

Características de las reacciones adversas mortales por medicamentos, Cuba 2012-2016

Varona Ramírez, Dailen¹
Jiménez López, Giset²
Alfonso Orta, Ismary³
Victoria González, Sarah Iris⁴

¹ CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, dailen@cecmed.cu

² CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, giset@cecmed.cu

³ CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, ismary@cecmed.cu

⁴ CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, sarah@cecmed.cu

Resumen:

Introducción: las reacciones adversas a medicamentos tienen diversas consecuencias negativas para la salud, representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas mortales reportadas en Cuba en el periodo comprendido entre el 2012-2016. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo y transversal de serie de casos en Farmacovigilancia, donde se analizaron los 97 reportes que evolucionaron hasta la muerte del paciente, recibidos a la Base de Datos Nacional en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia de Cuba en los años comprendidos 2012 - 2016. Se caracterizaron según variables clínicas y demográficas.

Resultados: La mayoría de los reportes recibidos fueron de La Habana (35,1%), el nivel de atención secundario de salud representó el 57,7% de los reportes. Los adultos mayores fueron los más afectados (45,4 %), en la distribución por sexo predominó el femenino (57,7%). El grupo farmacológico de los antineoplásicos e inmunosupresores aportó el mayor número de notificaciones (36,1 %), seguido de los antibacterianos (24,7%), viéndose mayormente asociada a la Ceftriaxona (6,2 %). El tipo de reacción mortal que predominó fueron el paro cardiorrespiratorio (21,6 %) y el shock anafiláctico (18,6 %). El 45,4 % de las reacciones fueron clasificadas según la imputabilidad como posibles y de rara frecuencia de aparición (35,1%).

Conclusiones: Las RAM mortales constituyen un problema de salud en el país.

Palabras clave: reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos.

I. INTRODUCCIÓN

El uso de los productos farmacéuticos en la práctica médica se ha incrementado considerablemente en los últimos años, y así también la incidencia de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos (PRM).⁽¹⁾ Según el Segundo Consenso de Granada los PRM se definen como los resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados o reacciones adversas a medicamentos (RAM).⁽²⁾ Sin embargo, para los profesionales de la salud aún le resulta difícil reconocer y prevenir estas RAM.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las RAM como aquella respuesta que es nociva y no deseada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.^(Error! No se encuentra el origen de la referencia.)

En la actualidad, las RAM constituyen un problema importante para los Sistemas de Salud, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.⁽³⁾ Estas constituyen una de las principales causas de muerte y prolongan la hospitalización de los pacientes a nivel mundial.^(4, 5)

Según la magnitud del efecto provocado en un individuo (intensidad o gravedad), se clasifican como leve, moderada, grave y mortal. Las consideradas RAM mortales son aquellas que contribuyen directa o indirectamente a la muerte de una persona.^(6, 7)

En Cuba la información disponible sobre RAM mortales es escasa, solo se ha realizado un estudio publicado en el 2012 que trata la RAM mortal propiamente dicha ⁽⁸⁾. Otros estudios realizados consideran las RAM graves y mortales al utilizar los reportes de sospecha RAM recibidos en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. Pero se desconoce las características de las RAM mortales según variables demográficas y variables propias de este tipo de reacción en el periodo del 2012 al 2016. Objetivo de la investigación: Caracterizar las reacciones adversas mortales reportadas en Cuba en el periodo comprendido entre el 2012-2016.

MÉTODO

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de serie de casos en Farmacovigilancia, en el que se analizaron todos los reportes de RAM mortales recibidos en Cuba, en el periodo comprendido del 2012 al 2016. Se trabajó con el universo compuesto por las 97 RAM que evolucionaron hasta la muerte del paciente, reportadas en la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia (FarmaVigiC) en el periodo seleccionado. Las RAM mortales se describieron de acuerdo a sexo, grupo de edad, antecedentes patológicos personales (APP), nivel de atención y provincia. Además se clasificaron de acuerdo al tipo de RAM mortal, sistema de órganos, fármaco sospechoso y grupo farmacológico.

II. RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes por grupo de edad y sexo. En la primera variable, los pacientes geriátricos estuvieron relacionados con un mayor número de reportes (44) para un 45,4 %,

seguido de los adultos (40) con un 41,2 %. Con relación al sexo, se encontró un predominio de manera general en el femenino, (56; 57,7 %) con respecto al masculino.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con notificaciones de reacciones adversas mortales según grupo de edad y sexo. Cuba, 2012 - 2016.

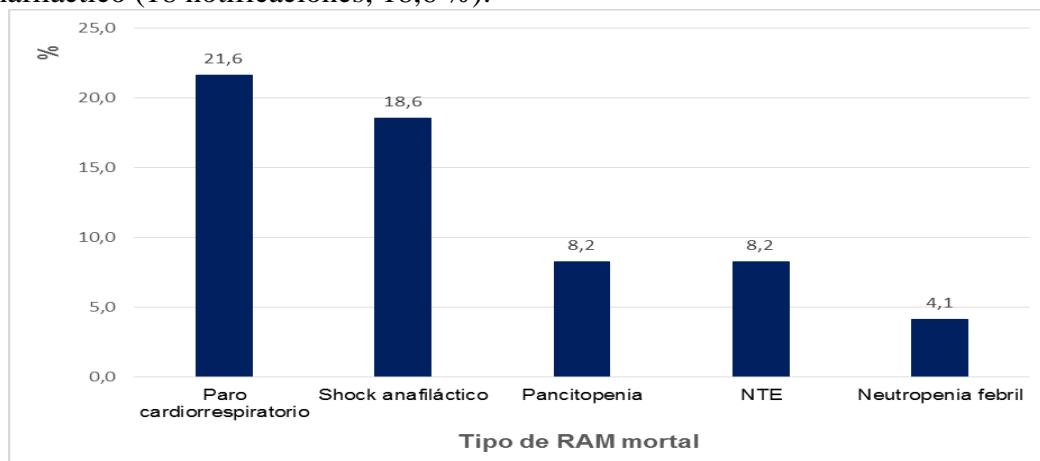
Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No	%	No	%	No	%
Pediatría	5	5,15	8	8,2	13	13,4
Adultos	26	26,8	14	14,4	40	41,2
Geriatría	25	25,8	19	19,6	44	45,4
Total	56	57,7	41	42,3	97	100

Fuente: Base de datos FarmaVigiC

El predominio de RAM mortales en los ancianos se corresponde con diferentes publicaciones internacionales, donde los adultos mayores son el grupo de edad que más notificaciones de RAM poseen. Calderón y colaboradores⁽⁹⁾ refieren que las RAM estuvieron relacionadas en un 64,9 % para este grupo de edad. Estudios internacionales refieren que la mayor vulnerabilidad para padecer RAM en los ancianos se debe a que poseen peculiaridades distintivas como los cambios fisiológicos propios de esta edad, enfermedades que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia con alteración de la respuesta de los fármacos, comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas⁽¹⁰⁾.

El 55,7 % (54 reportes) de los pacientes no presentó APP. Los mayores reportes de RAM mortales provienen de instituciones del segundo nivel de atención (56 notificaciones; 57,7 %), seguido del tercer nivel de atención (31 notificaciones, 32,0 %). Se observó que la provincia de La Habana contó con el mayor número de reportes (34; 35,1 %), seguido de Villa Clara (13; 13,4 %) y Santiago de Cuba (10; 10,3%).

La figura 1 muestra los cinco efectos adversos mortales más reportados, estos ocuparon el 60,7 % del total. En primer lugar se encuentra el paro cardiorrespiratorio (21 notificaciones; 21,6 %) seguido del shock anafiláctico (18 notificaciones; 18,6 %).



NTE: Necrolisis tóxica epidérmica

Figura 2. Principales tipos de RAM mortales. Cuba, 2012 – 2016.

