

Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial oncológico Conrado Benítez.

Adverse reactions to drugs in "Conrado Benítez " Teaching Clinical Surgical Oncology Hospital

Dra. Neity Mendo Alcolea¹, Dr Rafael Neyra Barrios², Dra. Tania Leyva Miranda³, Lic Leticia Álvarez Escalante⁴, Dr. Lázaro Berenguer Gournalusses⁵

Dra. Neity Mendo Alcolea. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Especialista de primer grado en Farmacología. Máster en Longevidad satisfactoria. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Rafael Neyra Barrios, Especialista de Primer grado en Oncología. Máster en enfermedades infecciosas. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dra. Tania Leyva Miranda. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Especialista de primer grado en Higiene y epidemiología. Máster en enfermedades infecciosas. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Lic. Leticia Álvarez Escalante. Máster en enfermedades infecciosas. Profesor asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Dr. Lázaro Berenguer Gournalusses. Especialista en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Resumen.

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal, con vista a identificar las reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Oncológico Docente Conrado Benítez de Santiago de Cuba, durante el segundo semestre del año 2016. Se notificaron un total de 42 reacciones adversas, 32 (76,2) por los licenciados en farmacia, 4 (16,8 %) por los médicos y 3 (7,1) por los licenciados en enfermería y otros profesionales de la salud ; entre ellas sobresalieron: leucopenia, erupción plurítica y, temblor y taquicardia. El sexo femenino y las

enfermedades concomitantes condicionaron la aparición de dichas reacciones. Primaron los antineoplásicos e inmunosupresores como los grupos farmacológicos principales de ellos la ciclofosfamida como el medicamento de mayor incidencia, continuándole en orden de frecuencia el concentrado de eritrocitos y el gluconato de calcio respectivamente.

Palabras clave: reacción adversa, medicamento, farmacovigilancia, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study was carried out, aimed at identifying the adverse reactions to drugs in Conrado Benítez Teaching Clinical Surgical Provincial Oncology Hospital in Santiago de Cuba, during second semester of the 2016. Forty-two adverse effects were notified, 32 (76.2%) by the Licentiatees in pharmacy, 3 (7,1) by the Licentiatees in nursing and 4 (16,8%) by the doctors. The female sex and the concomitant diseases conditioned the emergence of these reactions. The ciclofosfamida and the concentrate of prevailed as the main pharmacological groups, the blood concentrate as the drugs with higher incidence and composter of the calcium.

Key words: adverse reaction, drug, pharmacosurveillance, secondary health care

Introducción.

Los medicamentos son considerados bienes esenciales, pues permiten mejorar el estado de salud de una población específica, razón por la cual los gobiernos tienen el deber de garantizar el acceso a los mismos y con ello brindar cobertura de fármacos esenciales para tratar patologías prevalentes que afectan a la gran mayoría de los individuos de una región específica.¹

Dentro de ese grupo de las patologías que más prevalecen en este nuevo siglo el cáncer se ha convertido en una de las causas principales de muerte alrededor del mundo. En el 2012, hubo 14 millones de casos nuevos y 8,2 muertes relacionadas con el cáncer. El número de casos nuevos aumentará a 22 millones

en las siguientes dos décadas. Más de 60 por ciento de los nuevos casos en el mundo tienen lugar en África, Asia, Sudamérica y Centroamérica siendo además el 70 por ciento de las muertes en dichas regiones.¹

Esta dolencia pasó a ser la primera causa de muerte en Cuba, ocasionando uno de cada cuatro fallecimientos en la isla, según cifras oficiales. Los fallecimientos por tumores malignos ascendieron a 22,532 en el 2012, superando las enfermedades del corazón, que causaron 22,234 decesos, indicó un reporte de la Oficina Nacional de Estadísticas e Información (ONE). El aumento fue de un cuatro por ciento con relación a los 21,740 que murieron por cáncer en el 2011.² Frente a tales estadísticas el tratamiento a dicha enfermedad se considera multidisciplinario por lo que la terapéutica al paciente oncológico requiere el uso de varias terapias simultáneas, cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, siendo el objetivo principal curar al paciente o prolongar la vida de éste de forma considerable, así como mejorar la calidad de la misma.

