

Revista Cubana de Farmacia 2012 vol. 46 (supl. 1)

Congreso Cubafarmacia 2012

Hospital Lucía Iñiguez Landin

**CARACTERIZACIÓN Y COSTO DE REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTOSAS. HOSPITAL LUCIA IÑIGUEZ. 2010**

Autores: Surian Rodríguez Rojas^I, Fernando Cruz Tamayo^{II}, Giset Jimenez Lopez^{III}, Yusmaris Casas Cruz^{IV}

^I Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Master en Farmacoepidemiología.

Instructor. Hospital Lucía Iñiguez Landín surianrr@hcqho.hlg.sld.cu

^{II} Especialista de 1er grado Hematología. Asistente. Hospital Lucia Iñiguez Landín

^{III} Especialista 2do grado en Farmacología. Master en Economía de la salud.

Auxiliar. Unidad coordinadora nacional de Farmacovigilancia

^{IV} Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instructor. Hospital Lucia Iñiguez Landín

Resumen

Introducción: La vigilancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el medio hospitalario es vital pues provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes y el aumento de los costos. Objetivos: Caracterizar las RAM y determinar el costo por tratamiento farmacológico de las más reportadas. Metodología: se realizó un estudio descriptivo, transversal, que permitió la identificación de las reacciones adversas (seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados, estadísticas de morbilidad-mortalidad y notificación espontánea). Resultados: Se logró reportar 192 RAM, que superó 4 veces las cifras de años anteriores obtenidas sólo por notificación espontánea. El 49 % procedió de las salas de hospitalización y el resto de servicios ambulatorios. El dolor abdominal (15%) por solución para diálisis peritoneal se detectó como problemática local; además la hemorragia digestiva por AINES (8 %); urticaria (13%), prurito (8%) y erupción cutánea (6,3%) por agentes de contraste y antimicrobianos fueron las más reportadas y se gastaron 1810 pesos adicionales en su tratamiento. Las moderadas y probables fueron las más frecuentes. Se identificaron 16 RAM no descritas y 9 raras. La necrosis tóxica fue un efecto raro pero letal. El 42 % fue evitable; siendo la indicación inadecuada y los errores en las pautas de tratamiento las principales causas. Existe concordancia con lo publicado internacionalmente a pesar que los porcentajes y tasas varían de un lugar a otro, por lo que podemos concluir que la combinación de la farmacovigilancia activa y notificación espontánea nos permitió detectar y caracterizar una variada gama de RAM y propició poseer referencias propias en materia de reacciones

adversas con el consecuente aumento de la percepción del riesgo por parte de los profesionales hospitalarios.

Palabras claves: reacciones adversas medicamentosas, farmacovigilancia

Abstract

Introduction: Searching adverse drugs reactions (ADR) at hospital centers are vital because it cause a negative impact in clinic evolution of patients and provoke an increase treatment cost. Objective: Characterize ADR and to determine the pharmacologic treatment cost of the most found. Methodology: A transversal study was realized to identify drugs adverse reactions (intense following of hospitalized patient, morbid-mortality records and spontaneous notifications). Results: A total of 192 ADR were reported. It was four fold of the records until to date obtained only by spontaneous notifications. 49 % of reports were of hospitalization rooms and the rest were originated in ambulatory services. Abdominal pain (15 %) cause by peritoneal dialysis solution was detected as a local problem. Digestive bleeding by NSAIDS (8%); urticaria (13%), pruritus (8%) and cutaneous rash (6.3 %) by contrast agent and antibiotics were the most reported and additional 1810 pesos was employed in its treatment. Moderate and probably reactions were more frequents. 16 no decrypted side effect and 9 rare were identified. Necrolysis Toxic epidermal was a rare but a lethal effect. 42 % were evitable. Wrong indication and treatment protocol mistakes were the principal cause. Conclusions: The combination of active farmacovigilance and spontaneous notification permitted obtain numerous ADR and to have our own reference in this item with an increase of risk perception by hospital professionals.

Key words: drugs adverse reactions, farmacovigilance.

