



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS MORTALES. CUBA 2000 - 2008.

Giset Jiménez López^a, María J. Tasé Martínez^b,
María de los A. Peña Machado^c, Alfredo Hernández Núñez^d.

^aUnidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

^bFCM Julio Trigo López. ^cInstituto Finlay.

^dHospital Materno Infantil A.A.Aballí.
Ciudad Habana. Cuba.

[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2012;2:21-26

[Comentario del revisor Dr. Martín de Frutos Herranz MD. PhD.](#) Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica. Profesor de Farmacología. Universidad de Burgos. España.

[Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar MD. PhD.](#) Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria.

RESUMEN:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de farmacovigilancia, utilizando los 256 reportes de sospecha de reacciones adversas por medicamentos que evolucionaron hasta la muerte del paciente, recibidos del 2000 al 2008 en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Se caracterizaron de acuerdo a edad, sexo, fármaco sospechoso, grupo farmacológico y sistema de órganos afectados, causalidad, frecuencia de aparición y se describieron los posibles factores condicionantes y reacciones evitables.

Los adultos fueron los más afectados (47%), con ligero predominio del sexo femenino (53%), el grupo farmacológico J aportó más notificaciones (44.5%), viéndose mayormente asociada la penicilina G cristalina (44 notificaciones). Los eventos generales (37.5%) predominaron con 82 reportes de shock anafiláctico, el 50.4% de las reacciones fueron clasificadas probables y de baja frecuencia de aparición.

Se encontraron evitables por indicación inadecuada el 15.8% y al parecer el uso de 2 ó más fármacos (58.1%) contribuyó a la aparición de las reacciones adversas medicamentosas.

PALABRAS CLAVES: Palabras claves: farmacovigilancia, reacciones adversas, RAM mortales.

SUMMARY:

Observational, descriptive, retrospective, pharmacovigilance, using the 256 reports of suspected adverse drug reactions that evolved into the patient's death, received from 2000 to 2008 in the National Pharmacovigilance Coordinadora. Were characterized according to age, sex, suspected drugs, drug group and body system affected, causation, frequency and to describe the potential determinants and preventable reactions.

Adults were the most affected (47%), with slight female predominance (53%), the drug group contributed more notifications J (44.5%), finding associated mostly crystalline penicillin G (44 notifications). General events (37.5%) were 82 reports of anaphylactic shock, 50.4% of reactions were classified as probable and low frequency.

Indications were found unsuitable preventable 15.8% and apparently the use of two or more drugs (58.1%) contributed to the occurrence of adverse drug reactions.

KEYWORDS: pharmacovigilance, adverse reactions, ADR fatal.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad gracias a los conocimientos alcanzados en biología molecular, genética, inmunología y otras, el enfoque terapéutico de muchos padecimientos ha cambiado contando con un gran arsenal para el control y prevención de la mayoría de las enfermedades. El número de medicamentos casi tiende al infinito, paralelamente aparecen una serie de repercusiones sobre el médico, el paciente y la sociedad ya que su empleo permite la solución de problemas de salud pero así mismo puede crear otros no menos importantes.

La utilidad de un tratamiento debe definirse por: los beneficios que produce el tratamiento de la enfermedad, más el peligro de no tratar la misma, menos los efectos adversos de la terapéutica. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fueron definidas por La Organización Mundial de Salud (OMS) como una respuesta a un medicamento, nociva y no intencionada y que se produce con las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de cualquier enfermedad, así como para modificar una función fisiológica.

Estudios epidemiológicos han demostrado que entre el 0,86 y el 3,9% de las visitas a los servicios de urgencias son causadas por las RAM y que alrededor de un 5 a un 10% de los ingresos se deben a reacciones de este tipo, afortunadamente un gran número suelen ser leves, pero cerca de un 20% pueden poner en peligro la vida e incluso un 2,9% suelen ser fatales. Los datos expuestos anteriormente reflejan que actualmente las RAM prolongan la hospitalización, aumentan el costo, teniendo un doble impacto, el social y el económico, además de encontrarse en algunos países dentro de las primeras causas de muerte constituyendo un problema de salud.

