Ceftriaxona	3	13,0
		Cefazolina	2	8,7
		Anfotericin B	2	8,7
		Otros: Gentamicina, meropenem, cotrimoxazol, cefotaxima, azitromicina	6	26,1
Necrosis	5	Cotrimoxazol	3	60,0
		Ciprofloxacina	1	20,0
Tóxica Epidérmica		Cefalexina	1	20,0
Disnea	5	Cefazolina	3	60,0
		Penicilina G	2	40,0
Coma	3	Penicilina G	1	33,3
		Vancomicina	1	33,3
		Ciprofloxacina	1	33,3
Hepatotoxicidad	2	Isoniacida	2	100
Hiperpotasemia	1	Kanamicina	1	100

El análisis de la imputabilidad se muestra en la tabla 5, donde existió un predominio de las reacciones adversas probables (73,5 %) y posibles (17,3 %). Las reacciones adversas mortales mostraron un porcentaje superior con respecto a las graves de reacciones posibles (29,6 %).

Tabla 5. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos según imputabilidad y severidad

Imputabilidad	Reacciones adversas graves		Reacciones adversas mortales		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Definitiva	16	2,9	3	3,7	19	3,0
Probable	414	75,3	50	61,7	464	73,5
Posible	85	15,5	24	29,6	109	17,3
Condicional	35	6,4	4	4,9	39	6,2
Total	550	100	81	100	631	100

La tabla 6 presenta la distribución de las reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos según frecuencia de aparición.

Tabla 6. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos según frecuencia

Frecuencia	RAM graves		RAM mortales		Total RAM	
	No.	%	No.	%	No.	%
Frecuente	69	12,6	3	3,7	72	11,4
Poco frecuentes						
• Ocasional	324	58,9	48	59,3	372	58,9
• Rara	130	23,6	28	34,6	158	25,0
• No descrita	27	4,9	2	2,4	29	4,6
Total	550	100	81	100	631	100

Predominaron las reacciones adversas ocasionales descritas en la literatura, 58,9 % correspondientes a reacciones graves, y 59,3 % a reacciones mortales. Le siguieron las reacciones adversas raras, donde las reacciones mortales mostraron un 34,6 %, además se observó un predominio de reacciones adversas poco frecuentes en aparición. Dentro de las reacciones no descritas en la literatura se encontró la hiperpotasemia por kanamicina, convulsiones por secnidazol, necrólisis tóxica epidérmica por zidovudina, entre otras.

DISCUSIÓN

En Cuba a través de los años el Sistema de Farmacovigilancia se ha perfeccionado en la detección y análisis de los efectos adversos a los medicamentos, la red de Farmacoepidemiología ha ganado en habilidades y experticia en la notificación de reacciones adversas a los medicamentos de interés para el sistema. Los antimicrobianos como principal grupo farmacológico relacionado con el reporte de reacciones adversas, son un ejemplo de esto.

Los resultados de la presente investigación concuerdan con la literatura revisada, ya que los antibacterianos tienen bien documentado y descrito su perfil de seguridad, con un alto riesgo de producir reacciones adversas, que frecuentemente es subvalorado y que puede potencializarse cuando se asocian a otros medicamentos, o cuando coexisten otros factores de riesgo presentes en los enfermos.

Actualmente constituyen los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina, se estima que un 25-60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más.¹⁰ La presión de la industria farmacéutica, la manera como los médicos reciben información sobre nuevas moléculas, la enseñanza sobre su uso en la universidad, la confianza muchas veces ciega de que el último y más caro fármaco es el mejor, y la falta de interés de los médicos por conocer los costos en salud, han condicionado que el mal uso de los medicamentos antibacterianos, constituya un problema real e importante.¹⁴