Es entonces que cabe pensar que frente a cada modalidad de terapia hay que establecer un control y vigilancia estricta acerca de las reacciones del paciente durante cada tratamiento, en otras palabras establecer la farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente oncológico para poder realizar a tiempo la detección, evaluación, conocimiento y prevención de dichas reacciones adversas, así como otros posibles problemas relacionados con los medicamentos evitando que los pacientes oncológicos compliquen su terapia y en ocasiones puedan realizar abandono del tratamiento ¹⁻³

Muchas son las reacciones adversas experimentadas por el paciente oncológico sobre todo las relacionadas con el uso de fármacos citostáticos, las debidas a la radioterapia, o a la combinación de ambos tratamientos. Frente a cada una de estas terapias el paciente experimenta síntomas perceptibles y molestos para él , algunas reacciones en ocasiones comprometen el estado del paciente , lo cual puede ocurrir de manera ligera , otras veces de manera moderada y en no pocos casos algunos pacientes requieren tratamiento de urgencia e inclusive hospitalización , sin embargo en otras ocasiones los problemas ocasionados se manifiestan en alteraciones hematológicas las cuales sólo son detectadas con el chequeo periódico del paciente.

Varios estudios han mostrado que 3-7 % de los pacientes son admitidos en hospitales por esta causa. En algunos países desarrollados constituyen alrededor de 10-20 % de hospitalización, en su mayoría los cuadros son graves y motivo de ingreso en servicios de urgencias, por lo que llegan a ocasionar la muerte en 0,5-0,9 %.⁴⁻⁵

Teniendo en cuenta lo antes señalado se decidió realizar este estudio con el objetivo de determinar las reacciones adversas a los medicamentos ocurridas en el hospital oncológico Conrado Benítez, sus principales características, así como las especificidades de su notificación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, a fin de identificar las reacciones adversas a los medicamentos en el Hospital oncológico Conrado Benítez de Santiago de Cuba en el segundo semestre del año el 2016. El universo estuvo constituido por 42 pacientes notificados con estas reacciones adversas.

Entre las variables analizadas sobresalieron: edad, sexo, especialidad del notificador, medicamento, grupos farmacológicos, reacción principal de los medicamentos más notificada y frecuencia de las RAM. Se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna para determinar la relación de causalidad.

La información fue obtenida de la base de datos oficial del hospital Oncológico Conrado Benítez la cual se corroboró con la base de datos de la dirección provincial de salud que recoge dichos eventos, luego se procesó la información obtenida de forma computarizada a través del sistema Microsoft Excel.

Resultados.

Como puede observarse luego de la recolección de la información y el procesamiento de los datos en la tabla 1 se relacionan los profesionales que más reportaron la ocurrencia de reacciones adversas, siendo los licenciados en Farmacia el personal que más reportó con un total de 32 reportes para un 76,2%, seguidos de los médicos con 4 reportes para un 9,5% y luego los licenciados en enfermería y otros profesionales del sector con solo 3 reportes para un 7,1%.

Especialidades del que reporta	Reacciones adversas notificadas	
	No	%
Médicos	4	9,5

Licenciados en enfermería	3	7,1
Licenciados en farmacia	32	76,2
Otras especialidades	3	7,1
Total	42	100

En la tabla 2 se establece una relación entre las reacciones adversas más frecuentes y los fármacos que más incidieron en la ocurrencia de las mismas siendo la ciclofosfamida la que provocó la aparición de leucopenia con 22 (52,3%) reacciones de este tipo, el concentrado de eritrocitos que causó temblor y taquicardia 10 notificaciones (23,8%) y el gluconato de calcio de igual manera 10 notificaciones (23,8%) fue el responsable de que los pacientes reportados padecieran de erupción y prurito.

Reacción adversa principal	Medicamentos más notificados					
	Ciclofosfamida		Concentrado de eritrocitos		Gluconato de calcio	
	No	%	No	%	No	%
Leucopenia	22	52,3	—		—	
Temblor y taquicardia	—		10	23,8		
Erupción y prurito	—				10	23,8

En la tabla 3 según la relación de causalidad 3 (7,1%) de las leucopenias fueron reportadas como definitivas, y 19 (45,2 %) como probables, la taquicardia y el temblor resultaron ser 2 (4,7%) probables y 5 (11,9 %) definitivas y por último la erupción y el prurito se definieron como 6 (14,2 %) definitivas y 3 (7,1%) probables.

