

Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos que afectan el sistema nervioso. Cuba 2006- 2015

Galindo García Ana Miriam¹

Jiménez López Giset²

Amador Romero Félix³

¹ Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores / Departamento de Asistencia Médica, La Habana, Cuba, miricu@infomed.sld.cu

² Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos / Departamento de Vigilancia y Postcomercialización, La Habana, Cuba, giset.jimenez@infomed.sld.cu

³ Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores / Servicio de Fisiología, La Habana, Cuba, felixz@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: Cuando se comercializa un fármaco se conocen previamente sus beneficios aunque esto no signifique que su administración esté exenta de riesgos. En Cuba existe un sistema de Farmacovigilancia con más de diez años de experiencia, sin embargo, aún no se han caracterizado adecuadamente las reacciones adversas medicamentosas que afectan al sistema nervioso de la población. **Objetivos:** Caracterizar la población que sufre reacciones adversas neuropsiquiátricas y clasificar estas según variables clínico-epidemiológicas. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal de series de casos basado en la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en Cuba, en el periodo 2006 – 2015. Se estudiaron variables clínicodemográficas y se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a su intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de acción. **Resultados:** Se reportaron 25 120 notificaciones de reacciones adversas neuropsiquiátricas. Predominó el sexo femenino (63,7 %) y el rango de edades entre 19 a 59 años. La reacción adversa más reportada fue la cefalea con un 26.8%. El fármaco que con mayor frecuencia se asoció a estas reacciones fue el subcitrato de bismuto (5,9 %). Predominaron las reacciones adversas clasificadas como moderadas (52,7 %), probables (70,9 %), de baja frecuencia (51 %) y de tipo A (44,1 %), en las que se pudo establecer el mecanismo de producción. **Conclusiones:** Se observó una afectación importante del sistema nervioso provocada por estas reacciones adversas lo cual debe ser punto de análisis en el diseño de estrategias efectivas para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

Palabras Clave: Reacción adversa a medicamento, Antecedentes patológicos personales, Sistema nervioso central, Antiinflamatorios no esteroideos

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen cada vez existen más evidencias de que las reacciones adversas que estos producen, son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte.⁽¹⁾

La OMS define como reacción adversa medicamentosa (RAM) a todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar su función biológica.⁽²⁾

Las reacciones adversas a medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y las características propias o adquiridas del paciente como edad, sexo, genética, consumo de varios medicamentos al mismo tiempo, enfermedades crónicas que determinan el patrón individual de respuesta a fármacos y podrían favorecer una mayor probabilidad de tener un efecto adverso debido a un medicamento.⁽³⁾

En la práctica médica diaria existen fármacos de amplia prescripción que pueden causar reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central (SNC) como, reacciones psicodislépticas, convulsiones tónico-clónicas, síndrome de confusión mental, excitación, coma, síndrome parkinsoniano, o cuadros psicóticos muchas de ellas de carácter grave.⁽⁴⁾

La farmacovigilancia nacional exhibe una tasa elevada de reporte de RAM (más de 1 000 notificaciones por millón de habitantes) con frecuencia anual.⁽⁵⁾ En los resultados nacionales publicados sobre farmacovigilancia, aparece el sistema nervioso central (SNC) como el sexto órgano más afectado por las RAM.⁽⁶⁾ Por orden de importancia, los sistemas de órganos más reportados son: la piel, el sistema digestivo, el cardiovascular y el sistema respiratorio. Sin embargo, no existen estudios previos detallados que identifiquen y describan las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso, tampoco los medicamentos que las provocan, el tipo de pacientes que las padecen, sus características clínico-epidemiológicas, la intensidad y el mecanismo de acción por el cual estas se producen.⁽⁶⁾

La variabilidad en la frecuencia de las reacciones adversas neuropsiquiátricas encontradas en la práctica médica y en la literatura revisada, justifican la necesidad de realizar un estudio de este tipo en el país. Los resultados que se deriven, podrían constituir la base para valorar la magnitud de estos efectos y proponer acciones para la prevención de los mismos. Además, el sistema cubano de farmacovigilancia cuenta con una base de datos nacional que incluye reportes desde el año 2003, por lo que es factible su realización.