Introducción

A pesar de la importancia que reviste la utilización de medicamentos en la salud de los ciudadanos estos pueden eventualmente ser causa de enfermedades, ingresos hospitalarios, prolongación de la estadía o retraso en la curación de los pacientes. Sus efectos adversos pueden ser signos, síntomas, síndromes, alteraciones en los exámenes de laboratorio e incluso enfermedades definidas.¹

Diferentes estudios han estimado que hasta un 30 % de todas las hospitalizaciones pueden estar relacionadas con el uso de medicamentos por diferentes razones: enfermedades no tratadas, inadecuada selección del medicamento, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, uso de fármacos sin una indicación apropiada y sobredosis.^{2,3}

Los hallazgos de diferentes investigaciones confirman que los efectos adversos a medicamentos provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes y aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria.^{5,6,7,8}

Cuba posee un sistema de Farmacovigilancia que pertenece al sistema de vigilancia internacional, desde el año 1994; este controla la notificación de las RAM, con una tasa elevada de reporte (7000 a 10 000 casos anuales)⁹, donde el 70-80% proviene de la atención primaria de salud y casi en su totalidad son obtenidas a través del método de notificación espontánea. En el medio hospitalario la notificación espontánea de reacciones adversas no se comporta de la misma manera, pues por lo general es muy baja, esto puede estar condicionado a diferentes factores, entre los que se pueden encontrar la presión asistencial, la desmotivación, y/o desconocimiento de los profesionales.

Por lo que constituye en la actualidad un reto elevar las cifras de reporte en la atención secundaria de salud y forma parte de las políticas de trabajo para los próximos años, la toma de decisiones encaminadas a revitalizar positivamente la farmacovigilancia hospitalaria.

Una estrategia muy útil para elevar el reporte en los sistemas de farmacovigilancia, es combinar métodos de vigilancia activa con la notificación espontánea que tiene entre sus inconvenientes la infranotificación.^{10,11,12,13} sobre todo en un medio cerrado como lo es el hospital donde además de los datos que aporta la historia clínica se puede entrevistar al paciente.

Por lo que podemos pensar que desarrollar programas de detección activa de efectos adversos tiene un valor educativo a través de la continua retroalimentación con la comunidad médica.

Motivados por este tema se realizó la presente investigación en el hospital Lucia Iñiguez de la ciudad de Holguín con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas con la combinación de métodos de farmacovigilancia y determinar el costo directo por tratamiento farmacológico de las más reportadas.

Métodos

Se realizó un estudio transversal de farmacovigilancia en el período de enero a septiembre del 2010 en el Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez de Holguín, que empleó la combinación de la notificación espontánea de reacciones adversas con el seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados y estadísticas de morbilidad y mortalidad).

Las sospechas de RAM notificadas espontáneamente desde los diferentes servicios del hospital se validaron por el investigador, confirmando que cumplieren con todos los requisitos para el reporte y evitando la duplicidad.

Las RAM que causaron ingresos fueron detectadas con la utilización de una lista orientadora de diagnósticos y la revisión del registro de movimiento hospitalario, con periodicidad semanal; posteriormente se confirmaron las sospechas mediante la revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes en conjunto con el grupo de expertos y/o monitores de los servicios involucrados, estableciéndose los criterios de causalidad y de evitabilidad relacionados con la medicación utilizada. Este procedimiento también permitió determinar el tratamiento farmacológico administrado para el control de sus síntomas.

Para la identificación de las RAM ocurridas en los servicios de atención ambulatoria y en las salas de hospitalización se apoyó en el grupo de monitores que favorecieron el flujo de información al investigador, quien fue el responsable de la confirmación de los datos a través de la revisión de las historias clínicas y de los registros de incidencias de los servicios ambulatorios. Se realizó la descripción de los costos resultantes del tratamiento farmacológico de las RAM más reportadas.

La revisión del informe de fallecidos brindó la posibilidad de verificar la mortalidad relacionada con las RAM.

Resultados

Se obtuvo el reporte de 192 notificaciones de reacciones adversas, de ellos, 94 (49,0%) se emitieron desde las salas de hospitalización y el resto en pacientes

ambulatorios, de los que 53 (27,6 %) fueron de urgencias y 45 (23,4%) de los servicios ambulatorios como consulta externa, hemodiálisis e imagenología.

