

Seguridad de los antimicrobianos en Cuba, 2003-2012.

DrC. Alfonso Orta, Ismary ¹
DrC. Toledo Romani, Maria Eugenia ²
DrC. Garcia Fariñas, Anay ³
Dra. Coutín Marie, Gisele ⁴
MsC. Gonzalez Cruz, Roberto ⁵

¹ Doctora en Ciencias Médicas, CECMED/Departamento Vigilancia Post-comercialización, La Habana, Cuba,
isma.alfonso@infomed.sld.cu
ismary@cecmecmed.cu

² IPK/Departamento Epidemiología, La Habana, Cuba

³ ENSAP/Economía de la Salud, La Habana, Cuba

⁵ INHEN/Docencia e Investigaciones, La Habana, Cuba

Resumen:

Introducción: La disponibilidad y el consumo irracional de los antimicrobianos propician el uso inadecuado, dando lugar en ocasiones, a reacciones adversas. En la actualidad, estas constituyen un problema clínico - epidemiológico. Es preciso profundizar en el conocimiento de sus características en Cuba y el comportamiento en el tiempo para la toma de decisiones. **Objetivos:** Caracterizar las reacciones adversas a los antimicrobianos reportadas en Cuba y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014. **Método:** Estudio descriptivo y longitudinal de serie de casos con un horizonte temporal de 10 años (2003– 2012). La información se obtuvo de la base de datos nacional de farmacovigilancia. **Resultados:** Las reacciones a los antibacterianos representaron el 86,5 % del total. Predominaron en las mujeres (64,3 %) y en los menores de un año. Las afectaciones de la piel representaron el 47,9 %, y las digestivas el 26,8 %. La penicilina G fue el medicamento más reportado. Prevalcieron las moderadas (58,2 %) y probables (78,2 %). El 19,6 % fueron evitables, relacionadas con la indicación inadecuada (46,9 %). La tendencia fue creciente, y se observó estacionalidad. El pronóstico mostró un ascenso. **Conclusiones:** El incremento del reporte de reacciones adversas a los antimicrobianos, y el ascenso pronosticado, representan una alerta para el Sistema de Salud.

Palabras clave: Reacciones adversas, antimicrobianos, vigilancia, seguridad

INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos según la Organización Mundial de la Salud (OMS), requiere que los pacientes reciban los fármacos apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis correctas, por un período adecuado de tiempo, al más bajo costo y con un menor número de reacciones adversas (1). Los antimicrobianos (ATM) no escapan de estos conceptos, el hacerlo de manera irracional encarece los servicios de salud, eleva la posibilidad de microorganismos resistentes, favorece las interacciones medicamentosas y aumenta la frecuencia de aparición de reacciones adversas (2).

El término antimicrobianos (ATM) agrupa los fármacos antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios y antivirales. La disponibilidad y el consumo irracional de estos medicamentos, propicia el uso inadecuado (3), dando lugar en ocasiones a reacciones adversas potencialmente graves.

En la actualidad, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), constituyen un problema importante, 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 (4). Datos procedentes de varios estudios europeos (5) y de Estados Unidos (6), reportan que aproximadamente del 2,4 % al 12 % de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con RAM. Los pacientes hospitalizados presentan reacciones graves del 5 % al 8 % y mortales en un rango de 0,05 % hasta 0,44 %.

La vigilancia posterior a la comercialización por parte de las autoridades reguladoras, ha dado lugar a la retirada de algunos ATM del mercado y a modificaciones en su ficha técnica. El mayor riesgo de muerte cardiovascular por azitromicina en el 2012 (7) y las reacciones hepáticas graves por ketoconazol (tabletas) (8) en el 2013, muestran la problemática.