Por tanto, con el fin de perfeccionar la farmacovigilancia nacional y las acciones de prevención en salud, se hace necesario caracterizar exhaustivamente estas reacciones adversas y valorar la proporción de los efectos adversos prevenibles en la población cubana a partir de establecer el posible mecanismo de producción. De acuerdo a los elementos anteriores se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características de las reacciones adversas a medicamentos que se manifiestan en el sistema nervioso de la población cubana en el período comprendido entre el 2006 y el 2015?

Objetivos

1. Describir las características clínico-epidemiológicas de los reportes de reacciones adversas neuropsiquiátricas en Cuba en el período 2006– 2015.
2. Clasificar las reacciones adversas a medicamentos que se manifiestan en el sistema nervioso en Cuba en el período 2006- 2015.

II. MÉTODO

Tipo de estudio: Se realizó una investigación descriptiva y transversal de serie de casos a partir del reporte espontáneo de las reacciones adversas en Cuba en el periodo comprendido entre el 2006-2015.

Universo: Se trabajó con el universo constituido por 25 120 reportes de RAM de tipo neuropsiquiátricas, incluidas en la base de datos nacional de Farmacovigilancia (FarmaVigiC), durante el período comprendido entre el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre del 2015.

Técnicas y procedimientos: Se utilizó la Base de datos nacional (FarmaVigiC). Se filtró para obtener reportes de afectaciones del sistema nervioso obteniéndose la Base de datos secundaria. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva. Para las variables sexo y grupo de edad se calculó la tasa de período. Se describió la población que sufrió RAM neuropsiquiátricas. Se clasificó las RAM neuropsiquiátricas según intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos. La investigación cumple con los principios de ética establecidos.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según sexo y grupo de edad. Cuba 2006-2015

Parámetros	Número (n = 25 120)	Porcentaje	Tasa de reporte*
Sexo			
Hombre	9 108	36,3	16,2
Mujer	16 012	63,7	28,5
Grupo de edad			
Pediatría	3 663	14,6	9,11
Adultos	15 821	63,0	24,1
Geriatría	5 636	22,4	18,7

*tasa por 10 000 habitantes (tasa de período) Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Al caracterizar los pacientes que sufrieron en el país las RA neuropsiquiátricas, se obtuvo que el sexo femenino fue el más afectado con un 63,7%. Se observa además que la tasa de RAM neurológicas en mujeres duplica la tasa encontrada en los hombres. Estos resultados coinciden en parte con algunos estudios publicados a nivel internacional. ^(7,8,9,10) El grupo de edad más afectado fueron los adultos seguido de los geriatría.

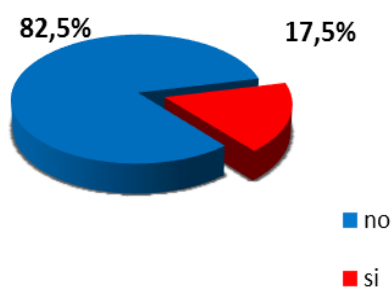


Gráfico 1. Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según antecedentes patológicos personales. Cuba 2006 - 2015

El gráfico 1 muestra la distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según APP. Predominaron los reportes de RAM sin APP. Los resultados de esta investigación no concuerdan con estudios internacionales que citan que la mayoría de los pacientes con RAM presentan APP y comorbilidades. ^(4,8,11,12.)