En este estudio hubo una variedad de fármacos relacionados con el paro cardiorrespiratorio, representado fundamentalmente por la ceftriaxona, el Espasmoforte® y la vancomicina. En el shock anafiláctico la penicilina benzatínica fue el fármaco más reportado, seguido de la ceftriaxona, la cefazolina y la penicilina sódica (estos tres últimos con igual número de reportes).

A nivel internacional, Pardo Cabello⁽¹¹⁾ realizó un estudio transversal con finalidad descriptiva y analítica en los diferentes servicios del Hospital Clínico San Cicilio de Granada, reportó que la causa inmediata de muerte en el grupo que presentó, fue la parada cardiorrespiratoria con un 50 %.

En Cuba, Alfonso y colaboradores¹² plantean que las principales RAM mortales detectadas en su estudio fueron el shock anafiláctico y el paro cardiorrespiratorio. Así mismo, Jiménez y colaboradores⁽⁸⁾ reportan el shock anafiláctico como la RAM mortal que predominó en el país.

Según sistema de órganos afectado, en primer lugar se encontró el sistema cardiovascular (34; 35,1 %), seguido del sistema respiratorio, (18; 18,6%), las del sistema general (16; 16,5 %) y el sistema hemolinfopoyético (16; 16,5 %)

Los resultados obtenidos coinciden con una investigación realizada por Alfonso y colaboradores (13) a nivel nacional donde los autores reportan el sistema cardiovascular y el general como los más afectados. De igual forma el estudio realizado por Jiménez y colaboradores⁽⁸⁾ sobre RAM graves en el país, refiere que entre los principales sistemas afectados, estuvieron presentes el general en un 37,5 % y las manifestaciones cardiovasculares con 25,0 %.

La figura 2 muestra como la ceftriaxona y el Heberprot-P® fueron los fármacos con más notificaciones de RAM mortales se notificaron en la base de datos de Farmacovigilancia para el periodo estudiado, con igual número de reportes (6) para un 6,2 %. Estos medicamentos ocuparon el 32,0 % del total de RAM mortales.

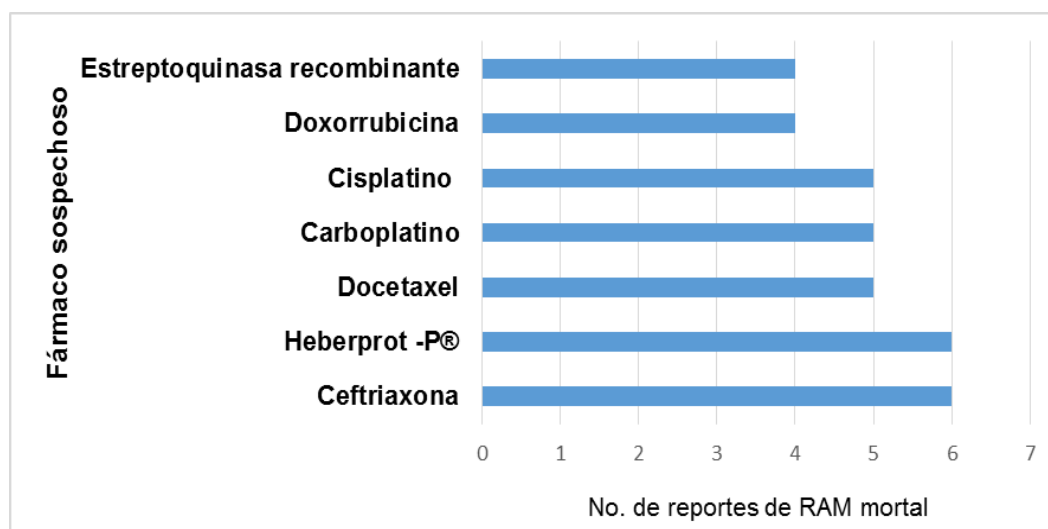


Figura 2. Principales fármacos sospechosos de RAM mortales. Cuba, 2012 – 2016.

Un estudio nacional de Jiménez López y colaboradores¹⁴ ubica entre los primeros diez fármacos relacionados con reacciones adversas graves al factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®), el cual es un medicamento de origen biológico, de producción nacional e innovador en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Este producto tuvo en el país un ensayo clínico fase IV de dos años de duración y al cierre del mismo en el 2010, todos los eventos adversos graves pasaron a la base de datos nacional de Farmacovigilancia.