Estudios internacionales reflejan datos similares, por ejemplo cada año en EE.UU. se registran más de 140 000 reacciones adversas al uso de antibacterianos, sobre todo de tipo alérgicas.¹⁴ En España en el 2006 un estudio mostró que los medicamentos asociados con mayor frecuencia a las reacciones adversas prevenibles fueron los antibacterianos (22,9 %),²³ y en el año 2009 un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional, de 4 meses de duración, realizado en cinco hospitales de diferentes niveles de asistencia, reportó un 16,5 % de reacciones adversas a los antibacterianos de todos los reportes.²⁴ Por su parte un estudio mexicano presentó a estos fármacos como la primera causa de RAM, específicamente los β -lactámicos (40 %).²⁵

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia muestra un comportamiento acorde a los resultados encontrados en el estudio, siendo los antibacterianos el principal grupo farmacológico relacionado con los reportes.²⁶ De las diversas investigaciones publicadas se puede hacer referencia a la realizada en los servicios de terapia del Hospital Militar Naval "Luis Díaz Soto" de La Habana, en el año 2008, donde fueron los antibacterianos el principal grupo reportado con un 33,3 %.²⁷

El bajo reporte de reacciones graves al resto de los grupos se justifica ya que los antiparasitarios poseen toxicidad variable, manifestándose frecuentes efectos secundarios como son las náuseas y vómitos, así como la elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas. La aparición de reacciones adversas graves como la pancreatitis o hepatitis son raras.²⁸

Todos los antimicóticos son relativamente tóxicos, existe una necesidad de búsqueda de nuevos agentes a causa de la frecuencia cada vez mayor de infecciones micóticas diseminadas en pacientes inmunodeprimidos.²⁹ El anfotericin B es el antimicótico únicamente reportado y posee un margen terapéutico estrecho. En Bogotá un estudio realizado en el año 2007 en una unidad de terapia neonatal realizó el reporte de un caso de reacción adversa al anfotericin B (1,4 %).¹⁶ En Uruguay, en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario "Pereira Rossell" durante el año 2008 se reportó un 4,2 % de reacciones adversas a este fármaco, siendo consideradas severas.³⁰

Con respecto a los antivirales, específicamente antirretrovirales, se corresponde con el trabajo publicado por el Dr. Larrea Fabrá realizado en la clínica del Sida de Rustenburg, donde se encontró un 45 % de efectos secundarios a estos medicamentos, en la mayoría menores y transitorios, a pesar de que algunos fueron severos y peligrosos y otros tuvieron consecuencias a largo plazo.³¹

Respecto a la edad, el estudio mostró un mayor número de reportes en pacientes entre 16 y 60 años de edad, seguido por los pacientes entre 0-15 años y finalmente los mayores de 60 años. Este resultado se corresponde con un estudio realizado en el año 2010 por la Dra. Alejandra Rosete en México, donde el 67,2 % de las reacciones adversas reportadas fueron en pacientes adultos,³² asimismo Martín Becerril y col. en ese mismo país, pero en el año 2011, describieron que el promedio de edad de pacientes con reacciones adversas fue de 48,2 años.²⁷

Resultados similares se observan en los informes de balance de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia,²⁸ no obstante está descrito en la literatura internacional que los niños y los ancianos son considerados población de riesgo para la aparición de reacciones adversas por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias.

Los niños constituyen una población de riesgo debido a las modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos vinculadas con las diferentes etapas del crecimiento y desarrollo, y la ausencia de formulaciones farmacéuticas apropiadas que condicionan problemas en la dosis y en las concentraciones plasmáticas alcanzadas; a esto se le suman los problemas derivados de la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos, debida a la falta de ensayos clínicos.