En Cuba las reacciones adversas a los ATM ocupan el primer lugar desde el año 2003 hasta el año 2012, seguido de las reacciones a los analgésicos no opioides, y los antihipertensivos (9). En 10 años de estudio de reacciones mortales, el 44,5 % se corresponden con los ATM (10). No se ha realizado un estudio integral que permita conocer la seguridad de este grupo farmacológico y con ello, las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones reportadas a ellos en el país, por un periodo de tiempo suficiente que permita generar evidencias sólidas para la toma de decisiones por parte de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN). No existen estudios que permitan analizar el comportamiento de las reacciones a los ATM en el tiempo, y poder realizar un pronóstico. Ante esta problemática este trabajo se propuso caracterizar las reacciones adversas a los ATM reportadas en Cuba desde el 2003 hasta 2012 y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014.

I. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y longitudinal de serie de casos, conducido en Cuba, entre el 1ro de enero del año 2003 hasta el 31 de diciembre del año 2012. Se incluyeron los 40 391 reportes de RAM a los ATM presentes en el cuadro básico de medicamentos y reportadas a la base de datos de farmacovigilancia, durante el período de estudio. Se tuvo en

cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación. El total de reportes fue dividido según grupos farmacológicos: a los antibacterianos, a los antiparasitarios, a los antimicóticos y a los antivirales.

Las variables estudiadas fueron: tipo de RAM, sistema de órganos afectado, fármacos por grupo farmacológico reportados, intensidad, imputabilidad, y evitabilidad de las reacciones adversas a los ATM.

Se empleó la técnica de revisión bibliográfica y documental. La fuente de información que se utilizó, fue la base de datos nacional de farmacovigilancia (FarmaVigiC[®]). Para el análisis se tomaron las RAM principales, consideradas como las de mayor intensidad y compromiso de la vida del paciente. El Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) (11), constituyó la literatura de referencia para la evaluación de la indicación, pauta terapéutica, e interacciones posibles.

Se estimaron las tasas de reporte y se caracterizaron las reacciones según tipo y sistema de órgano afectado de acuerdo al diccionario de reacciones adversas de la OMS. Se clasificaron según intensidad, imputabilidad, y evitabilidad, registrando para cada categoría la frecuencia absoluta y relativa (12).

Para la valoración de la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna, (12), y para evaluar la evitabilidad se utilizó el cuestionario de Schumock y Thornton modificado por Otero y col. (13).

En el análisis del comportamiento de la tendencia, estacionalidad, y pronóstico, se precisó que la serie cumpliera con los requisitos básicos para su estudio. Se utilizó el gráfico de cajas y bigotes y el pronóstico para los años 2013 y 2014, se obtuvo con el alisamiento exponencial, con dos parámetros (14).

La investigación tuvo en cuenta los principios éticos, en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los notificadores y de los pacientes. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el Consejo Científico del Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología. Se solicitó autorización al Director del centro, para la utilización de la base de datos de FV con fines de investigación.

II. RESULTADOS

El comportamiento de las tasas de reporte de RAM para cada grupo farmacológico de ATM, se muestra en la figura 1. Durante todo el periodo, el grupo de los fármacos antibacterianos mostraron las mayores tasas de reporte. Se atribuyen un total de 34 919 a este grupo, que representó el 86,5% del total de reportes en el periodo. El grupo de los antiparasitarios ocupó el segundo lugar (3 350 reportes), que representó el 8,3 % del total. Las RAM a los antimicóticos representaron solo el 2,7 % (1 080) y 2,6 % las relacionadas con los antivirales (1 042). Las mayores cifras para este último grupo se presentan en el año 2010 (645), que representaron el 61,9 % del total a los antivirales.

Cada año en Estados Unidos (15) se registran más de 140 000 reacciones adversas a estos fármacos, que representan el 19,3 %. En Cuba, Lara y col. (16) (2008) los reportan como el principal grupo (33,3 %).