Los tipos de RAM graves reportados a este medicamento fueron edema agudo de pulmón, infarto de miocardio entre otros, los cuales se clasificaron como no relacionados con el producto. Se argumentó que los pacientes diabéticos tienen factores de riesgo y enfermedades concomitantes que podrían favorecer la ocurrencia de eventos cardiovasculares graves y que este tipo de RAM no está descrita en el Resumen de las Características del Producto (RCP).¹⁵

En la tabla 2 se muestra que el grupo farmacológico más relacionado con las RAM mortales fue el de los antineoplásicos e inmunosupresores (36 notificaciones; 36,1 %), seguido de los antibacterianos (24 reportes; 24,7 %). Estos dos grupos ocuparon el 60,8 % del total de notificaciones recibidas en el periodo estudiado.

Tabla 2. Grupos farmacológicos más reportados relacionados con RAM mortales. Cuba 2012-2016.

Grupos farmacológicos	No n= 97	Porcentaje
Antineoplásicos*	35	36,1
Antibacterianos	24	24,7
Analgésicos no opioides	6	6,2
FADPC**	6	6,2
Sangre/ derivados	4	4,1

Nota: *Antineoplásicos e inmunosupresores

**Fármacos que alteran la diferenciación y la proliferación cutánea

Fuente: Base de datos FarmaVigiC

En el estudio de RAM mortales que abarcó el periodo del 2000 al 2008 en Cuba, Jiménez López y colaboradores refieren que los grupos farmacológicos más notificados fueron los antibacterianos, los AINES y los antineoplásicos.(8)

Otro estudio a nivel nacional de Alfonso y colaboradores (16), sobre el comportamiento de las RAM en Cuba en el año 2007, encontró que las RAM mortales se relacionaron fundamentalmente con fármacos antineoplásicos y antimicrobianos, lo cual coincide con los resultados obtenidos en la presente investigación.

Con relación al análisis de la imputabilidad, predominaron las reacciones adversas posibles (44; 45,4 %), seguidas de las probables (41, 42,3 %) y las condicionales 12,4 %. No hubo RAM no relacionadas ni definitivas.

Según frecuencia de aparición, las RAM mortales clasificadas como raras ocuparon el 35,1 % y en segundo lugar le siguieron las ocasionales con un 27,8 %. De forma general las RAM de baja frecuencia de aparición ocuparon el 75,3 %. Nótese que hubo un 11,3 % de no descritas. (Tabla 3)

Tabla 3 Distribución de reacciones adversas mortales según frecuencia de aparición. Cuba 2012 – 2016

Frecuencia	Número	Porcentaje
Frecuente	24	24,7
Ocasional	27	27,8
Rara	34	35,1
No descrita	12	12,4
Total	97	100,0

Fuente: Base de datos FarmaVigiC

Para el sistema cubano de Farmacovigilancia, ⁽¹⁷⁾ es importante la detección de efectos adversos de baja frecuencia de aparición (ocasionales, raros y no descritos), porque esta es la base para detectar reacciones adversas nuevas o tipo señal para un medicamento, cumpliendo así con los objetivos de la vigilancia farmacológica.

Entre las RAM mortales que se clasificaron como no descritas es de señalar: el paro cardíaco y el edema del pulmón por Heberprot-P®, hipotensión por el fluorouracilo-5, shock anafiláctico por Hidrocortisona, necrosis tóxica epidérmica por amfotericina B liposomal, infarto agudo de miocardio por cisplatino, entre otros.

Las RAM no descritas, son muy importantes para la Farmacovigilancia desde la Autoridad Reguladora Nacional ya que, en esta institución se toman medidas sanitarias por razones de seguridad, y se podrían incluir estos resultados (nuevas RAM), dentro del Resumen de las Características del Producto, una vez que el titular de registro sanitario presenta un trámite de renovación del medicamento.

