

Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia

Suspicious of adverse drug reactions at the Therapy Services

Dr. Héctor Lara Fernández^I; 1rer. Tte. Osvaldo Miranda Gómez^I; Dra. Zuleika Casamayor Laime^{II}; 1rer. Tte. Maily Nápoles Pérez^{III}; Dr. Vladimir Calzadilla Moreira^{IV}; Tte. Cor. Teresa Sotolongo Hernández^I

^IEspecialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Bioestadística. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La farmacovigilancia es la disciplina científica imprescindible para afrontar los problemas que plantea un arsenal de medicamentos que no deja de crecer en variedad y potencia.

OBJETIVO: Caracterizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia del Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo que incluyó todos los pacientes ingresados durante un mes, que fueron monitorizados diariamente mediante interrogatorios farmacológicos, pases de visita y revisión de Historias Clínicas.

RESULTADOS: De 206 pacientes, 21 presentaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos (10,2 %); la Unidad de Cuidados Especiales del Cuerpo de Guardia y la Terapia Intermedia de Cirugía resultaron los de mayores porcentajes (15,0 y 11,7 %). Las manifestaciones clínicas más frecuentes se relacionaron con el *rash* cutáneo, cefalea y náuseas (12,5 %). Predominaron los pacientes de 60 años y más (47,6 %) y del sexo femenino (71,4 %). Los antimicrobianos fueron los más reportados con 33,3 %, seguidos de los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (23,8 %). Existió un predominio de las

sospechas de reacciones adversas a medicamentos del sistema nervioso central y periférico (28,1 %), seguidos del sistema gastrointestinal (25,0 %) y de piel (21,8 %). Prevalcieron las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de severidad moderada (52,3 %), y al analizar la relación medicamentos-sospechas de reacciones adversas a medicamentos se obtuvo una superioridad de las probables (52,3 %).

CONCLUSIONES: La aparición de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en los Servicios de Terapia es considerable. Los antimicrobianos aportaron el mayor porcentaje de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. El sistema de órganos más afectado fue el nervioso central y periférico y las sospechas de reacciones adversas a medicamentos moderadas se presentaron en mayor porcentaje, con un predominio de las evaluadas como probables.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamentos, Servicios de Terapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pharmacosurveillance is the indispensable scientific discipline to face the problems of a group of drugs increasingly growing in variety and potency.

OBJECTIVES: To characterize the suspicions of adverse reactions to drugs in the Therapy Service of "Dr. Luís Díaz Soto" Higher Institute of Military Medicine.

METHODS: We made a prospective and descriptive study including all patients admitted during a month that were daily monitored by means of pharmacological questionnaires, medical rounds, and review of medical histories.

RESULTS: Of 206 patients, 21 had suspicions of adverse reactions to drugs (10.2 %). The Special Care Unit (SCU) of the Emergency Department, and the Surgery Intermediate Therapy Unit showed the greatest percentages (15.0 and 11.7 %). The most frequent clinical manifestations were related to skin rash, headache, and nausea (12.5 %). There was a predominance of patients aged 60 and over (47.6 %) and of females (71.4 %). The antimicrobial agents were the most reported with a 33.3 %, followed by analgesics, antipyretics, and anti-inflammatory agents (23.8 %). It was observed a prevalence of suspicions of adverse reactions to drugs of the central and peripheral nervous system (28.1 %), followed by the gastrointestinal system (25.0 %), and skin (21.8 %). The suspicions of adverse reactions of moderate severity to drugs prevailed (52.3 %). On analyzing the drugs/suspicious of adverse drug reactions ratio, we found a superiority of the probable ones (52.3 %).

CONCLUSIONS: The appearance of suspicions of adverse reactions to drugs in the Therapy Service is significant. The antimicrobial agents presented the highest percentage of suspicions of adverse reactions to drugs. The central and peripheral nervous system was the most affected, and the suspicions of moderate adverse reactions to drugs were greater, with a predominance of those evaluated as probable.

Key words: Adverse drug reaction, Therapy Service.