Reacción adversa principal	Relación de causalidad					
	Definitiva		Probable		Posible	
	No	%	No	%	No	%
Leucopenia	3	7,1	19	45,2	—	
Taquicardia y temblor	2	4,7	5	11,9	3	7,1
Erupción y prurito.	6	14,2	3	7,1	1	2,3
Total	11	26	27	64,2	4	9,4

En la tabla 4 se relacionan las reacciones adversas con los factores fisiológicos y patológicos relacionados con la aparición de reacciones no deseadas así se

puede observar que la leucopenia fue más frecuente en pacientes de edades comprendidas entre 40 y 50 años, en el sexo femenino y padeciendo las mismas de cáncer de mama, la taquicardia y el temblor se presentaron en pacientes femeninas que fueron diagnosticadas con cáncer de mama y tenían entre 50 y 60 años de edad, y por último la erupción y el prurito se presentaron con más frecuencia en el sexo masculino que tenía entre 50 y 60 años de edad y estuvieron diagnosticados con cáncer de próstata .

Reacción adversa principal	Factores fisiológicos y patológicos asociados		
	Edad	Sexo	Enfermedad concomitante
Leucopenia	40-50Años	Femenino	Neoplasia de mama
Taquicardia y temblor	50-60 años	Femenino	Neoplasia de mama
Erupción y plurito.	50-60 años	Masculino	Neoplasia de próstata

Discusión.

El principal problema que presenta la vigilancia de un producto farmacológico es que cuando se realiza su control inicial, solamente se detectan un número reducido de efectos, dado esto por el número restringido de personas que participan en el estudio inicial del fármaco así como las condiciones ideales en que se concibe el estudio. Sin embargo, posteriormente se podrán detectar otros efectos cuando el producto lo consuma un número mucho mayor de personas, aumentando la posibilidad de observar otras reacciones adversas que no fueron descritos en la primera etapa del desarrollo del nuevo medicamento en cuestión. El personal que más notificó reacciones adversas estuvo representado por los licenciados en Farmacia lo cual está relacionado con que este personal en el caso del paciente oncológico está estrechamente relacionado con la administración de fármacos citostáticos, sobre todo en este hospital donde se ha establecido que el servicio de quimioterapia tenga a los licenciados en Farmacia vinculados directamente en la preparación de los esquemas terapéuticos de los pacientes, sin embargo el personal médico conjuntamente con el de otros perfiles fue el que menos notificó se relaciona esto con que en el momento de la

administración de los esquemas estos no se encuentran directamente con el paciente . Similares resultados los obtuvieron Fernández Regueiro R ⁴ et al, y, difieren de estos resultados Szlejf C et al¹⁴, similares resultados fueron expuestos por Delgado Silveira E⁵.

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes y los fármacos que más incidieron en la ocurrencia de las mismas la ciclofosfamida resultó el fármaco que más reacciones adversas causó con 22 (52,3%) notificaciones de leucopenia, por otra parte, el concentrado de eritrocitos y el gluconato de calcio causaron temblor y taquicardia, así como erupción y prurito respectivamente en 10 (23,8%) notificaciones. Resultados con iguales características lo tuvieron J. Matera⁸ y K. Ducasse⁹, sin embargo, Haile DB et al ¹² y Haile DB ¹⁶ obtuvieron resultados diferentes.

De las reacciones notificadas según relación de causalidad fueron las probables las que resultaron en mayor cuantía , seguidas de las definitivas, resultado que muestra el buen funcionamiento de la farmacovigilancia en el hospital Oncológico Conrado Benítez .Estos resultados concuerdan parcialmente con el estudio realizado por Debesa García F ¹³, donde casi la totalidad de las reacciones fueron catalogadas como probables (74,3 %) y posibles (10,5 %), y Berthoux E que obtuvo resultados semejantes ¹⁵.