De los pacientes que recibieron atención de urgencia, 49 presentaron reacciones adversas que tributaron a ingreso hospitalario, que significó el 25,5% de las RAM reportadas y el 1,65 % de las urgencias atendidas por cuerpo de guardia en el periodo de estudio. Se notificaron una variada gama de manifestaciones clínicas de RAM, para un total de 409 en los 192 reportes, promediando 2,13 síntomas por cada planilla de notificación. La manifestación clínica principal de las RAM observadas se muestra en la tabla 1 en conjunto con los fármacos que más las produjeron, de los 32 tipos de RAM principal las más observadas fueron el dolor abdominal 29(15 %), la urticaria 25(13%), la hemorragia digestiva y el prurito 16 (8 % cada una). Entre los medicamentos implicados en las reacciones adversas puede destacarse que el mayor porcentaje correspondió a la solución para diálisis peritoneal 29(15,1%). Este es un medicamento utilizado en los procedimientos dialíticos de los pacientes con Insuficiencia renal terminal y del que se siguió de manera intensiva, con varios episodios de reacciones adversas en el año.

La urticaria fue uno de los tipos de RAM dependientes del enfermo que se manifestó en mayor medida, en este caso por hipersensibilidad y estuvo relacionada con los agentes de diagnóstico (contrastes) y el antimicrobiano ceftriaxona, fue reportada en segundo lugar seguido de la hemorragia gastrointestinal con un número importante de reportes, en esta última los antiinflamatorios no esteroideos y esteroides también estuvieron involucrados.

Los sistemas de órganos más afectados fueron la piel (56) con el 30 % de las notificaciones, el sistema digestivo (35,18%) y la zona de aplicación (28, 14%)

En cuanto a la severidad predominaron las reacciones adversas moderadas 171(89%) seguido de las graves 18(9,5) y ocurrieron tres RAM cuyo desenlace fue letal 1,5%. La relación de las RAM de mayor severidad (graves y letales N 21) y los medicamentos implicados determinó que el primer puesto fue ocupado por la Hemorragia gastrointestinal. Por otra parte las muertes estuvieron relacionadas con el citostático metotrexate de 500 mg y mucositis, la ciprofloxacina y el ibuprofeno guardaron relación con la necrosis tóxica epidérmica según se muestra en la tabla No 2. En el análisis de la imputabilidad de las RAM se comportó con un predominio de las RAM probables en el 48%(92), las RAM definitivas se presentaron en un 13,5%(26), 37 % de RAM posibles (71) y sólo el 1,5 % de los casos fue condicional.

En cuanto al análisis de la frecuencia en las RAM se observó el predominio de las RAM frecuentes 128 (66.7%) además se encontró un número importante de RAM infrecuentes 64 (33.3% sumatoria de las ocasionales, raras y no descritas). En las RAM de baja frecuencia de aparición están incluidas algunas RAM graves y de desenlace fatal entre ellas pueden citarse la necrosis tóxica epidérmica por ciprofloxacina, ibuprofeno y metotrexate tableta y la Insuficiencia hepática por gammaglobulina antitumoral.

Entre las RAM no descritas se encontraron el dolor precordial por ceftriaxona, hipertensión por solución concentrada B para hemodiálisis y urticaria por eritropoyetina y loción de borato, en este último caso una reacción paradójica a un producto de preparación química dispensarial. Los efectos adversos prevenibles en este estudio se manifestaron en un 42 %, para 84 reportes, que mayormente estuvieron determinados por una indicación, dosis y pauta

inadecuada, así como por automedicación. El mayor porcentaje correspondió a los efectos adversos no evitables (57 % del total de reacciones notificadas).

El cálculo del costo del tratamiento farmacológico de las reacciones adversas más reportadas se realizó para el dolor abdominal, la hemorragia gastrointestinal, la urticaria, el prurito y la erupción cutánea (cinco efectos adversos mas reportados y resultó en un gasto total de 1810,50 pesos.

Discusión

Incrementar el reporte de reacciones adversas medicamentosas en la atención secundaria de salud ha constituido un reto para el sistema de Farmacovigilancia cubano desde hace varios años.^{9,12,14} Con este estudio nuestro Hospital logró dar un salto positivo en la notificación de reacciones adversas pues alcanzó cifras 4 veces superiores a las obtenidas anteriormente.