Se puede afirmar que los niños son «huérfanos de evidencia», gran parte de los medicamentos se utilizan extrapolando datos de adultos. Más aún, muchos de los medicamentos habitualmente utilizados no han sido específicamente registrados para esta población («unlicensed use»), o bien se prescriben en condiciones no contempladas en el registro («off label use»).³⁰

Por su parte las personas mayores de 60 años, y en mayor medida las institucionalizadas, tienen una incidencia doble de padecer una reacción adversa a medicamentos, que a su vez genera el doble de visitas médicas y de hospitalizaciones respecto al adulto joven. Los ancianos son un grupo especialmente predispuesto a padecer RAM debido a la polimedicación, la comorbilidad de las enfermedades concurrentes, el déficit orgánico causado por el propio envejecimiento, y los errores en la administración de fármacos. Más de la mitad de las RAM que tienen lugar entre los ancianos y el 90 % de las hospitalizaciones que se producen por esta causa podrían evitarse.³³

Con relación al sexo se obtuvo un igual comportamiento que el resto de los reportes de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia,³⁴ siendo el sexo femenino el más relacionado con sospechas de efectos adversos, mientras que el sexo masculino estuvo menos afectado, lo cual se corresponde con la literatura internacional, donde se plantea que el sexo femenino se asocia con un mayor consumo de fármacos, en ocasiones polifarmacia, muchas veces relacionado a la automedicación, además los efectos adversos se reportaron mayormente en mujeres en edad fértil, donde generalmente son más frecuentes las sepsis del sistema urinario y las ginecológicas.¹⁹

Por su parte las reacciones adversas graves afectaron los sistemas respiratorio, cardiovascular, general y sistema nervioso central, dado por reacciones que pusieron en peligro la vida de los pacientes como fueron: el shock anafiláctico, el edema de la glotis y la anafilaxia en general, así como el paro cardiorespiratorio. Estos se correspondieron con la penicilina G, amoxicilina, con otros betalactámicos como las cefalosporinas (cefazolina, ceftriaxona), la ciprofloxacina y el cotrimoxazol mayoritariamente.

La anafilaxia es el término acuñado para agrupar un conjunto de signos y síntomas que coinciden con lesiones producidas por la liberación sistémica súbita de mediadores químicos a partir especialmente de mastocitos y basófilos. Parte de la dificultad para realizar el diagnóstico preciso de las diferentes fases de la anafilaxia, es la imposibilidad de establecer clínicamente el límite entre cada una de ellas.

Aunque se puede llegar a un diagnóstico sindromático en forma rápida y con cierto rango de precisión confiable, no hay manera de determinar el paso a la siguiente fase en sentido ascendente o descendente en las escalas de severidad. Esta característica es la que exige que el personal de urgencias se encuentre adecuadamente capacitado en los procesos de reconocimiento y tratamiento de esta entidad y de su más grave manifestación, el shock anafiláctico.

El shock anafiláctico de elevada mortalidad, afecta entre el 1-3 % de la población, es un efecto descrito para muchos medicamentos, difícil de estudiar experimentalmente y con frecuencia el mecanismo no se conoce o no está bien esclarecido, por eso es comprensible que la notificación espontánea, el mayor sistema utilizado por los centros nacionales de farmacovigilancia, sea especialmente efectiva para detectar efectos adversos de este tipo.³⁵

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de su reacción covalente con proteínas, por lo menos el 25 % de las reacciones son efecto de los determinantes antigénicos menores, responsables del mayor número de reacciones graves e inmediatas. En algunos estudios se ha observado que las reacciones de hipersensibilidad son los efectos adversos más frecuentes que surgen con las penicilinas, complicando del 0,7 al 4 % de los períodos de tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad más graves producidas por estos fármacos son el angioedema y la anafilaxia, de esta última se plantea una incidencia de 0,004 a 0,04 %, y en promedio el 0,001 % de pacientes tratados con penicilinas fallecen por anafilaxia.

Las cefalosporinas también producen con frecuencia hipersensibilidad, las reacciones parecen ser idénticas a las generadas por las penicilinas, ello depende de la estructura betalactámica compartida por ambos tipos de antimicrobianos.¹⁸

El paro cardiorrespiratorio también puede ser una manifestación de una reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I, de conjunto con la disnea, el edema de la glotis, la cianosis, la pérdida de conciencia y las convulsiones. Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen un problema importante hoy en día, y son un reto en el ámbito de la salud pública. Especialmente peligrosas son algunas reacciones como la anafilaxia, que pueden incluso producir la muerte, como se mostró en el estudio.