INTRODUCCIÓN

De un fármaco se conocen los elementos farmacológico y toxicológico cuando se comercializa, pero esto no significa que su administración este exenta de riesgos ya que se desconoce el amplio perfil de reacciones adversas que puede producir a corto, mediano o largo plazo.¹ Los estudios de prerregistro y comercialización se realizan en pocas personas, en poblaciones seleccionadas (que suelen excluir a los más viejos y a los muy jóvenes) y durante periodos muy cortos, en condiciones fisiológicas definidas, que no son todas las que realmente poseerá el universo de enfermos que utilizaran el medicamento.²

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físicas y químicas, farmacocinéticas, asociación a otro fármaco, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), otras por las características del individuo (edad, sexo, estado inmunológico, predisposición genética y hábitos tóxicos) y en otras, ambas variables, en pacientes y en medicamentos son importantes.^{3,4}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las RAM se definen como cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.⁵

Para conocer el impacto sanitario de las sospechas de RAM puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general las sospechas de RAM suelen ser de carácter leve o moderado, no hay que olvidar que también pueden producir la muerte o ser responsable de lesiones irreversibles.⁶

Los primeros reportes y sospechas de RAM datan de finales del siglo XIX, cuando se formó una comisión encargada de estudiar los casos de muerte súbita ocurrida en pacientes anestesiados con cloroformo en Inglaterra y de los casos de ictericia entre pacientes sifilíticos tratados con arsenicales.^{7,8} En la década de los 30 del siglo XX, en los Estados Unidos de América ocurrieron más de 100 muertes en niños por la administración de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente. Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que fue creada la Food and Drug Administration (FDA), la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.³

El suceso que puede ser considerado como definitorio es conocido como "El desastre de la talidomida" ocurrido a inicios de los 60, con posterioridad a la introducción en el mercado de este medicamento, se detectó un marcado incremento de malformaciones genéticas hasta entonces extremadamente raras llamadas focomelia, que se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos en las extremidades, identificándose a la talidomida como la responsable, lo que decidió su retirada del mercado.^{9,10}

Es a raíz del desastre de la talidomida que se toma conciencia en el ámbito mundial del peligro del uso de los medicamentos sin un sistema de vigilancia. En 1970 la OMS estableció como parte de sus programas y objetivos velar por la seguridad de los medicamentos surgiendo así la Farmacovigilancia, la cual se encarga del estudio y evaluación poscomercialización de los efectos agudos y crónicos de los tratamientos farmacológicos en la población.^{11,12}

La información obtenida de diversos estudios muestra que las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) en hospitales constituyen en la actualidad una patología emergente, con una elevada repercusión asistencial y económica.¹³ Resultados publicados por la revista *JAMA* sobre una compilación de 39 estudios prospectivos realizados en EE.UU. durante un periodo de 32 años en hospitales, muestran que las SRAM alcanzan el 1,5 % de las admisiones hospitalarias, de ellas el 6,7 % son de gravedad y el 0,32 % mortales.¹⁴ Datos recientes indican que 100 000 americanos mueren cada año por RAM, una de las 6 primeras causas de muerte en EE.UU. y 1,5 millones son hospitalizados.^{14,15}

Otros estudios estiman que las SRAM causan entre el 0,86 y el 3,9 % de las visitas a los servicios de urgencia y es responsable del 0,5 al 0,9 % de la mortalidad en pacientes hospitalizados.¹⁶

Pese a los avances que se vienen obteniendo en Cuba con el Sistema Cubano de Farmacovigilancia, no se conoce el impacto que para la morbilidad y mortalidad hospitalaria representan las SRAM. El conocimiento de la frecuencia de ocurrencia y gravedad de esta complicación resalta su importancia y la necesidad de su estudio.