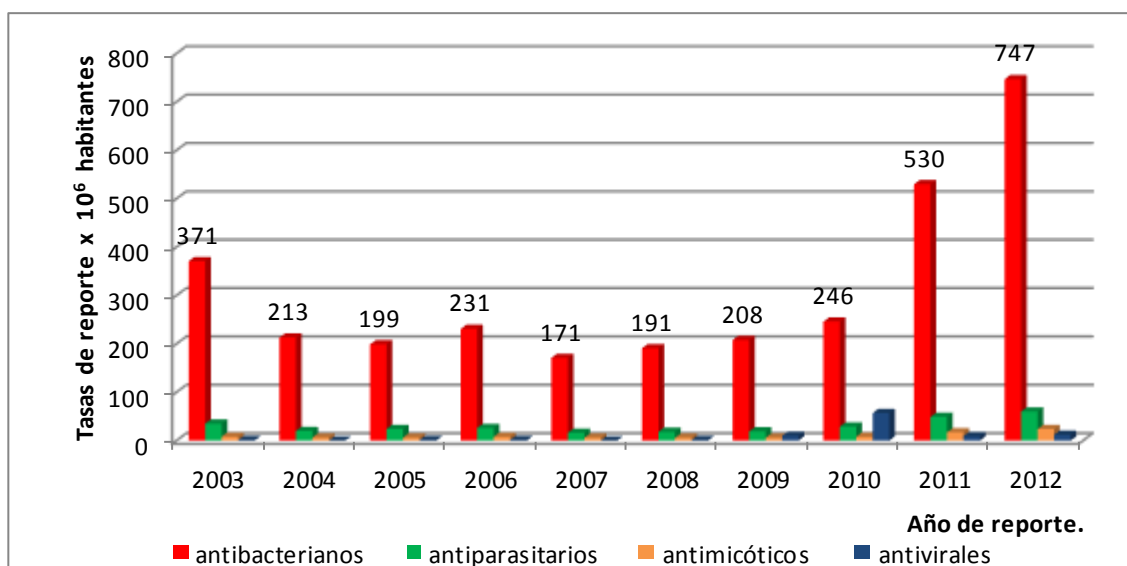


Figura 1. Tasas de reporte de RAMa por año y grupo farmacológico. Cuba, 2003 - 2012.

Según la edad, aunque los menores de un año, solo representaron el 4,0 % del total, mostraron las mayores tasas de RAM a los ATM (con valores entre 55 y 283 por 100 000 habitantes). En general, los reportes en la población pediátrica, representaron el 26,9 %. En el grupo de 20 a 59 años se realizaron 24 316 reportes (60,2 %) y en el grupo de 60 años y más, 5 224 (12,9 % del total de reportes para el periodo). Se conoce que los niños constituyen una población de riesgo. La vigilancia que se tiene sobre esta (en especial sobre los menores de un año) por parte del programa materno infantil (PAMI) del MINSAP, el mayor número de consultas ambulatorias (17), las mayores tasas de atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas (IRA) sobre todo en el último quinquenio y de enfermedades diarreicas agudas (EDA), justifican los resultados (17).

El mayor número de reportes se presentaron en las mujeres; (25 956) que representó el 64,3 %. Es probable que la actividad hormonal relacionada al ciclo menstrual, embarazo y menopausia afecte el metabolismo y la respuesta a los medicamentos. Otras causas pudieran ser el mayor consumo de fármacos, y la automedicación (6).

Las reacciones adversas según sistema de órgano afectado y grupo farmacológico, se presentan en la tabla 1. Durante todo el periodo, predominaron las afectaciones de la piel (47,9 %), gastrointestinales (26,8 %) y del sistema nervioso central (SNC) (7,7 %).

La penicilina G fue responsable del mayor número de reportes. Las reacciones a los antiparasitarios, estuvieron relacionadas en un 57,6 % con el metronidazol. Dentro de los antimicóticos, el clotrimazol y el ketoconazol fueron los de mayor número de reportes. En los antivirales, el oseltamivir produjo 752 reportes representando el 72,2 % del total para ese grupo.