Durante el desarrollo de esta investigación, a opinión de la autora, se pudo confirmar el aumento de la percepción del riesgo en una parte de los profesionales hospitalarios en relación a las reacciones adversas. Coincidimos con Lazarou J. Pomeranz BH,¹² al plantear que muchas de las reacciones pasan desapercibidas por causar síntomas idénticos a los causados por muchas enfermedades o ser considerados síntomas banales, cuestiones que pueden explicar que aún con los progresos obtenidos, la tasa reportada no supere las 2,3 notificaciones por cada 1000 pacientes, pues aun los servicios no notifican de igual forma aunque se evidenció un aumento en la notificación tanto de servicios de urgencias como en salas de hospitalización abiertas.

De igual forma a nivel internacional numerosos estudios muestran variaciones del reporte de RAM hospitalarias de un país a otro, oscilando en un rango entre

0,7 y 6,5, ^{10, 13, 36} lo cual indica la necesidad de continuar realizando labores educativas y estratégicas en función de esta problemática.

Por otra parte las vías de administración de los medicamentos responsables parecen influir en la manera de manifestarse las RAM, así vimos que los pacientes con dolor abdominal y hemorragia digestiva recibían medicación con acción local directa sobre las estructuras responsables del origen del síntoma: solución para diálisis peritoneal y antiinflamatorios esteroides y no esteroides (AINES) respectivamente.

En cambio las otras manifestaciones: urticaria, prurito y la erupción cutánea tuvieron una presentación generalizada en correspondencia con una vía de administración de fármacos por vía endovenosa y con un mecanismo patogénico sistémico diferente en el que interviene una respuesta inmunológica.

Estos resultados están acorde con lo publicado en la literatura internacional, donde los lugares cimeros en reacciones adversas son ocupados por los cuadros de hipersensibilidad y los sangrados digestivos. ^{12,17,19,20,21}

A pesar de que la diálisis peritoneal no es privativa de la provincia de Holguín, se presentó el dolor abdominal como un problema local, que motivó dos estudios de calidad sin que se encontrara la respuesta definitiva de la génesis del problema, entre las causas parecen estar la forma de preparación de los medicamentos y cuestiones intrínsecas del proceder, aunque fue llamativo que este dolor desapareciera luego del cambio del lote en uso y que reapareciera frente a una nueva exposición. Esto motivó un estrecho seguimiento de todas las maniobras relacionadas con el procedimiento al igual que la vigilancia intensiva de las reacciones adversas al medicamento. Otra cuestión más que

nos demuestra la necesidad de tener nuestras propias referencias en el establecimiento de los criterios de seguridad de los medicamentos.

En muchos estudios bien diseñados se ha demostrado la relación que existe entre AINES y sangrado digestivo ^{20,21,22,23}

Las reacciones de hipersensibilidad se encontraron dentro de las más reportadas en este estudio. La urticaria, prurito, erupción cutánea tuvieron la mayor cantidad de reportes, estas manifestaciones son molestas y no siempre predecibles y pueden ser síntomas banales o el preámbulo de reacciones más severas y hasta letales que pueden comenzar así y progresar rápidamente, por eso son reacciones que siempre reciben algún tipo de tratamiento y monitoreo.

Las reacciones anteriores afectaron en mayor medida los sistemas de órganos, digestivo y piel, coincidiendo con publicaciones nacionales e internacionales que los citan entre los más afectados por medicamentos. ^{24,17,20,21}

En relación a la severidad, en los resultados se pudieron encontrar 18 RAM graves, continúa llamando la atención la morbilidad por hemorragia digestiva con amenaza para la vida. No menos importancia tuvieron la hipersensibilidad como la anafilaxia con desenlace imprevisible, al igual que el dolor precordial relacionado con Gluconato de potasio, Urografina y Ceftriaxona.

Indudablemente la muerte del paciente es el evento de mayor impacto negativo que una medicación puede tener. En la historia de la medicina abundan ejemplos que se pueden citar como evidencia de lo perjudicial que puede resultar una medicación y la situación se torna realmente seria cuando hay estudios que reportan que las prescripciones erróneas son la causa más frecuente de RAM graves mientras que otros son más atrevidos y absolutos cuando refieren que esta responsabilidad ocurre en el 70 % de los casos. ^{17,22}

Afortunadamente esta investigación muestra una realidad cubana diferente con respecto a la ocurrencia de eventos fatales. De los tres reportes de este tipo, dos fueron por necrolisis tóxica epidérmica como reacciones idiosincrásicas que son serias, impredecibles, raras, de difícil manejo y de mal pronóstico,²³ mientras que el tercer caso fue en paciente senil con neoplasia hematológica, favorable para reacciones no habituales, graves e incluso letales.