En Cuba la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia (UNCFv) del Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), recepciona, evalúa y registra las sospechas de RAM, lo que ha permitido conocer la magnitud y trascendencia de este indicador en la población general. El hecho de centrar las principales características de las reacciones adversas medicamentosas mortales en Cuba en el presente estudio, facilita la interpretación de las mismas y sienta las bases para estudios futuros, además, una vez divulgados los resultados permitirá que se comparen con estudios internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, de farmacovigilancia utilizando las notificaciones espontáneas recibidas en la UNCFv, basado en los 256 reportes de sospecha de reacciones adversas por medicamentos que evolucionaron hasta la muerte del paciente, en la población cubana durante el período del año 2000 al 2008.

La confiabilidad del sistema se basa en la calidad de la notificación, la cual tiene tres filtros de revisión y es llevado a cabo por farmacoepidemiólogos o profesionales de la salud muy bien entrenados en esta actividad, ya fuese a nivel municipal, provincial o nacional, según resolución ministerial.

La información fue recogida mediante la revisión de la Base de Datos de la UNCFv. Esta base almacena los datos que se recogen de los modelos de notificación espontánea que llegan de todo el país, dividiéndolos en campos que son nombrados según el dato que recogen (ejemplos: fecha de notificación, edad del paciente, sexo, provincia, municipio, procedencia de la notificación según nivel de atención de salud, RAM principal, otras RAM, medicamento sospechoso, otros medicamentos, lote, dosis diaria, vía de administración, si requirió o prolongó hospitalización, si se suspendió la medicación, si hubo mejoría al suspenderla, si hubo reexposición al fármaco, si reapareció la reacción al reexponerlo, desenlace de la reacción, necropsia en caso de fallecimiento, otras observaciones).

En el presente estudio, de dicha base de datos se filtraron todas aquellas reacciones que habían evolucionado hasta la muerte del paciente. Para el análisis de los resultados se emplearon técnicas de estadística descriptiva y se utilizaron medidas de resúmenes como porcentajes y promedios.

RESULTADOS.

Durante el período analizado en el estudio fueron recibidas en la UNCFv 111932 notificaciones de sospechas de RAM, de ellas 256 pertenecían a reacciones adversas mortales, representando el 0.2%. Según grupos de edades, predominaron las RAM

mortales en adultos con un 47%, seguido de la población geriátrica con un 30.5% y los niños con 22.5%. En la distribución por sexo, de forma general hubo un ligero predominio del femenino (53%) sobre el masculino (47%), aunque en la población pediátrica predominó (15.7%) el sexo masculino sobre el femenino (6.8%).

Según fármacos sospechosos, las penicilinas G fueron las más asociadas con RAM mortales (44 reportes para la sódica y 19 para la rapilenta), siendo el shock anafiláctico la reacción que con mayor frecuencia produjeron (28 y 13 respectivamente). Les sigue la estreptoquinasa con 10 muertes, predominando los trastornos hemorrágicos y la hipotensión con 2 notificaciones de cada una. El 5-fluouracilo y la cefazolina estuvieron relacionados con 6 sospechas de RAM mortales cada uno, en el primero predominó la neutropenia con 3 repotes y en el segundo el shock anafiláctico con 5.

De acuerdo a la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), el grupo más notificado correspondió al J, al que pertenecen los antibióticos sistémicos y las vacunas, con 114 notificaciones (44.5%), de ellas 44 por penicilina G sódica; el segundo grupo fue el N (Sistema nervioso central) con 54 reportes (21.1%), destacándose la dipirona y el paracetamol con 5 reportes cada uno y seguidamente el grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores) con 29 (11.3%), perteneciendo 6 reportes al 5-fluouracilo.

En la distribución según sistema de órganos afectados, las afectaciones generales estuvieron presentes en 96 notificaciones (37.5%), siendo la RAM más frecuente el shock anafiláctico (82 reportes), de ellas el mayor número (28) producidas por penicilina G sódica; en segundo lugar las manifestaciones cardiovasculares con 64 notificaciones (25%), predominando la parada cardiorrespiratoria con 34 reportes, de ellos 5 por penicilina G sódica.

La relación de causalidad se estableció para las RAM mortales según el algoritmo de Karch y Lasagna, considerándose el 50.4% como reacciones probables, seguidas de las posibles con un 31.6%, solo el 2.3% fueron definitivas. Según frecuencia de aparición se encontró un predominio de las RAM ocasionales con 112 reportes para un 43.8%, seguidas de las raras con 80 reportes (31.2%) y cabe señalar que se encontraron 41 (16%) casos de efectos adversos no descritos en el formulario nacional de medicamentos.