Es por ello que se realiza este estudio con el objetivo de caracterizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes atendidos en los Servicios de Terapia del Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" durante el periodo del 15 de enero al 15 de febrero de 2006.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo entre el 15 de enero al 15 de febrero de 2006 en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", en Ciudad de La Habana. El universo estuvo constituido por todos los pacientes ingresados en las salas de terapia de dicho hospital en el período antes descrito. Se realizó la búsqueda activa de pacientes con SRAM mediante la monitorización diaria de estos, lo que comprendía la recogida de datos del registro de ingresos en las salas de terapia, y de la historia clínica donde se tuvo en cuenta los antecedentes patológicos personales, antecedentes de alergia a medicamentos, impresión diagnóstica, evolución médica, evolución de enfermería e indicaciones médicas. Se realizó la anamnesis farmacológica al paciente teniendo en consideración medicamentos ingeridos en los últimos 3 meses y las reacciones adversas contenidas en el Formulario Nacional de Medicamentos según fármacos. Una vez detectado el paciente con SRAM se procedió al llenado del modelo de notificación el cual estuvo disponible en cantidades suficientes y posteriormente se aplicó el algoritmo en conjunto con el Farmacoepidemiólogo del hospital. Se participó en los pases de visita junto al personal médico y se comunicó al personal médico del servicio el resultado de este para la toma de decisiones y el monitoreo continuo del paciente hasta su egreso.

La información se procesó de forma computadorizada como medidas de resumen se utilizó para las variables cualitativas el porcentaje y la razón.

En la investigación se tuvieron en cuenta los principios básicos de la ética médica, y se hizo uso de la beneficencia en el manejo y la divulgación de los datos.

RESULTADOS

Se realizó una monitorización intensiva de 206 pacientes; de estos, 21 presentaron SRAM, con un porcentaje de aparición de 10,2 %. Los mayores porcentajes se apreciaron en la Unidad de Cuidados Especiales del Cuerpo de Guardia, Terapia Intermedia de Cirugía y Terapia Intensiva de Adultos con 15,0; 11,7 y 10,5 % respectivamente.

La razón de RAM en la institución fue de 1,52 %. Las manifestaciones clínicas más frecuentes correspondieron al *rash* cutáneo, la cefalea y las náuseas con un 12,5 % de aparición, seguidas del prurito y los escalofríos con un 9,4 %.

En la [figura 1](#) se puede apreciar que existe una relación inversa entre la edad y la sospecha de RA; el grupo de 60 años y más resultó el de mayor cantidad de reportes con 10, que representa el 47,6 % del total, mientras que el grupo de 15 a 29 años, con un paciente reportado (4,8 %) es el de menor número de casos sospechosos.

Con respecto al sexo como factor predisponente de ocurrencia de RAM, se apreció un predominio del femenino con un 71,4 % de los diagnósticos ([fig. 2](#)).

Al observar la distribución de sospechas de RAM por grupos farmacológicos ([fig. 3](#)), se puede apreciar que los antimicrobianos son los miembros del subgrupo de medicamentos de más casos reportados (7; 33,3 %). Le siguen en orden descendente el grupo de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios con 5 SRAM (23,8 %). Los grupos de medicamentos utilizados en la insuficiencia cardíaca y los antiasmáticos fueron los de menor cantidad de reportes de SRAM, cada uno con un caso. Sin embargo, no hubo ningún medicamento específico que tuviera un predominio estadísticamente significativo en cuanto a mayor cantidad de casos sospechosos de reacciones adversas.

En la [figura 4](#) se puede observar que existe un ligero predominio de las manifestaciones del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico como sospechas de reacciones adversas con 9 observaciones (28,1 %), por encima de las 8 reportadas en el sistema gastrointestinal (25 %) y las 7 descritas en la piel (21,8 %).

Como se puede apreciar en la [figura 5](#), las reacciones adversas de severidad moderada con un 52,4 % del total fueron las predominantes. Es de señalar que en el período estudiado no ocurrieron reacciones adversas con desenlaces fatales.

Al analizar la relación de medicamentos-sospechas de RAM ([fig. 6](#)) se puede observar que la reacción adversa probable, con 12 sospechas (52,4 %), predominó debido a que en la mayoría de los casos no hubo readministración del fármaco causal de la reacción, ni cuantificación en fluidos biológicos de este.

