Boletín Fármacos
Advierten...Investigaciones
Volumen 12, número 2, abril de 2009

Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba-2007

[1]Ashley Lázaro Chao Cardeso, [2]Ivette Díaz Mato, [3]Giset Jiménez López, [4]Yanet López Valdez, [5]Xiomara Fernández Rodríguez
[1] Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba. E-mail: ashley@mcdf.sld.cu .
[2] Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Ciudad de la Habana. Cuba.
[3] Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba.
[4]Hospital Pediátrico: "San Miguel del Padrón". Investigadora adjunta del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba.
[5] Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Cabrera". Ciudad de la Habana. Cuba

Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad de la Habana. Año 2006

[1]Giset Jiménez López, [1]María Cristina Lara Bastanzuri, [2]Héctor Bayarre Vea, [3]José de Jesús Rego Hernández, [4]Belkis García Arzola
[1] Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología,
[2] Escuela Nacional de Salud Pública,
[3] Hospital Clínico Quirúrgico Salvador Allende,
[4] Hospital Clínico Quirúrgico Joaquín Albarrán

Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba-2007

[1]Ashley Lázaro Chao Cardeso, [2]Ivette Díaz Mato, [3]Giset Jiménez López, [4]Yanet López Valdez, [5]Xiomara Fernández Rodríguez
[1] Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba. E-mail: ashley@mcdf.sld.cu .
[2] Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Ciudad de la Habana. Cuba.
[3] Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba.
[4]Hospital Pediátrico: "San Miguel del Padrón". Investigadora adjunta del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Cuba.
[5] Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Cabrera". Ciudad de la Habana. Cuba

Introducción

En el entorno social actual, los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública, y, su amplia utilización, los está convirtiendo en un problema de salud importante [1,2,3].

No debemos olvidar, que independientemente de los beneficios que sin lugar a dudas, nos reportan los medicamentos en cuanto a prevención, curación ó diagnóstico de una determinada enfermedad, también pueden producir efectos indeseables [2,3].

Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM), es una reacción nociva y no intencionada que se presenta con las dosis de un medicamento normalmente utilizadas en el hombre para tratamiento, prevención ó diagnóstico de una patología [2,3].

Las RAMs son tan antiguas como los primeros remedios utilizados en el tratamiento de las enfermedades. Muchos son los ejemplos disponibles en la literatura desde el siglo XIX hasta la fecha. Lo anterior, sin lugar a dudas ha llevado al desarrollo de la Farmacovigilancia [2,3,4,5,6,7,8].

La Farmacovigilancia (Fv), se define como el conjunto de actividades y métodos que tienen como objeto principal identificar, estudiar, valorar y prevenir los efectos de los tratamientos farmacológicos en las poblaciones o subgrupos específicos de ella. Uno de los métodos más útil, sencillo y de bajo costo es la notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas, es un tipo de estudio epidemiológico, que incluye a toda la población. La información se recoge en un modelo o documento impreso que existe en los centros de salud, en este se incluyen datos básicos acerca del paciente, el medicamento, y la posible reacción adversa [3,4,5,6,7,8].

Los analgésicos no opioides (metamizol, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos) constituyen un grupo de medicamentos muy reportados como causantes de RAM. En el año 2007, ocuparon el segundo lugar en nuestro país, solo precedidos por los antimicrobianos [9,10].

Conscientes de la importancia que tiene la farmacovigilancia en los momentos actuales, nos propusimos caracterizar las sospechas de reacciones adversas por analgésicos no opioides en el año 2007, para así elevar el conocimiento sobre el perfil beneficio/ riesgo de este grupo de medicamentos.

Método

Se realizó un estudio observacional de Farmacovigilancia utilizando el método de notificación espontánea. Consistió en el análisis de las sospechas de RAMs asociadas a analgésicos no opioides (metamizol, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos) notificadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) durante el año 2007.

Universo: Total de sospechas de RAM a medicamentos. Año 2007

Muestra: Total de sospechas de RAM por analgésicos no opioides incluidas en la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia en el año 2007.

Criterios de exclusión: Se excluyeron las sospechas de RAM a otros grupos de medicamentos.