La literatura recoge a los ATM como responsables del 59 % de todas las reacciones alérgicas, más de la mitad por penicilinas (3). Estudios internacionales coinciden, Shehab N y col. (15) (2008) en EE.UU, reportan un 36,9 % de reacciones a la penicilina. En México, Becerril-

Ángeles M y col. (18) (2011), constatan que más del 40 % de las reacciones fueron ocasionadas por las penicilinas y 6,2 % por sulfamidas. En Cuba, Lara H y col. (16) (2008), registran la penicilina G, co-trimoxazol, y la ciprofloxacina. Furones y col. (19) (2011), en las embarazadas reportaron la penicilina G.

Tabla 1. Reacciones adversas a los ATM según sistema de órgano afectado. Cuba, 2003-2012

Sistema de Órgano	Grupo farmacológico								Total	
	Antibacterianos		Antiparasitarios		Antimicóticos		Antivirales		No	(%)
	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)		
Piel	18 029	(51,6)	660	(19,7)	561	(51,9)	100	(9,6)	19 350	(47,9)
Digestivo	8 179	(23,4)	1 867	(55,7)	106	(9,8)	684	(65,6)	10 836	(26,8)
SNC	2 496	(7,1)	446	(13,3)	54	(5,0)	128	(12,3)	3 124	(7,7)
General	2 300	(6,6)	137	(4,1)	37	(3,4)	60	(5,8)	2 534	(6,3)
Cardiovascular	1 383	(4,0)	83	(2,5)	15	(1,4)	15	(1,4)	1 496	(3,7)
Respiratorio	1 114	(3,2)	35	(1,0)	6	(0,6)	10	(1,0)	1 165	(2,9)
Oculares	726	(2,1)	21	(0,6)	4	(0,4)	5	(0,5)	756	(1,9)
Genitourinario	113	(0,3)	63	(0,9)	280	(25,9)	8	(0,8)	464	(1,1)
SOMA	160	(0,5)	12	(0,4)	5	(0,5)	5	(0,5)	182	(0,5)
HLP	91	(0,3)	8	(0,2)	2	(0,2)	21	(2,0)	122	(0,3)
Otros	328	(0,9)	18	(0,5)	10	(0,9)	6	(0,6)	362	(0,9)
Total	34 919	100,0	3 350	100,0	1 080	100,0	1 042	100,0	40 391	100,0

Leyenda:

SNC: Sistema nervioso central

SOMA: Sistema osteomioarticular

HLP: Hemolinfopoyético

Las tasas de reporte por año, según intensidad mostraron un predominio de las reacciones moderadas (23 517), que representaron el 58,2 %. Las leves ocuparon el segundo lugar (40,2 %). Los reportes de reacciones graves y mortales fueron considerablemente menores (1,4 % y 0,2 % respectivamente). En una revisión sistemática (2012) (20), la mayor parte de las RAM se clasifican como moderadas y leves (81,3 % y 13,4 % respectivamente). Estudios nacionales coinciden (9), (16). Durante el análisis de la imputabilidad, predominaron las RAM probables (31 588), que representaron el 78,2 % del total para el periodo. Existe correspondencia con estudios internacionales (18), (20), y nacionales (19).

Los ATM estuvieron relacionados mayoritariamente con reacciones inevitables (80,4 %). La indicación inadecuada de los medicamentos (3 696) figuró como la principal causa de evitabilidad (46,9 %). Se destacó la indicación de antibacterianos para IRA de etiología viral, bronquitis agudas, asma bronquial, heridas, profilaxis quirúrgicas incorrectas. La utilización de un esquema terapéutico incorrecto representó el 40,4 %. La automedicación se evidenció en el 1,6 % y en el 0,9 % se utilizó un medicamento contraindicado. Los resultados son un reflejo de problemas en la prescripción médica. Otero - López MJ y col. (21) (2006) reportan los ATM asociados con mayor frecuencia a las reacciones prevenibles, al igual que Aguilera O y col. (22) (2013), en Cuba.