De los factores fisiológicos y enfermedades asociadas a la aparición de reacciones adversas como elemento sobresaliente tenemos que el sexo femenino predominó sobre el masculino nuestro estudio coincide con Casas Groos que encontró iguales resultados y lo relacionó con que las mujeres son las más susceptibles a sufrir estas reacciones adversas debido a las diferencias en el metabolismo, puesto que la composición corporal cambia por el aumento de la grasa. De esta forma, la acción de los fármacos liposolubles puede durar más tiempo, circunstancia favorecida por el estradiol. Esto coincide con lo referido en algunos estudios donde se encontró que el sexo femenino estuvo más relacionado con sospechas de efectos adversos (8780 para 65,4 %), mientras que el masculino fue el menos afectado (4638 para 34,6 %). Se mantiene el patrón de los 5 años anteriores, siendo los adultos y las féminas los más notificados.^{19,20}, además las mujeres al cuidar más de su salud asisten con más frecuencia a los hospitales oncológicos ante la sospecha de la presencia de cualquier evento de tipo neoplásico. El intervalo de edades más afectado fue el

de 50-60 años de edad razón relacionada con los cambios en la farmacocinética que aparecen en el individuo con el aumento de la edad. ²⁰

Referencias bibliográficas.

1. Romero Pérez T, Abreu Ruíz G, Bermejo Bencomo W, Monzón Fernández AN. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba: Estrategia Nacional para el Control del Cáncer. Sección Independiente de Control del Cáncer, MINSAP. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012
2. Principios del tratamiento antineoplásico. El Manual Merck. 11na. ed. España: Merck; 2007
3. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [citado 16 Abr 2015]. Disponible en: http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1344-2007.html
4. Fernández Regueiro R, Fonseca Aizpuru E, López Colina G, Álvarez Uría A, Rodríguez Ávila E, Morís de la Tassa J. Prescripción inadecuada y efectos adversos a medicamentos en pacientes de edad avanzada. Rev Clin Esp. 2011; 211:400-6. (Consultado 25 de Diciembre 2016)
5. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009; 44 (5):273
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (último acceso 13 noviembre 2014).
7. Guía de Interacciones Farmacológicas de Citostáticos. Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Última revisión Febrero 2014. Disponible en: <http://interacitoral.sefh.es> (último acceso 13 noviembre 2014).
8. J. Matera. Neutropenia febril en pediatría. Curso Continuo de actualización en pediatría Precop., 12 (2013), pp. 33–45.
9. K. Ducasse, J.P. Fernandez, C. Salgado, A.M. Alvarez, C.L. Aviles, A. Becker, *et al.* Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute

- myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia Rev Chilena Infectol, 31 (2014), pp. 333–338
10. M. Aviles-Robles, R.P. Ojha, M. Gonzalez, K. Ojeda-Diezbarroso, E. Dorantes-Acosta, B.E. Jackson, *et al.* Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City Am J Infect Control., 42 (2014), pp. 1235–1237.
 11. Factores que condicionan la respuesta a los fármacos. [citado 9 Febr 2015]. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema1-2/farma4.htm?botsearch>
 12. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. Ethiop J Health Sci. 2013; 23 (1):39-48.
 13. Debesa García F, Jiménez G, Ávila Pérez J, González B, Pérez Peña J, Fernández Argüelles R. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004. Rev Cubana Farm. 2005 [consultado 16 Abr 2016]; 39 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300005
 14. Szlejf C, Farfel JM, Curiati JA, de Barros Couto E, Jacob Filho W, Soares Azevedo R. Medical adverse events in elderly hospitalized patients: a prospective study. Clinics (Sao Paulo). 2012; 67 (11):1247-52.
 15. Berthoux E, Dufour C, Raharisondraibe E, Bonnefoy M. Preventable drug events in acute geriatric unit. Geriatr Psicol. Neuropsychiatr Vieil. 2013;11:15-20.
 16. Haile DB, Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. Medicina (B. Aires). 2013; 73(1):35-8.
 17. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(1):34-41.
 18. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions-A meta-analysis. Plos One. 2012; 7:1-9.

19. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: Rojas W, Aristizábal B, Anaya JM, Cano LH, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas; 2012. p. 409-19.
20. Las mujeres viven más que los hombres, pero con peor salud. 2006 [citado 28 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2006/12/29/158575.php>