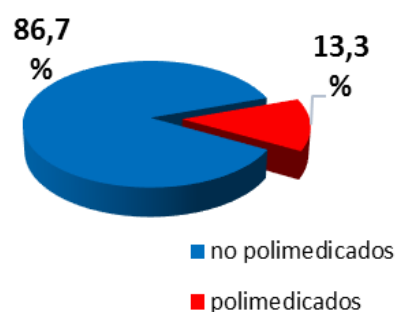


Gráfico 2. Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas con polimedicación. Cuba 2006 - 2015

El gráfico 2 muestra la distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según polimedicación en las que se constató polimedicación (más de un fármaco consumido en el momento de la ocurrencia de la RAM) en muy baja cuantía, solo 3 350 reportes para un 13,3 % en los pacientes.

Tabla 2. Principales tipos de RAM neuropsiquiátricas reportadas. Cuba 2006 - 2015

Principales tipos de RAM	Número n= 25 120	Porcentaje	Medicamentos relacionados (ejemplos)
Cefalea	6 743	26,8	subcitrate de bismuto, nifedipino, captopril
Mareos	3 844	15,3	Espasmo forte®, subcitrate de bismuto
Trastornos del sueño	1 957	7,8	Heberprot-P®, haloperidol
Acatisia	1 878	7,5	subcitrate de bismuto, metoclopramida

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Los principales tipos de RAM asociados a síntomas neuropsiquiátricos se muestra en la tabla 2. Estos ocuparon el 78% del total de los reportes. Se destacaron las cefaleas (26,8%) y los mareos (15,3%), así como los trastornos del sueño y ataxia. Entre los medicamentos relacionados con estas RAM se destacó el subcitrate de bismuto, investigadores de Argentina y España concuerdan con la frecuencia del tipo de RAM encontrada en la investigación. ^(8,12)

Tabla 3. Principales medicamentos que provocaron RAM neuropsiquiátricas. Cuba 2006 - 2015

Medicamentos	Número n =	Porcentaje
	25120	
Subcitrate de bismuto	1 482	5,9
Captopril	1 175	4,7
Nifedipina	1 035	4,1
Heberpenta®	1 004	4,0
Metoclopramida	958	3,8

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Entre los medicamentos más relacionados con las RAM neurológicas, el subcitrate de bismuto ocupó el primer lugar con un 5,9% y el segundo y tercer lugar lo ocupó el captopril y nifedipino respectivamente. Estos resultados concuerdan en parte con la literatura internacional donde se plantea que el captopril y la nifedipina son los medicamentos mayormente causante de RAM neuropsiquiátricas. ^(8,12)

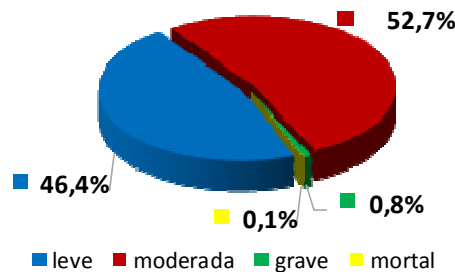


Gráfico 3. Distribución de RAM neuropsiquiátricas según intensidad. Cuba 2006 – 2015

Según intensidad predominaron aquellas notificaciones clasificadas como moderadas con más del 50%. Las RAM graves fueron de baja cuantía, con solo 16 RAM con desenlace mortal. La hemorragia cerebral causada por el ibuprofeno (6casos) y la Estreptoquinasa recombinante (2casos) ocuparon el primer y segundo lugar respectivamente. A nivel internacional los resultados son variables, un estudio en España ofrece resultados con una frecuencia mayor que la encontrada en esta investigación (91%), así como Colombia con un 60%.Otros países como Argentina reporta una frecuencia menor (36%). ^(8,12)

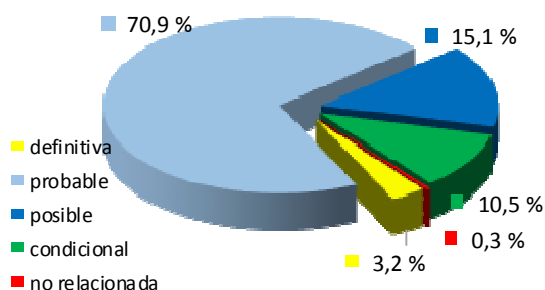


Gráfico 4. Distribución de RAM neuropsiquiátricas según imputabilidad. Cuba 2006 - 2015