DISCUSIÓN

El comportamiento de la aparición de reacciones adversas en el hospital resulta similar a lo reportado por la literatura médica internacional que señala cifras entre 0,9 y 35 % para el medio hospitalario. Un meta-análisis realizado en Francia, en el cual se incluían 69 estudios con datos evaluables de 412 000 pacientes, mostró una

proporción global de 4.9 %. En los escasos estudios realizados en Cuba los resultados varían entre un 3,6 y un 25 %.^{1,11,14,16,17}

La distribución de las RAM en el estudio coincide con las 10 primeras causas de SRAM más reportadas en el mundo. Según datos del año 2004 de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia las reacciones adversas más frecuentes fueron el rash, los vómitos, la cefalea, la fiebre, los mareos, la disnea, la tos y las náuseas, lo que coincide en gran parte con lo observado en las salas de terapia del hospital.^{12,13,18}

Diversos autores plantean que la edad altera la farmacocinética y las propiedades de los fármacos; los ancianos de forma particular son más susceptibles en relación con el adulto joven por alteración en la absorción, distribución, función renal disminuida y capacidad metabolizante disminuida. Según estudios realizados en Inglaterra, al examinar la relación de la edad con la SRAM, refieren porcentajes en mayores de 60 años de hasta un 50 %. En Cuba, el 18,5 % de los reportes de RAM en el año 2004 correspondieron a los adultos mayores.¹⁷⁻¹⁹

Sin embargo, diversos estudios internacionales le atribuyen a la mujer una mayor probabilidad de sufrir RAM, lo que se debe a una mayor tendencia a la exposición a fármacos, a tener una menor masa corporal y además, a presentar diferencias hormonales con los hombres. En el reporte anual de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV) del año 2004, al igual que en años anteriores, predominó el sexo femenino con un 64.6% por encima del sexo masculino con un 35,4 %.¹⁷⁻¹⁹

En el reporte de la UCNFV, la distribución de SRAM según fármacos ubicó en los 3 lugares a los antimicrobianos con 32,9 %, los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios con un 16,2 % y a los antihipertensivos con un 11,9 %. Por otro lado, aparecen la penicilina repilenta con 6,9 %, el captopril con 5,7 % y la penicilina cristalina con 3,2 % como los medicamentos con mayores porcentajes de reacciones adversas.

Un meta-análisis de 22 estudios encontró que los antimicrobianos y los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios aparecen citados en 15 estudios como los de mayor aporte a las RAM.^{14,16}

La UCNFV reporta además que en el 2004, los órganos o sistemas de órganos donde predominaron las RAM fueron: la piel (30,6 %), el sistema gastrointestinal (19,5 %) y el sistema nervioso central y periférico (15,3 %).^{18,19}

Por otro lado, en el reporte del 2003 de la UCNF, la mayoría de las RAM, de acuerdo con la severidad de estas, fueron clasificadas como leves con un 52,2 % del total, seguidas de las moderadas con un 45,3 %. Sin embargo, en el 2004 hubo una inversión de estos resultados con un 49,8 % de las RAM moderadas, mientras el 48,3 % fueron clasificadas como leves. En el estudio realizado en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto", la severidad estuvo en relación con los servicios vigilados en el medio hospitalario, las características fisiopatológicas de los pacientes ingresados en estos servicios, las características fisicoquímicas de los medicamentos y sus presentaciones farmacéuticas, los esquemas terapéuticos utilizados en relación con la vía de administración de los fármacos, la dosis y los intervalos de administración, además de la asociación de otros fármacos, lo que puede producir para algunos autores una amplia gama de reacciones adversas. El reporte de la UCNF del 2003 estuvo basado en una mayor cantidad de informes recibidos de la atención primaria de salud (81 %), lo que

podiera justificar la mayor cantidad de reportes leves, mientras que la atención secundaria solamente aportó el 14,9 %.^{17,19, 20}

Las RAM probables (52,4 %) fueron las que predominaron ya que en la mayoría de los casos no hubo readministración del fármaco causal de la reacción, ni cuantificación en fluidos biológicos de este, en segundo lugar estuvieron las RAM posibles con 19,1 %. En el reporte del año 2004 de la UCNFV predominaron también las RAM probables, pero en un 76,9 %, seguidas de las RAM posibles con un 16,5 %.¹⁷