La información se obtuvo fundamentalmente de: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia: Aportó la información concerniente a los reportes de sospechas de RAM por analgésicos no opioides, de utilidad para cumplimentar los objetivos propuestos.

En la actualidad, se emplean diversos criterios de clasificación de RAM:

- De acuerdo a la gravedad se agrupan en leves, moderadas, graves y mortales: se basa en el análisis de la necesidad de hospitalización o no, si la reacción o efecto indeseable requirió cambio de terapia o antídototerapia. Se evalúa si puso en peligro la vida y si contribuyó como causa directa o indirecta a la muerte del paciente.
- Según la relación causal pueden ser: definitivas, probables, posibles, condicionales y no relacionadas. En este caso, se emplean algoritmos de causalidad o imputabilidad: se evalúa la secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y la aparición de la RAM, la posible explicación del efecto indeseable por causas alternativas (otros fármacos, enfermedad de base, entre otros). Se debe tener en cuenta, la respuesta del paciente al retirarle el medicamento y si hubo reaparición de los síntomas tras la re- exposición al mismo [6,7,8].

Análisis estadístico: Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable. Los principales resultados se presentan en tablas para facilitar una mejor comprensión de los mismos.

Resultados

Tabla 1. Reportes de sospechas de RAM por analgésicos no opioides. Cuba 2007.

Medicamento	Nº	%
Ibuprofeno	289	28, 2
Metamizol	217	21, 1
Naproxeno	84	8, 2
Paracetamol	86	8, 4
Aspirina	81	7, 9
Piroxicam	92	8, 9
Indometacina	9	0, 9
Otros	167	16, 3
Total	1025	100

Tabla 2. Sospechas de RAM por Analgésicos no opioides según gravedad. Cuba 2007.

Gravedad	Nº	**%**
Leve	515	55,3
Moderada	490	47,8
Grave	20	1,9
Total	1025	100

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Tabla 3. Sospechas de RAM por Analgésicos no opioides según causalidad. Cuba 2007.

Causalidad	Nº	**%**
Definitiva	12	1,2
Probable	781	76,2
Posible	148	14,4
Condicional	83	8,1
No relacionada	1	0,09
Total	1476	100

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Tabla 4. Sospechas de RAM por Analgésicos no opioides según sistema de órganos afectados. Cuba 2007.

Sistema Órgano	**Sospecha de RAM**	**Nº**	**%**
Sistema Tegumentario	Erupciones cutáneas Enrojecimiento Urticaria	167 20 50	16,3 1,9 4,8
Sistema Digestivo	Dolor epigástrico Vómitos Náuseas Sangrado Digestivo	137 121 130 12	13,4 11,8 12,7 1,17
Sistema Nervioso Central	Cefalea Mareos Somnolencia	34 82 25	3,3 8 2,4

Otros	Hipertensión Arterial Shock Anafiláctico	55 8	5,4 0,8

Fuente: Base Datos. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Análisis y discusión de los resultados

Durante el año 2007, se recibieron en la UCNFv 1025 reportes de sospechas de RAM por analgésicos no opioides o AINEs, de ellas, las más notificadas fueron producidas por el ibuprofeno (28,2 %) y el metamizol (21,1 %) (Tabla 1). Es válido destacar que los AINEs, son fármacos capaces de producir múltiples reacciones adversas. Podemos mencionar trastornos gastrointestinales como náusea, vómitos, dispepsias y epigastrálgias, sangramientos digestivos altos, entre otros. Además pueden ocasionar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad y, su administración prolongada puede causarle al paciente daño renal. En casos más graves, se han descrito reacciones anafilácticas causadas por este grupo de medicamentos, pero su frecuencia de aparición es rara [6,7,8,9,10].

En cuanto al grado de gravedad, predominaron las reacciones leves (Tabla 2) como dolor epigástrico, náuseas, somnolencia, entre otros. Resultados que coinciden con los de la literatura consultada. Las cifras de reacciones moderadas y graves que se reportaron no son despreciables (47,8 % y 1,9%). Estas se incluyen dentro del rango referido por la literatura [6,7,8,9,10]. Es oportuno reflejar, que no tuvimos, reacciones letales.