Como pudo apreciarse la clasificación por causalidad aportó que prevalecieron las RAM probables donde fue determinante la ausencia de causas alternativas que explicaran las RAM y la secuencia temporal plausible con la administración del fármaco. El hecho de tener el mayor porcentaje de reacciones probables está en relación con la frecuencia de las reacciones reportadas, es decir, las más frecuentes son reacciones descritas en la literatura, conocidas y en parte esperadas como la hemorragia digestiva.

La vigilancia de la frecuencia en el reporte de reacciones adversas se hace precisamente para analizar el comportamiento de las raras y no descritas. El sistema de salud cubano tiene especial interés en la búsqueda de estos reportes considerados importantes en materia de Farmacovigilancia.^{14,24}

En esta investigación fueron reportados 9 RAM raras y 16 no descritas, la mayor importancia que estas poseen es su relación con las RAM serias pues el 60 % fueron consideradas graves y letales. Es necesario resaltar que entre las RAM no descritas se encontraron reacciones que no aparecen relacionadas en el Formulario Nacional de Medicamentos, como hipertensión por la nueva formulación de la Solución B para hemodiálisis con Bicarbonato. Esta RAM es importante por el seguimiento que debe efectuarse a los productos de reciente

incorporación al cuadro básico nacional, de los cuales se deben reportar todos los efectos adversos que aparezcan independientemente de su severidad.²⁴

Los efectos adversos prevenibles aunque se manifestaron en un número que puede considerarse elevado, (casi la mitad de estas reacciones no debieron ocurrir), están por debajo de la media aceptada por la mayoría de las publicaciones que han calculado un intervalo entre el 60 y 70 %.^{18,25,26,27,28} En nuestro caso particular se incluyeron las RAM a medicamentos no considerados la alternativa más adecuada para la indicación realizada, por el riesgo de producir reacciones de hipersensibilidad o la no utilización de la profilaxis adecuada, por ejemplo, en los agentes de contraste está descrita la mayor incidencia de reacciones anafilactoides a los contrastes iónicos que a los no iónicos,²⁹ por lo que sus administraciones sistémicas aumentan el riesgo de reacciones como las manifestadas en nuestro estudio.

Pudiéramos considerar que implementar un sistema de medicación profiláctica previa cuando no exista alternativa disponible al uso de estos agentes sería una buena manera de disminuir la posibilidad de efectos adversos.

El costo farmacológico por tratamiento de las RAM siempre constituyó un gasto adicional a la terapéutica que lo produjo y en muchas ocasiones fue muy superior a ella, por lo que la vigilancia de los efectos adversos, sobre todo de los originados por errores de medicación es una de las acciones permanente deben realizar los profesionales comprometidos con el mejor uso de los medicamentos y por ende la disminución de sus costos.

En la población cubana, los medicamentos en los hospitales, son administrados de forma gratuita al paciente, por lo que las RAM tienen importancia económico-social para el sistema sanitario, además de la implicación clínica

para el paciente. Es por ello importante realizar el ejercicio de la prescripción de forma razonada. El profesional sanitario, debe conocer los efectos indeseables potenciales, de los fármacos que indica, debe tener definido el perfil de seguridad de los grupos de fármacos que más utiliza.

Cuba necesita hoy más que nunca el ahorro de recursos y el empleo racional de los medicamentos contribuiría notablemente en esta tarea.

Podemos concluir que la combinación de la farmacovigilancia activa y notificación espontánea nos permitió detectar y caracterizar una variada gama de RAM que propició poseer referencias propias en materia de reacciones adversas con el consecuente aumento de la percepción del riesgo por parte de los profesionales hospitalarios.