Muy relacionado con los resultados de la investigación y ya comentado, los antimicrobianos ocupan el primer lugar, responsables de un 59 % de todas las reacciones alérgicas. Más de la mitad de ellas debidas a la penicilina, seguida por la amoxicilina, aminoglucósidos y macrólidos. Las sulfamidas son todavía una causa no despreciable de reacciones alérgicas (17 %).³⁶

Otra reacción adversa importante fue la necrolisis tóxica epidérmica (NTE) asociada a sulfamidas, ciprofloxacina, penicilina y cefalosporinas. Esta es una de las dermatosis más graves, debido a su mal pronóstico, con un índice de mortalidad de 20-30 %, especialmente en ancianos y en pacientes con neutropenia. Afortunadamente su frecuencia es una de las más bajas, 0,4-1,2 casos por millón de personas por año. Después de breves pródromos con síntomas generales y fiebre, aparece súbitamente una erupción caracterizada por eritema intenso, difuso, extenso y simétrico, acompañado de edema y dolor cutáneo de tipo ardoroso; sobre esta superficie se forman ampollas y flictenas o simplemente se produce un despegamiento epidérmico, habitualmente mayor de 30 %.

Junto a las lesiones cutáneas, dos o más mucosas se encuentran seriamente afectadas, aunque los medicamentos no son la única causa, la frecuencia de esta asociación es muy elevada.³⁷

Se describen como antimicrobianos más relacionados las sulfonamidas y las penicilinas, llama la atención en los resultados de esta investigación, la presencia de ciprofloxacina como fármaco causante de varios casos, siendo las reacciones de hipersensibilidad muy raras en este grupo.

El predominio de las reacciones adversas probables fue debido a que por la seguridad del paciente no se reexpone al fármaco, y además no existe causa alternativa que explique la reacción adversa.

Un por ciento bajo de efectos adversos definitivos se encontró, pues existía el dato de la reexposición al fármaco sospechoso y la reaparición del efecto adverso. Estos resultados se corresponden con los datos expuestos en los informes de balance de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia durante los años del estudio.²⁸

El análisis de la frecuencia de aparición se corresponde con los resultados obtenidos por Jiménez López G., et al. sobre reacciones adversas mortales, ya que aunque hubo reacciones conocidas descritas en la literatura, la mayoría de las mismas fueron de baja frecuencia de aparición y no fue despreciable el número de reportes de RAM no descritas (16 %).¹⁸

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos predominaron en los adultos y en las mujeres. Los fármacos de mayor relación con la aparición de estos efectos adversos fueron penicilinas, cefalosporinas, quinolonas y sulfas. El shock anafiláctico representó la mayoría de los reportes de reacciones adversas graves y mortales. Predominaron los efectos adversos probables y ocasionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2003 Abr [citado 2012 Abr 20]; 37(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000100004&lng=es.
2. Sanz J. Sobre el uso racional del medicamento desde hace 50 años. Gac Sanit [revista en la Internet]. 2005 Feb [citado 2012 Abr 20] ; 19(1): 81-82. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000100018&lng=es
3. Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, et al. Método para una buena práctica de prescripción. En: Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. Editorial Academia, La Habana 2010.
4. Peña MA. Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre: Antibacterianos. En Morón: Farmacología Clínica. Ed Ecimed. La Habana , 2008, p.410-441