Se observa que más 70% de los reportes fueron clasificados como probables. Se debe señalar que las RAM clasificadas como condicionales ocuparon el un 10% .Estos resultados coinciden con otros estudios publicados en Europa y países de la región. ^(8,12)

Tabla 4. Distribución de las RAM neuropsiquiátricas según la clasificación de Rawlins y Thompson. Cuba 2006-2015

Mecanismo de acción	RAM Neuropsiquiátricas	
	Número	Porcentaje
TIPO A	11 086	44,1
TIPO B	1 239	4,9
No clasificable	12 795	50,9
Total	25 120	100

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Predominaron las RAM cuyo mecanismo de acción fue No clasificable con un 50,9%, sin embargo entre la tipo A y la tipo B predominaron las primeras con un 44%. Estos resultados aportan información para la prevención de la aparición de estos efectos adversos en pacientes de riesgo. Los resultados de predominio de RAM tipo A, concuerdan con un estudio realizado en Colombia que encontró un 61% de prevalencia. ^(8,12)

IV. CONCLUSIONES

1. Los pacientes que sufren reacciones adversas en el país son en su mayoría mujeres, adultos sin antecedentes patológicos personales ni polimedicación. Entre la baja proporción de pacientes con enfermedades concomitantes se destacan enfermedades neurológicas de base.
2. Los tipos de RAM observados en la población cubana son similares a los reportes internacionales, sin embargo, difieren los medicamentos y grupos farmacológicos que las producen.
3. Las reacciones adversas neuropsiquiátricas que mayor prevalencia revelan son aquellas clasificadas como moderadas, probables y de baja frecuencia de aparición, de mecanismo de producción desconocido, lo que conduce a la generación de señales.
4. Se verifica una afectación del sistema neurológico debido a reacciones adversas en la población cubana lo cual debe ser punto de análisis para estrategias de prevención de aparición de estas RAM.

V. REFERENCIAS

¹ Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. [internet]. Washington: OPS; 2011 [citado 15 agosto 2014]; Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

² Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [internet] 2003, [citado 15 enero 2009]; [aprox 19p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>.

³ Molinero L. Análisis de datos de reacciones adversas [Internet]. España: Asociación de la Sociedad Española de hipertensión: Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial; 2004 [citado 2017 feb 15]. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/ram.htm>

⁴ Giménez A. Reacciones adversas psiquiátricas. Biomedicina [Internet]. 2011 [citado 2017 Mar 18]; 6 (2): 6 - 14. Disponible en: http://www.um.edu.uy/docs/reacciones_psiquiatricas.pdf

⁵ Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Cuba 2012. [citado 2015 Dic.12]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia.htm>

⁶ Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual. [Internet]. La Habana: Ministerio de salud Pública; 2014. [citado 2015 Oct. 15]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2015/01/farmacovigilancia-cuba-ano-2014.pdf>

⁷ Rangel CR, Rojas S, López M, Caviedes M. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Rev. Med. Risaralda 2016; 22 (2): 87 - 90

⁸ Dos Santos, L. - Valsecia, E. - Malgor L. A. Reacciones adversas psiquiátricas y neurológicas reportadas al Sistema Regional de Farmacovigilancia del NEA. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000. [internet] [citado 13 jun 2016] [Aprox 4 p] Disponible en http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/3_medicas/m_pdf/m_023.pdf

⁹ Ponte L M, Ragusa M, Armenteros C, Washs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 35-38

¹⁰ Aagaard L, Holme Hansen E. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2013 [citado 13 Jun 2016]; 14: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685574/>

¹¹ Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna* [Internet]. 2007 [citado 2017 mar 18]; 24(12): 574-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992007001200003&lng=es

¹² Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2006 [citado 2016 Dic 15]; 8(2): 200-8. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642006000200008&lng=en.