Referencias bibliográficas

1. Armijo J, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: El Ensayo Clínico en España. Madrid. FARMAINDUSTRIA 2001. (página en internet) Disponible en: www.farmaindustria.es.
2. De Abajo F. El medicamento como solución y problema para la salud publica. Rev. Salud Pública 2001, 75: 281-284.
3. Budnitz D, Pollock D, Weidenbach K, Mendelsohn A, Schroeder T, Anest J. National Surveillance of Emergency Depart Visits for Outpatient Adverse Drug Events. JAMA, Octob18,2006-Vol 296, No 15.
4. Arguedas Q J A. Detección y reporte de las reacciones adversas a los medicamentos. Actualización Médica Periódica. 2006 Feb; 57. Disponible en: <http://www.ampmd.com>.
5. Van der Hooft C, Sturkenboom M, Groothes K, Kingman H. B, Stricker B. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisations. The Netherlands. Drug Safety 2006,29(2): 161-68.
6. Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y costo. Farmacia Hosp 2 002;26: 77-89.
7. Tribeño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogota. Biomédica 2006; 26: 31-4.1
8. Otero MJ. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2006; 126(3):81-7.
9. Debesa GF, Jiménez LG, Pérez PJ. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación Actual. Boletín Fármacos 2001, 4(1): 1-5.
10. OPS. Grupo de Farmacovigilancia de la Red PARF. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Documento borrador versión 5 Nov-2008
11. Cires M, Jiménez G, Debesa F. Farmacovigilancia capítulo 6. Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología. Conferencia. Cuba 2001.
12. Laporte, J.R., Tognoni, G. Principios de epidemiología del medicamento, 20 ed. Masson-Salvat, Barcelona, 1993.

13. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet*. 2001; 358: 1872-1873.
14. CDF. UCNFv. Informe Anual. (serie en Internet). Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 (actualizado 2008 nov 16; citado 2009 feb 9). Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia>.
15. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
16. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. Switzerland. *Drug Saf*. 2007; 30(5):379-407.
17. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Sep 1; 60(17):1750-9.
18. Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
19. Balanzó Tintoré J, Villanueva Sánchez C. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas Hemorragia digestiva alta. Ediciones Doyma. Barcelona. 200424 Alonso I, García O, Triolet A, Gómez C, Ruiz K. Reacciones adversas en una unidad de terapia intensiva. *Electrón J Biomet* 2008; 2: 10-18. Disponible en: <http://biomet.unitet.edu>
20. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002 Apr; 29(4):804-12.
21. Puztaszeri MP, Genta RM, Cryer BL. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug; 4(8):442-53.
22. Triantafyllou K, Vlachogiannakos J, Ladas SD. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr; 24(2):203-15.
23. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a

systematic literature review. *J Rheumatol.* 2010 Jun; 37(6):1236-43. Epub 2010 Apr.

24. Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado B, Ávila Pérez J, Bastanzuri Villares T, Pérez Peña JL. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. *CDF* 2007. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia> Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Evidence-based health care.* June 2002. (online) Citado octubre 2006) Disponible en URL: www.ebandolier.com.

25. Von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003 Jul 15; 115(12):407-15.

26. MJ Otero López. Prevalencia y Factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles. *Farmacia Hospitalaria.* Vol. 30 pag 161-170. 2006.

27. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care.* 2003 Dec; 15 Suppl 1: 49-59.

28. López JM, Hernández P, Fernández J, Bermejo J, Hurlé A, Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *FARM HOSP.* 2006; Vol. 30. (3) pp. 161-170.

29. Delaney A, Fisher M, Carter A. La prevención de reacciones anafilactoides a los medios de contraste yodados radiológica: revisión sistemática. *BMC Medical Imaging,* 2006; 6: 2-2. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com>

Tabla 1. Tipo de reacción adversa (RAM) y medicamentos implicados. Hospital Lucía Iñiguez enero - septiembre 2010

Manifestación de las RAM n = 32	Notificaciones n = 192		Medicamentos
	No	%	
Dolor abdominal	29	15.1	Solución para diálisis peritoneal
Urticaria	25	13	Urografina, diatrizoato compuesto, ceftriaxona
Hemorragia gastrointestinal	16	8.3	Ácido acetil salicílico, ibuprofeno, prednisolona, dexametasona, piroxicam
Prurito	16	8.3	Urografina, morfina liofilizada
Erupción cutánea	13	6.8	Diatrizoato compuesto, urografina, ceftriaxona
Ojo rojo	11	5.7	Cloranfenicol, gentamicina
Fiebre	9	4.7	Interferón
Nauseas	8	4.2	Ceftriaxona, morfina liofilizada
Hipertensión	8	4.2	Concentrado B para hemodiálisis, Filgrastim.
Vómitos	8	4.2	Morfina liofilizada, Ciprofloxacina
Hipotensión	5	2.6	Solución concentrada A para hemodiálisis
Dolor precordial	4	2.1	Gluconato de potasio, urografina, ceftriaxona, interferón.
Anafilaxia	4	2.1	Agentes de contraste, dextrán 40
Mareos	4	2.1	Eritropoyetina, tramadol, levotiroxina
Escalofríos	3	1.6	Cefazolina, solución A para hemodiálisis, vancomicina
Necrosis tóxica epidérmica	3	1.6	Ibuprofeno, metotrexate, ciprofloxacina
Edema palpebral	3	1.6	Diatrizoato compuesto, ciprofloxacina
Quemosis	3	1.6	Cloranfenicol
Anemia hemolítica	2	1	Rivabirina
Insuficiencia renal aguda	2	1	Amikacina, Vancomicina
Eritema multiforme	2	1	Ibuprofeno, Gabapentina
Disnea	2	1	Urografina
Eritema	2	1	Cefazolina
Hipopotasemia	2	1	Furosemida
Otras*	8	4.2	Varios