Al analizar los posibles factores que pudieran haber condicionado la aparición de RAM mortales en el período estudiado, no se encontró predominio de los que tenían APP (50%) sobre los que no (50%) y se observó un ligero predominio (58.1%) de los que tomaban 2 ó más fármacos. Según los resultados, el 15.8% de las reacciones eran evitables por indicación inadecuada, el 3.1% por automedicación y no se encontró ninguna por esquema de tratamiento inadecuado (dosis, intervalo entre dosis y duración del tratamiento).

DISCUSIÓN.

El predominio de RAM mortales en los adultos, encontrado en este estudio, no se corresponde con lo descrito tradicionalmente en la literatura, pues se consideran los ancianos, la población de mayor riesgo, ya que en ellos concurren la asociación de varias enfermedades, sean crónicas o no, la polifarmacia, la posibilidad de interacciones medicamentosas, los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia, lo cual hace que sean pacientes muy vulnerables a sobredosis relativas y otras toxicidades de los medicamentos, aumentando el riesgo de muerte en esta edad extrema de la vida¹.

Se debe tener en cuenta que el estudio se ha basado en la notificación espontánea de reacciones adversas, método de bajo costo pero que depende mucho de la voluntad, el tiempo disponible y de los conocimientos que tiene sobre el tema el personal que notifica, por lo cual la infranotificación es su principal desventaja².

En cuanto al predominio del sexo femenino encontrado, se comporta igual a lo que reporta la literatura, que plantea que las mujeres son más propensas a padecer efectos adversos y algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres, aumentando el riesgo de RAM, así como de su gravedad y desenlace³⁻⁴.

Se hace necesario resaltar que en los niños varones las RAM mortales duplica el número de las hembras, esto quizá lo explique que se ha descrito en algunas edades dentro de ese período predominio de ciertas enfermedades, entre ellas las infecciosas, en el sexo masculino, lo que podría aumentar la prescripción de medicamentos en éstos y el riesgo que ello implica⁵.

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 ésta 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 antimicrobianos⁶⁻⁷.

Los problemas de seguridad asociados a la estreptoquinasa recombinante son atribuidos a su potencial antigénico, su corta vida media y su falta de especificidad sobre la fibrina. La hipotensión se ha relacionado con la velocidad de la infusión y los trastornos hemorrágicos con su mecanismo de acción trombolítico; diferentes estudios coinciden con estos resultados⁸⁻⁹.

Las infecciones son bastante frecuentes como causa de morbilidad en la vida de las personas, ocurren a cualquier edad y si son de origen bacteriano necesitan tratamiento antimicrobiano, de ahí que estos fármacos sean ampliamente utilizados y expongan

sus efectos terapéuticos así como los indeseables, entre ellos la anafilaxia, la cual puede tener un desenlace fatal. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se consideran los fármacos más utilizados por sus propiedades tanto analgésica como antiinflamatoria, así como para tratar la fiebre, como grupo farmacológico tienen amplias indicaciones y efectos adversos^{1, 10}, en el Reino Unido, son responsables de 12.000 ingresos hospitalarios anuales por RAM, éstos causan aproximadamente 2.000 muertes al año¹¹; en Cuba han ocupado el segundo lugar dentro de los grupos farmacológicos con mayor número de reportes de RAM recibidos en la UNCFv en los últimos 9 años.

La incidencia de las enfermedades neoplásicas también se ha incrementado, ocupan el segundo lugar como causa de muerte en Cuba y en el mundo¹²⁻¹³, en el tratamiento antineoplásico constituye un reto el de poder ajustar los esquemas de tratamiento y lograr un resultado final terapéutico, poco tóxico; al ser medicamentos con un índice terapéutico muy estrecho. Los resultados del presente estudio, se corresponden con lo planteado en la literatura, donde diversos trabajos plantean que los fármacos con mayor número de notificaciones de RAM se encuentran entre los antimicrobianos, los AINEs, analgésicos y los antineoplásicos, los cuales también se han relacionado con mayor incidencia de sospechas de muerte por RAM¹⁴⁻¹⁵.