En conclusión, la aparición de SRAM en los Servicios de Terapia del Hospital Luis Díaz Soto es considerable, fundamentalmente en la Unidad de Cuidados Especiales de Cuerpo de Guardia. Los antimicrobianos aportaron el mayor porcentaje de SRAM, seguidos por los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. El sistema de órganos más afectado fue el nervioso central y periférico, y las SRAM moderadas se presentaron en mayor porcentaje, con un predominio de las evaluadas como probables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia Frank D, López GJ. La Farmacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud de Cuba. La Habana: CCDFv; 2002.
2. Naranjo AC, Busto UC. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo AC. Métodos de Farmacología Clínica. Toronto: El Servier Science; 1992. p. 330-48.
3. Laporte JR, Capella D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos En: Laporte JR. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, SA; 1993. p. 95-6.
4. Laporte JR, Carné I. Estudio de las reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. Med Clin. 1989;92:536-8.
5. Laporte JR, Armadans L, Carné I. Estudio de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Med. Clin. 1998;91:124-7.
6. Goodman G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México DF: Mac Graw-Hill Interamericana; 1996. p. 21-30.
7. Mc Kendrick JG, Newman D. Report of the action of the anaesthetise. Br Med J. 1980;2:957.
8. Medical Research Council. Toxic effects following the use of arsenobenzol preparations. Special Report Series, 1982:66.
9. Mc Briden WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lon Cat. 1961; 2:1358.
10. Spostrom H, Nilsson R. Thalidomide and the power of the drug comprimés. Middlesex: Penguin Books; 1972.

11. Peña M. Farmacovigilancia en la literatura médica cubana. Rev Cubana Farm. 1996;30:106-12.
12. Garcia Debesa F, López GJ, Peña JP, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a net work approach. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:333-6.
13. Otero López MJ, Bajo Bajo A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. Rev Clin Esp. 1999;199:796-805.
14. Lazarou J, Pomerans BH. Incidence of adverse drug reaction in hospitalised patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279:1200-5.
15. Strom LB What is Pharmacoepidemiology? En: Strom LB. Pharmacoepidemiology. England: John Wiley Sons Ltd; 2002. p. 15-20.
16. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a metaanalysis of observational studies. Pharmacy World & Science. 2002;24:46-54.
17. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med. 1995;155:1949-56.
18. García Debesa F, Jiménez G. Principales resultados del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: CDF; 2004.
19. CDF. Boletín de Farmacovigilancia. La Habana:UCNFv; 2004.
20. CDF. Boletín de Farmacovigilancia. La Habana: UCNFv; 2003.

Recibido: 9 de junio de 2008.
Aprobado: 14 de julio de 2008.

Dr. *Héctor Lara Fernández*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Ave Monumental y Carretera de Asilo. Habana del Este, La Habana, Cuba.
Correo electrónico: farenaal@infomed.sld.cu

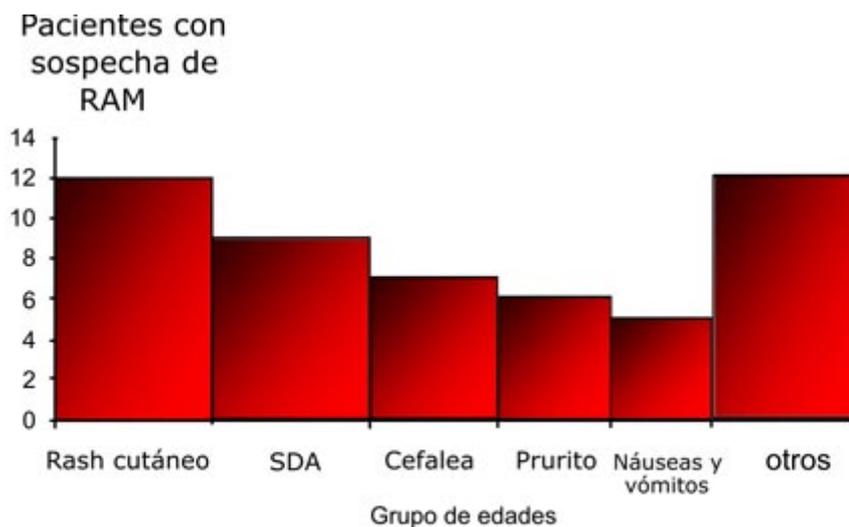


Fig. 1. Distribución de pacientes con SRAM por grupos de edades. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