*Incluyó las reacciones que tenían 1 solo reporte: agranulocitosis por dipirona, insuficiencia hepática por globulina antitumoral, mucositis por metotrexate, lipotimia por ceftriaxona, epigastralgia por diclofenac, epistaxis por heparina sódica, enfermedad exacerbada por interferón y confusión por ciprofloxacina

Tabla 2 Relación de reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves y mortales, medicamentos implicados. Hospital Lucía Iñiguez Landín enero - septiembre 2010.

Manifestación clínica	RAM graves y mortales n =21		Medicamentos implicados
	No	%	
Hemorragia gastrointestinal	5	28	Ácido acetilsalicílico, prednisolona tab
Anafilaxia	3	16.7	Dextrán 40, diatrizoato compuesto, urografina
Dolor precordial	3	16.7	Ceftriaxona, gluconato de potasio, urografina.
Necrosis epidérmica tóxica	3(2*)	5.5	Metotrexate 2,5 tab, ibuprofeno*, ciprofloxacina 250 mg tab*
Anemia hemolítica	2	11,1	Rivabirina
Insuficiencia renal aguda	1	5.5	Amikacina
Insuficiencia hepática aguda	1	5.5	Gammaglobulina antitimocítica
Agranulocitosis	1	5.5	Dipirona tab
Enfermedad exacerbada	1	5.5	Interferón
Mucositis	1*	5.5	Metotrexate 500 mg *

*RAM letales

Tabla 3. Causas y medicamentos implicados en las RAM evitables. Hospital Lucía Iñiguez Landín enero-septiembre 2010

Causas	No	%	Fármaco
Automedicación	13	15,5	Aspirina, Dipirona, Piroxicam, Ciprofloxacina,
Indicación inadecuada	26	31	Anfotericin B, Ceftriaxona, Vancomicina Cloranfenicol col, Gentamicina col
Dosis inadecuada	17	20,2	Ceftriaxona, Diatrizoato compuesto, Diclofenac amp, Tramadol amp
Error en la pauta del tratamiento	23	27,83	Captopril, Prednisona, Dexametasona, Furosemida, Amikacina, Anfotericin. Morfina liofilizada, Metotrexate 500 mg
Asociaciones inadecuadas	5	6	Asa+ Ibuprofeno Ciprofloxacina+ Cefazolina Amikacina+ Vancomicina Ceftriaxona + Vancomicina

Tabla 4. Ejemplos de costo del tratamiento farmacológico por asociaciones más reportadas. Lucia Iñiguez Landín enero- septiembre 2010.

Tipo de RAM x fármaco más reportado	(CTtoF) * (en pesos)	(CT RAM) ** (en pesos)	Razón CT RAM / CTtoF
Dolor abdominal – solución diálisis peritoneal	\$ 25,60	\$ 7, 20	28,12
Hemorragia digestiva – Acido acetilsalicílico	\$ 0,46	\$ 52,5	114
Urticaria – Urografina	\$ 10,85	\$ 11,2	1,03
Prurito – Urografina	\$ 10,85	\$ 5,25	0,5
Erupción cutánea - Ceftriazona	\$ 13. 80	\$ 11. 2	0,54

*Costo de tratamiento del fármaco que produjo la RAM (CTtoF)

** Costo del tratamiento farmacológico de la RAM (CT RAM)

Nota: El costo se refleja en moneda nacional según precios del año 2010.