Las reacciones alérgicas, las cuales se consideran generales según sistema de órganos, no guardan relación con la dosis, no son predecibles, tienen incidencia y morbilidad baja pero una mortalidad elevada, la relación de las penicilinas G con este tipo de reacción encontrada en el estudio coincide con la literatura revisada, lo cual se ha expuesto anteriormente.

En relación con las reacciones cardiovasculares, no se encontró en la literatura revisada un trabajo que haga referencia solamente a las RAM mortales con el que se pudiera comparar este resultado y en los estudios que analizan todas las RAM no aparecen las penicilinas como los fármacos que más causaron reacciones cardiovasculares, creemos que las mismas pudieran ser el resultado de un proceso anafiláctico, en el cual según plantea la literatura puede producirse un colapso cardiovascular secundario a insuficiencia respiratoria o primario sin síntomas respiratorios debido a una disminución crítica del volumen plasmático¹⁶.

En relación con la causalidad, podría esperarse que la frecuencia de RAM posibles fuera mayor, ya que más del 50% de los pacientes estaban consumiendo otros fármacos y tenían antecedentes patológicos, pero la imputabilidad con el fármaco sospechoso pudo establecerse a partir de las discusiones de expertos del hospital y del grupo nacional, además se cuenta con las necropsias en los pacientes en quienes se realizó (32.4%), confirmando la causalidad. Solamente el 2.3% se clasificaron como definitivas, hecho que ha sido descrito en la literatura ya que para que la reacción sea clasificada de ese tipo tiene que haber reexposición y reaparición de la reacción y además de no ser ético reexponer al paciente a un fármaco cuando se sospecha una RAM, en éstos también cuenta el haber fallecido tras la primera exposición al medicamento o no haberse recuperado de la reacción y por ende no poderse reexponer.

Según frecuencia de aparición, la mayor parte son reacciones conocidas, descritas en la literatura, sin embargo la mayoría de las reacciones fueron de baja frecuencia de aparición y no fue despreciable el número de reportes de RAM no descritas (16%), este comportamiento se consideró interno del país, porque no se encontró en la bibliografía revisada un estudio que exponga la frecuencia de aparición de RAM mortales en otros países.

Era de esperar que al coexistir enfermedades y tratamientos se expresaran en mayor cuantía los efectos indeseables de los medicamentos, sin embargo el estudio refleja que la presencia de APP al parecer no influyó, ya que de todos los pacientes fallecidos por RAM, el 50% tenían APP y el 50% no.

En relación con el consumo de otros fármacos se podía esperar el resultado encontrado en el estudio, donde hubo predominio de RAM mortales entre los que se encontraban polimedcados, ya que según reporta la literatura, si un paciente está tomando 5 medicamentos, existe la probabilidad de 50% de una interacción clínicamente importante; cuando son 7 los fármacos por paciente, la posibilidad se incrementa al 100 % y el 20 % de ellos podrían ser con manifestaciones de reacciones adversas severas¹⁷⁻¹⁸. Sería importante insistir en el interrogatorio de los antecedentes patológicos personales y el consumo de otros fármacos, con el fin de poder evaluar mejor estos resultados, ya que el comportamiento anterior podría deberse además al llenado inadecuado de la planilla de notificación.

Las reacciones adversas evitables también denominadas en la literatura "acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles", que son los causados por errores de medicación, ocasionan en EE.UU. más de 7.000 muertes anuales¹⁹⁻²⁰. Tratándose de RAM que condujeron a la muerte del paciente, no fue despreciable la cantidad de reacciones evitables o prevenibles encontradas en este estudio por indicación inadecuada, por lo que se hace necesario en estudios futuros revisar los factores relacionados con la calidad de la prescripción, así como realizar estudios que determinen el costo humano y económico de las reacciones potencialmente prevenibles y adoptar medidas al respecto.

REFERENCIAS

- 1.- Rodríguez DR et al. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba. 2003-2005. Rev Cub Farmacia 2007;47(3).
- 2.- Capellá D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.147-68.
- 3.- Jiménez L G, Debesa G F, Gonzalez D BE, Avila P J, Pérez P J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006; 40 (1).