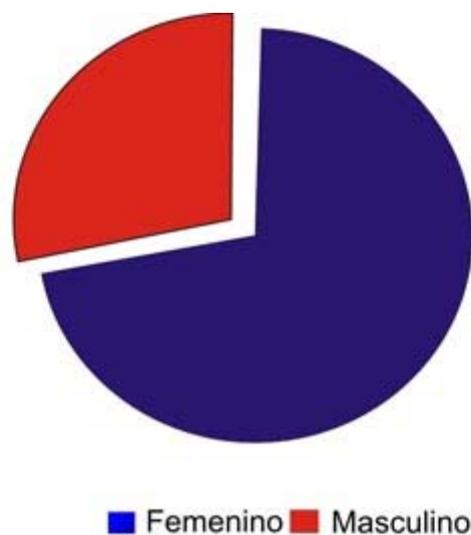


Fig. 2. Distribución porcentual de pacientes con SRAM por sexo. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

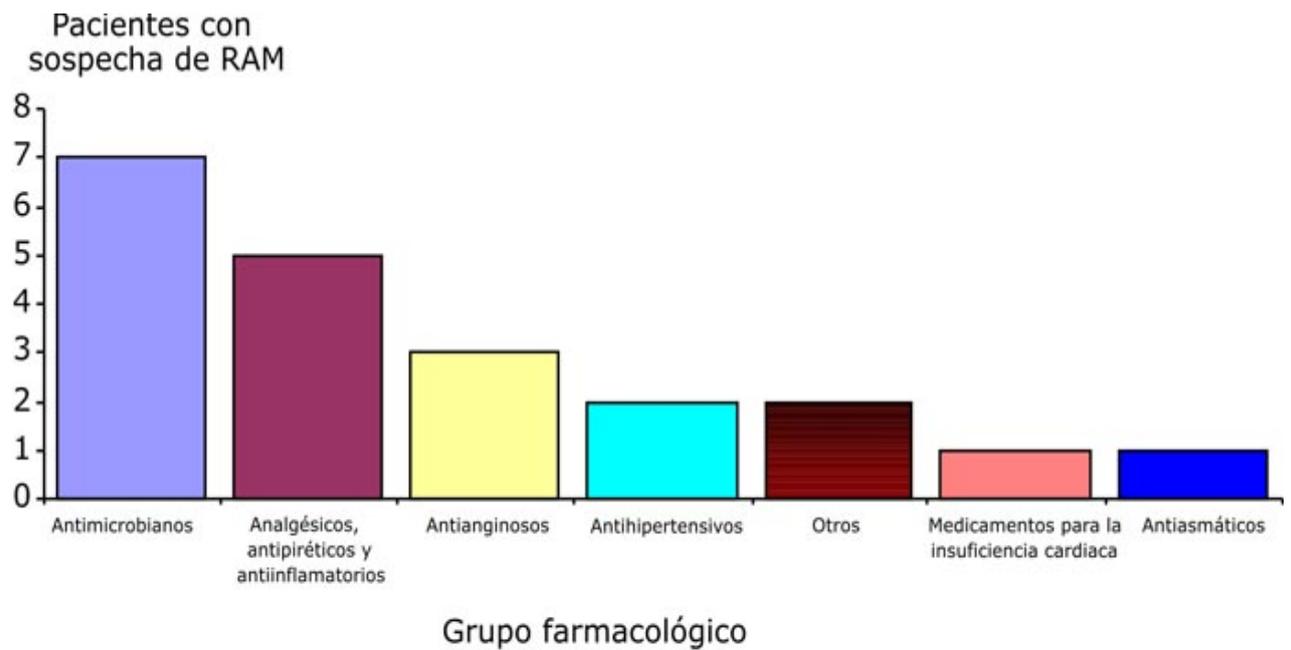


Fig. 3. Distribución de pacientes con SRAM por grupo farmacológico. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