5. OMS. Combatamos la resistencia a los antimicrobianos. 2011. Disponible en: <http://www.who.int/world-health-day/2011>. [citado 2013 Mar 21]
6. Bell L. Inappropriate Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics. *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine* 2011 [citado 2013 Mar 21]; 1214 (1). Disponible en: <http://pediatrics.jwatch.org/cgi/content/full/2011/1214/1>
7. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics* 2011; 11 (4): 2011-1337.
8. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, Polk RE, Fishman N. Principles and practice of infectious diseases: Antimicrobial management cost and resistance. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.611-28.
9. Rodríguez J, Paño JR, Álvarez L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):1-22.
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Scott A, Walley T. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.
11. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An. Med. Interna (madrid)*, 2007; 24 (12); 574-578.
12. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694344?dopt=Abstract>
13. Roehr B. Antibiotics account for 19 % of emergency department visits in US for adverse events. *BMJ* 2008;337:1324.
14. UCNFv. Nota Informativa: Utilización de Cefalosporinas en pacientes alérgicos a las Penicilinas. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. 2004. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/uso-de-cefalosporinas-en-alergicos-a-penicilinas.pdf>. [citado 2013 Mar 21]
15. UCNFv. Nota Informativa: Hipertensión endocraneana asociada al uso de Ácido nalidixico en niños menores de 1 año. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. 2004. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/acnalidixico-e-hipertension-endocraneana.pdf>. [citado 2013 Mar 21].
16. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A, Ruiz K. Vigilancia de Efectos indeseables a los antimicrobianos en Cuba, 2008. *Boletín Fármacos*. 2009 [citado 2013 Mar 21]; 12(5). Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/112009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp
17. Alfonso I, Jiménez G, Lara C. Efectos adversos dermatológicos por antibacterianos. *Sistema cubano de farmacovigilancia*. 2007-2009. *RevElectronBiomed / Electron J Biomed* 2012;1:41-49.
18. Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. *RevElectronBiomed / Electron J Biomed* 2012 [citado 2013 Mar 21]; 2. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/Jimenez.html>

19. WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO? 2009. Disponible en: <http://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>. [citado 2013 Mar 21]
20. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. MINSAP, 2012. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>. [citado 2013 Mar 21]
21. Alfonso I, Alonso C, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. Ministerio de salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ed. Ciencias Médicas, Cuba. 2011.
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [citado 2013 Ene 29]
23. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *MedClin (Barc)*. 2006;126: 81-7.
24. Berga C, Gorgas MQ, Altimiras J, Tuset M, Besalduch M, Capdevila M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *FarmHosp*. 2009;33(6):312-323.
25. Becerril MA, Aranda JA, Moreno QJ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex* 2011;58(4):179-184.
26. UNCFv. Informe de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. MINSAP 2012. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>. [citado 2013 Ene 29]
27. Lara H, Miranda O, Casamayor Z, Nápoles M, Calzadilla V, Sotolongo T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia. *Rev Cub Med Mil [revista en la Internet]*. 2008 Dic [citado 2013 Ene 29] ; 37(4): . Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v37n4/mil07408.pdf>
28. Pérez JL. Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas. y emergentes. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(2):93-105.
29. Figuerasa. C. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(5):337.e1-337.e17.
30. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug* 2008; 24: 161-166.
31. Larrea R, Roque MC. Vigilancia farmacológica con el uso de los antirretrovirales. *Rev Cubana Med [revista en la Internet]*, 2007; Dic [citado 2013 Ene 29], 46(4). Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46_4_07/med02407.html
32. Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. *Rev Inverted Sur Mex*, Julio - septiembre 2011; 18 (3): 102-110.
33. Delgado E. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2009;44(5):273-279.
34. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. *Rev Electron Biomed*. 2009 [citado 2013 Ene 29]; 2. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2009/n2/alfonso.pdf>

35. Lasheras AB. Reacciones adversas a medicamentos. Plan Nacional de Formación Continuada. Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Módulo I. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2005. Universidad de Navarra.
36. Aguilera M, Jiménez M, Cordero A, Herreros A. Revisión actualizada de las alergias a medicamentos. REVISTA DE LA OFIL 2009,19;4:16-28.
37. Cervini A, Buján M, Pierini A. Farmacodermias en la infancia. Dermatol. Argent., 2011, 17(2):100-109.

Recibido: 12 de julio de 2013.

Aprobado: 1 de septiembre de 2013.

MSc. *Ismay Alfonso Orta*. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos" (CECMED). isma.alfonso@infomed.sld.cu