Como se muestra en la Tabla 3, predominaron las reacciones probables (76,2 %). Solo en 12 casos hubo relación causal definitiva (1,2 %). Sucede que para poder clasificar una reacción como definitiva, además de presentarse una secuencia temporal plausible, en relación con la administración del medicamento y de no poder explicarse por una enfermedad concurrente ni por otros fármacos ó sustancias, tiene que aparecer necesariamente tras la re-exposición [6,7,8,9,10]; y esto sin lugar a dudas, implica un cuestionamiento ético por parte del médico que debe tener como principio básico no hacer daño.

En la Tabla 4, puede apreciarse que los sistemas de órganos más afectados según las notificaciones realizadas fueron el Sistema Digestivo y el Tegumentario. Dentro de estos, se destacaron las erupciones cutáneas, prurito, dolor epigástrico, nauseas y los vómitos.

Las manifestaciones digestivas suelen deberse al mecanismo de acción de los AINEs. Estos fármacos inhiben a la ciclooxigenasa, enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas a partir de ácido araquidónido.

Las prostaglandinas, son mediadores químicos que se liberan ante determinadas situaciones patológicas como el dolor, la inflamación y la fiebre. Además poseen funciones fisiológicas, dentro de estas se pueden citar la citoprotección gástrica, vasodilatación renal, agregación plaquetaria, entre otras.

Los efectos indeseables que se producen en la piel, como el rash cutáneo, urticaria, dermatitis atópica, eritema, prurito, entre otras, son, por lo general reacciones de hipersensibilidad. Estas tienen naturaleza inmunológica, ya que existe un contacto sensibilizante previo con el medicamento causante de la reacción o con otro de estructura parecida (hipersensibilidad cruzada). Son reacciones de tipo B, porque la magnitud del efecto indeseable no depende de la dosis. En la literatura consultada [9,10], se describen estas manifestaciones para la aspirina, el ibuprofeno, el metamizol, entre otros.

Conclusiones

En las notificaciones de sospechas de reacciones adversas provocadas por analgésicos no opioides recibidos en la UCNFV en el año 2007 se encontró que:

- El medicamento que alcanzó el mayor porcentaje de notificaciones como causante de sospecha de RAM fue el ibuprofeno.
- En cuanto a la severidad, la mayoría de las reacciones fueron leves y con respecto a la causalidad predominaron los eventos probables. Estos resultados fueron similares a otros estudios de farmacovigilancia.

- Los resultados de nuestra investigación, coincidieron con los reportados en la literatura en cuanto a los sistemas de órganos más afectados, destacándose el digestivo y el tegumentario.
- La frecuencia de notificaciones de cada analgésico no opioide está condicionada no solo por la incidencia de daño que provoque cada uno de ellos, sino también por el volumen de utilización (cuantos más pacientes lo utilicen mayor será el número de casos de reacciones adversas.

Referencias:

1. Díaz I. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas detectadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Cabrera. [Trabajo para optar por el título de diplomada en Farmacoepidemiología]. 2004. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ciudad Habana.
2. Pérez Hernández B. Reacciones adversas medicamentosas y adicción de otras sustancias. En: Morón - Levy N, ed. Farmacología General. Ed La Habana: ECIMED, 2002:124-137.
3. Chao A. Caracterización de los eventos adversos temporalmente asociados a la vacunación. Cuba 2003-2005. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Farmacología]. 2007. Hospital Universitario Calixto García. Ciudad Habana.
4. Laporte JR y Capella D. Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
5. Díaz I. Análisis de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas detectadas en una Unidad de Cuidados Intensivos. [Tesis para optar por el título de especialista de primer grado en Farmacología]. 2002. Hospital Calixto García. Ciudad Habana.
6. Debesa F, Llovet S. La Farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. *Rev Cub Farm* 2000;13(5):216-24.
7. Zapata Martínez A. Farmacovigilancia. En: Morón - Levy N, ed. Farmacología General. Ed. La Habana: ECIMED, 2002:139-146.
8. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2da Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.P1-19.
9. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. UCNFv. Informe Anual. MINSAP, Cuba 2007. Disponible en URL: http://www.cdf.sld.cu./ farmacovigilancia.
10. Borroto Álvarez R. Mediadores químicos. En: Morón - Levy N, ed. Farmacología General. Ed La Habana: ECIMED, 2002:124-137.