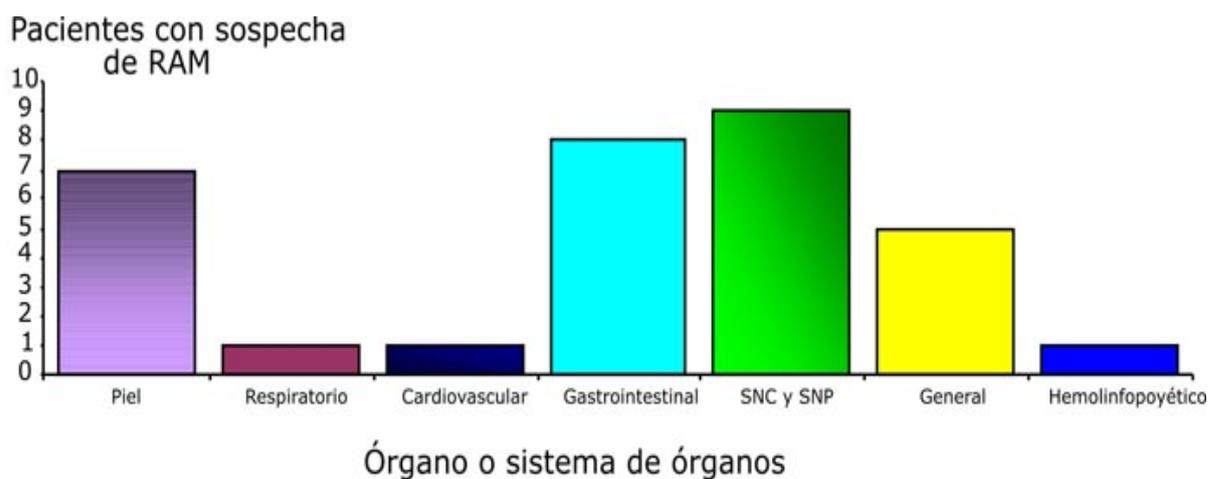


Fig. 4. Distribución de pacientes con SRAM por órgano o sistema de órganos. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

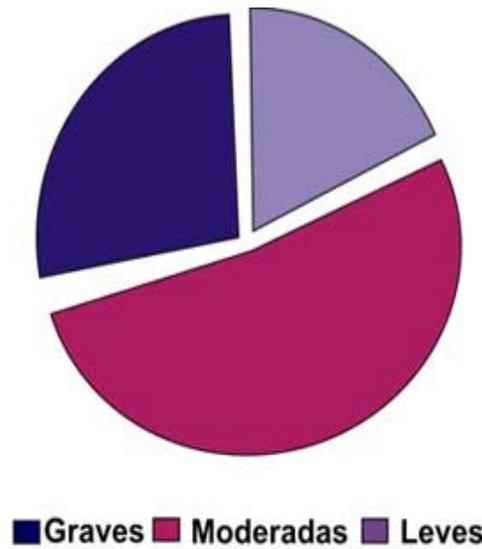


Fig. 5. Distribución de pacientes con SRAM según severidad. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".

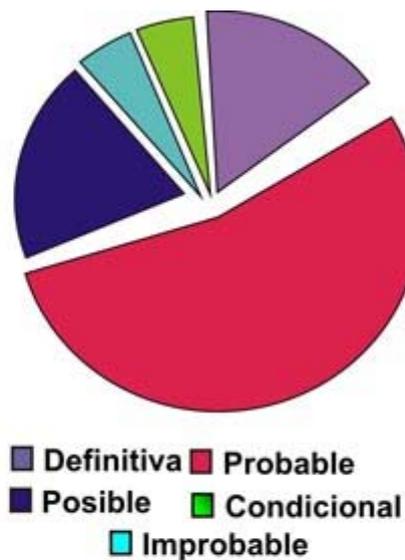


Fig. 6. Distribución porcentual de pacientes según relación de medicamentos SRAM. Servicios de Terapia. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".