III. CONCLUSIONES

1. El análisis de las RAM mortales en Cuba, evidencia que existen riesgos asociados a los fármacos, que predominan en mujeres, adultos mayores, afectan fundamentalmente al sistema cardiovascular y el organismo como un todo. Además, el grupo farmacológico de los antineoplásicos se relacionó con el mayor número de reportes mortales.
2. La detección RAM mortales de baja frecuencia de aparición en el estudio, denota una gran importancia para el SCFV, ya que se cumple así con uno de los objetivos de este sistema, que es la detección nuevas reacciones o señales para un fármaco y la gestión de riesgo desde la ARN.

REFERENCIAS

- 1 Rojas S, Guadalupe S, Morales P, Eugenia M, López M, Guillermo S, et al. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011.

Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. [Internet] 2012; [citado 30 de junio de 2016]; 43 (3) [aprox 16p]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n3/v43n3a3.pdf>

2 Ministerio de Protección Social INVIMA. Conceptos Básicos en Farmacovigilancia Boletín de Farmacovigilancia. [internet] 2006, [citado 30 de junio de 2016]; 12 (4) [aprox 10p]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>

3 Alfonso Orta I, Romaní T, Eugenia M, Coutín Marie G, García Fariñas A, González Cruz R, et al. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba. 2003-2012. Revista Cubana de Salud Pública. [Internet] junio de 2016; [citado 30 de junio de 2016] 42 (2) [aprox 11p] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012

4 Rodríguez Denis B, Baute Rodríguez M, Fernández Ruiz DR, VillazónChaviano KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. [Internet] 2012 [citado 30 de junio de 2016] Disponible en: http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/124_comportamiento_de_ram_cienfuegos_aprobado.pdf

5 Jiménez López G, Lara Bastanzuri MC, Bayarre Vea H, Rego Hernández JJ, García Arzola B. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad de la Habana. Año 2006. Boletín medicamentos. [internet] 2009 [citado 23 octubre 2016]; 12 (2): [aprox 7p.]. Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/042009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp#Costo%20de%20los%20efectos%20adversos%20que%20causan%20ingreso%20en%20hospitales%20seleccionados%20de%20ciudad%20de%20la%20Habana

6 Lucado J, Paez K, Eixhauser A. Medication-related adverse outcomes in US hospitals and emergency departments, 2008 [Internet]. Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011 [citado 5 diciembre 2016] [aprox 4p]. Disponible en: <http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>

7 López R, Aleksick A. Monitorización de reacciones adversas causadas por medicamentos en el servicio de emergencia del Hospital Escuela Gral. José de San Martín. 2002 [citado 3 marzo 2016] [aprox 4p]. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2002/03-Medicas/M-025.pdf>

⁸.Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000 - 2008. Rev Electron Biomed [Internet], 2012 [citado 30 de junio de 2016] 2 [aprox 5 p]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>

9 Calderón Ospina CA, Orozco Díaz JG. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria. Rev. Salud Pública, 2008, 10 (2): 315-321. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v10n2/v10n2a12.pdf>

10 Ritschel WA. Pharmacokinetics in the aged. En: Pagliaro LA, Pagliaro AM. editors. Pharmacologic aspects of aging. St. Louis: Mosby; 1983.

¹¹ Pardo Cabello AJ. Reacciones adversas a medicamentos fatales en pacientes hospitalizados. [Tesis]. España: Universidad de Granada; 2008.

¹² Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2013 [citado 2017 06 de julio] 29(4) [aprox 15p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400005&lng=es

¹³ Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. Rev Electron Biomedic , 2009, 2:20-29

¹⁴ Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en diez años. Rev Cubana de Salud Pública [Internet] 2014 [citado 5 de julio de 2016] 40 (4) [aprox 8p]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol40_4_14/spu03414.htm

¹⁵ Jiménez López G. Reacciones adversas graves por medicamentos: consecuencias sanitarias y costos. Cuba 2003 – 2013 [tesis]. La Habana: MINSAP, Escuela Nacional de Salud Pública; 2016.

¹⁷ Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 12 Enero 2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>