- 4.- Jiménez G, Debesa F. Medicamentos y Riesgos. Revista Cubana de Farmacia 2002; 36 (Suplemento especial No 2): 217.
- 5.- Nelson JD. Pocket book of pediatric antimicrobial therapy. 20th ed. United Status of America: Willians and Wilkins; 2003.
- 6.- Petri W A. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11na ed. México DF: McGraw- Hill Interamericana, 2007; 1127-1151.
- 7.- Reacciones adversas a los medicamentos y alergia a fármacos. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Disponible en <http://www.aaaai.org/>. Revisado Octubre 2009
- 8.- Jiménez G. Vigilancia farmacológica de la Estreptoquinasa Recombinante en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio [Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Farmacología]. 1999. Hospital Calixto García. Ciudad de la Habana.
- 9.- Alfonso Orta I, García Arnao O, Triolet Gálvez A, Gómez C, Ruiz K. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. Electrón J Biomed 2008; 2: 10-18. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2008/n2/editorial.html>. Revisado noviembre 2009
- 10.- Burke A. Agentes analgésicos - antipiréticos; farmacoterapia de la gota. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11na ed. México DF: McGraw- Hill Interamericana, 2007; 671- 715.
- 11.- Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. Evidence-based health care. June 2002. Disponible en URL <http://www.ebandolier.com>. Revisado noviembre 2009
- 12.- Anuario Estadístico del MINSAP, Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2007. Disponible en: <http://www.sld.cu>. Revisado Noviembre 2009
- 13.- Ahmedin Jemal, Siegel R, Ward E, Hao Y, Jiaquan Xu, Thun MJ. Cancer Statistic 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249. Disponible en: <http://caonline.amcancersoc.org/>. Revisado diciembre 2009
- 14.- Calderón-Ospina CA, Orozco-Díaz JG. Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. Rev. Salud. 2008; 10 (2). Disponible en URL <http://www.scielosp.org/scielo.php>. Revisado noviembre 2009 .
- 15.- Austen KF. Cuadros alérgicos, anafilaxis y mastocitosis sistémica. En: Harrison. Principios de medicina interna (CD - ROM) -16a ed. (2006). Revisado Diciembre 2009 .
- 16.- García Arnao O, Alfonso Orta I, González Valcárcel L, Fernández Ruiz J. Reacciones alérgicas a medicamentos en el hospital Calixto García. Cuba 2000 - 2004. Disponible en Boletín Fármacos, 2007; 10 (5). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/>. Revisado Octubre 2009
- 17.- Committee on Safety of Medicines/MCA. Current Problems in Pharmacovigilance. 2002;28 (April):2-5.
- 18.- Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48:133-143.
- 19.- Otero-López MJ et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc) 2006;126(3):81-87.
- 20.- Gautier S et al. The cost of adverse drug reactions. Expert Opin Pharmacother 2003;4(3):319-326. Disponible en URL <http://www.scielosp.org/scielo.php>. Revisado noviembre 2009.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María J. Tasé Martínez
Profesora asistente.
FCM Julio Trigo López.
Ciudad Habana.
Cuba.
[maria.tase @ infomed.sld.cu](mailto:maria.tase@infomed.sld.cu)

Comentario del revisor Dr. Martín de Frutos Herranz MD. PhD. Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica. Profesor de Farmacología. Universidad de Burgos. España.

El trabajo de Jiménez López y cols., al estudiar la evolución mortal de las reacciones ante medicamentos, pone de manifiesto los excesivos riesgos de la medicación con defectos de control.

Aunque no se muestran datos sobre el consumo de fármacos, la exposición del número de casos mortales confirma la necesidad de insistir en las conductas que intenten reducir el problema, como pueden ser, la educación sanitaria para controlar el autoconsumo, y la vigilancia en las indicación y dosificación de los medicamentos.

Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar MD. PhD. Catedrático de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria. España

Jiménez López y cols., presentan un interesante estudio transversal en el que analizan las reacciones adversas medicamentosas mortales declaradas, de forma voluntaria, en la población cubana, desde el año 2000 al 2008.

La metodología utilizada tiene una validez incuestionable. Resalta en el trabajo la importancia de los resultados y su análisis, que merecen ser considerados en futuras publicaciones, y son adecuadamente relacionados con la literatura científica en la discusión.

Recibido, 15 de marzo de 2012.

Publicado, 10 de junio de 2012