Los reportes presentan una tendencia ascendente, aumentan un 51 % con respecto a los años extremos de la serie. A partir del año 2010 se destaca un ascenso en el número de reportes comparado con años anteriores, el último año de estudio cerró con un valor 2,5 veces mayor al registrado en este año. El modelo de pronóstico mostró que los reportes tenderán a continuar ascendiendo; el valor esperado para los años 2013 y 2014 será de 12 099 (IC: 9 929; 14 269) y 14 719 (IC: 12 549; 16 889) reportes respectivamente. Figura 2

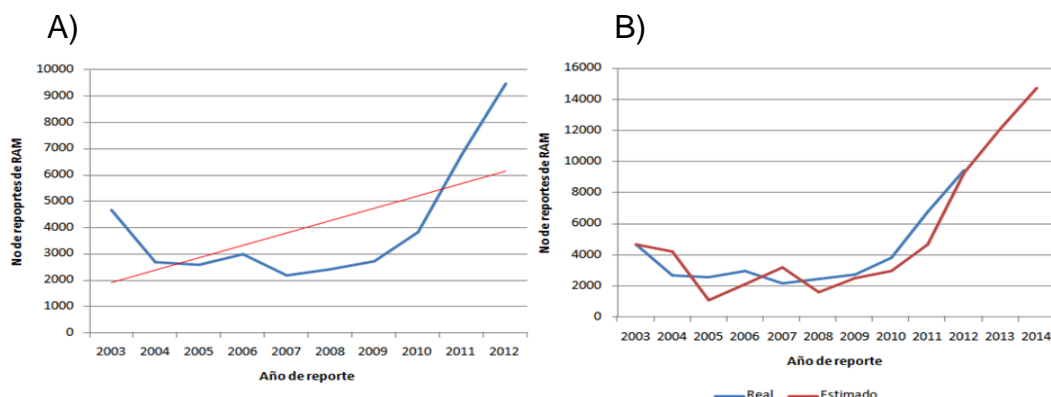


Figura 2. Reportes de RAM a los ATM, A) Tendencia y B) Pronóstico. Cuba, 2003 - 2012.

La tendencia ascendente y el aumento pronosticado pueden guardar relación con el incremento de las atenciones médicas por IRA, superior a la de los años pandémicos (2009 y 2010) (17), además del aumento del número de ingresos por IRA grave en las UCI del país, expresión de la severidad de las epidemias del año (17). Al haber mayor cantidad de enfermos graves, mayor será la probabilidad de que sean tratados con uno o varios ATM y por tanto; pudieran ocurrir RAM relacionadas con ellos.

En la figura 3 se puede apreciar la variabilidad de los reportes. Los meses de octubre y diciembre presentan el menor rango de variabilidad de su conjunto de datos, mientras que enero muestra la mayor consistencia. Por otro lado, mayo y junio los de mayor variabilidad y marzo el mes del máximo valor reportado.

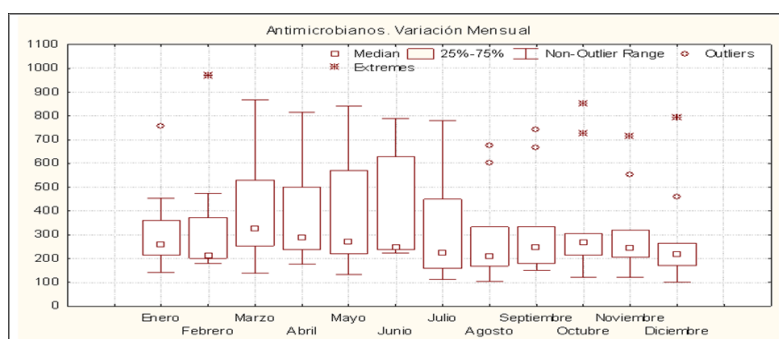


Figura 3. Variabilidad mensual de las RAM a los antibacterianos. Cuba, 2003 - 2012.

Estos resultados pudieran corresponderse con la estacionalidad de las IRA en Cuba, reportada por Coutín G y col. (2006) (23), que registran un incremento habitual entre los meses de enero - marzo y octubre - noviembre. El mes de marzo se considera el más seco del año en el país y es probable que el polvo y el aire más seco provoquen mayor irritación de la mucosa de la nasofaringe, que faciliten las infecciones.

III. CONCLUSIONES

- Las reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba, evidencian un incremento notable en los últimos diez años, predominando en mujeres y menores de un año, afectando fundamentalmente la piel y el sistema gastrointestinal y relacionado con factores como la edad, los hábitos de consumo y la automedicación. Según su intensidad predominaron las moderadas, de imputabilidad probable, e inevitables.
- La tendencia creciente de los reportes, la estacionalidad específica relacionada con el incremento anual de las enfermedades respiratorias y diarreicas agudas, así como el ascenso pronosticado para los años incluidos en la investigación, representa una alerta para el Sistema de Salud.

• REFERENCIAS

1. Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, et al. Método para una buena práctica de prescripción. En: Lara MC, Pérez J, Calvo DM, Furones JA, Cires M, editores. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. La Habana: Ed. Academia; 2010. p. 7-16.
2. Maldonado F. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el hospital de apoyo de la merced, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2002; 19 (4):4-10.
3. Rodríguez-Baño J, 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):1-23.
4. López GE, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009; 32(1):19-31.
5. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. J R Soc Med 2010; 103(6):239-50.
6. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med 2012; 366:1881-90.
8. AEMPS. Resumen de la nota informativa: ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. [Monografía en internet]. España: AEMPS; 2013 (citado noviembre 2013) Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/>

9. UNCFv. Informe de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Medicamentos MINSAP; 2012 [citado 9 Jul 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>
10. Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. Electron J Biomed [revista en la Internet]. 2012 [citado 2013 Feb 19]; 2. [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/Jimenez.html>
11. 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. 3ra Ed. Cuba: Ed. Ciencias médicas, 2011.
12. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. MINSAP. [Monografía en Internet]. 2012. [citado feb 2013]. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>
13. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. Rev Clin Esp 1999; 199: 796-805.
14. Coutín G. Las Series Temporales. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. Área de Higiene y Epidemiología, Ministerio de Salud Pública. La Habana, 2004
15. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. Clin Infect Dis. [revista en la Internet]. 2008 [citado 2012 Ago 10]; 47: 735-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694344?dopt=Abstract>
16. Lara H, et al. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia. Rev Cubana Med Milit 2008; 37(4): 23-30
17. Bess S, Gran MA, Torres RM. Anuario estadístico de Salud, 2012 [internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Minsap; 2013 [citado 12 mar 2013]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
18. Becerril-MA, Aranda-JA, Moreno-QJ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. Rev Alergia Mex 2011; 58(4):179-184
19. Furones JA, López L, Jimenez G, Ávila J. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas. Electron J Biomed 2011; 2:22.
20. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000 – 2011. Rev Mex Cienc Farm. 2012; 43 (3): 19 – 35.
21. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2006; 126: 81–7.
22. Aguilera O; Marcel A, Alfonso I, Ramírez Y. Caracterización de las reacciones adversa a medicamento según su evitabilidad en pacientes ancianos. Provincia Granma. Enero 2005 - diciembre 2011. Multimed. 2013; 17(2):1-22.
23. Coutín G, Sacerio Z, Hernández PL, Abreu Y. Pronósticos de Infecciones Respiratorias Agudas. Cuba, 1996-2006. Reporte Técnico de Vigilancia. 2006; 11 (5):1-13.