

Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Regional del Cusco

Adverse reactions to drugs in the Regional Hospital of Cusco

Héctor Danilo Villavicencio-Muñoz,¹ Alex Juárez-Cusirimay² y Henry Pérez-Sierra³

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes internados. **MÉTODO.** Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal. **RESULTADOS.** De un total de 4 465 pacientes hospitalizados en los servicios de medicina, cirugía, ginecología, pediatría y emergencia del Hospital Regional del Cusco, durante el año de 2016, se presentaron 103 casos de reacciones adversas medicamentosas (RAM), representando una incidencia de 2,31 %, varones 52,43 %, el grupo etario que tuvo más RAM fue el de 21 a 30 años (26,21 %). Los antibióticos fueron los que más se relacionaron con RAM: 64,08 %. El servicio de medicina presentó más RAM (53,04 %), siendo más frecuente el de tipo A: 72,82 %. El 48,54 % de los casos de RAM tuvo manifestaciones en piel y anexos, más frecuente el eritema generalizado: 22,33 %. El grado de gravedad de RAM fue leve en 60,19 % de total de eventos. **CONCLUSIONES.** Se encontró una baja incidencia de RAM, los antibióticos y los AINE fueron los más implicados y las lesiones dérmicas fueron las RAM más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: reacción adversa a medicamentos, antibiótico, AINE, piel.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the clinical and epidemiological characteristics of adverse drug reactions in hospitalized patients. **METHOD.** Prospective, descriptive and longitudinal study. **RESULTS.** Among a total of 4 465 patients hospitalized in the medical, surgical, gynecological, pediatric and emergency departments of the Regional Hospital of Cusco, during the year 2016, 103 cases of Adverse Drug Reactions (ADR) were presented, representing an incidence of 2,31 %; male gender 52,43 %; being the age group 21-30 year-old (26,21 %) with the most ADRs. Antibiotics were the most associated with ADRs: 64,08 %. The medical service was where more ADRs were presented (53,04 %), being the most frequent type A: 72,82 %. And, 48,54 % of cases had manifestations in skin, being the most frequent clinical manifestation the generalized erythema: 22,33 %. In most cases, ADRs were mild: 60,19 %. **CONCLUSIONS.** It was found a low incidence of ADRs, mainly related to antibiotics and NSAIDs and the most frequent clinical manifestation was the skin involvement. **KEYWORDS:** HIV, risk factors, cardiovascular, antiretroviral.

1. Médico internista. Servicio de Medicina, Hospital Regional del Cusco, Cusco.

2. Médico-cirujano.

3. Médico nefrólogo. Servicio de Nefrología, Hospital Regional, Cusco,

INTRODUCCIÓN

Un tema crucial en la terapia con medicamentos es el riesgo de reacciones adversas a medicamentos (RAM).¹⁻³ Una RAM es definida como una respuesta a un medicamento que es nociva e involuntaria y que tiene lugar a dosis normales en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico, tratamiento de una enfermedad o para la modificación de la función fisiológica.¹⁻³

Las RAM son un problema clínico importante ya que pueden exacerbar el cuadro clínico de una enfermedad en el paciente; y, hay factores que contribuyen a este problema, como son los relacionados al paciente, sociales y a los fármacos, que son componentes que enmascaran o incrementan la gravedad de un cuadro de reacción adversa a medicamentos.⁵⁻⁷ Estos eventos disminuyen la calidad de vida de los enfermos, prolongan la estancia hospitalaria, aumenta la morbimortalidad, ocasiona pérdida de la confianza en los médicos y elevan el costo de la atención médica.⁸

La prevalencia de RAM varía con estudios que van de 0,15 % a 30,0 %.⁴ Se ha reportado que alrededor de 5 % a 7 % de todas las hospitalizaciones se atribuye a algún tipo de RAM, y entre 10 % y 20 % de los pacientes hospitalizados pueden presentar las RAM,⁹ causando la muerte en aproximadamente en 0,1 % en pacientes de medicina interna y 0,01 % en pacientes quirúrgicos.¹⁰

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de las RAM en pacientes hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y los pacientes

El presente es un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional, que se llevó a cabo en las diferentes áreas de hospitalización y el servicio de emergencia del Hospital Regional del Cusco, a partir del 1 de enero de 2016, en un periodo de 365 días. Se realizó el seguimiento de todos los pacientes que se encontraban en la emergencia y hospitalización en el periodo de estudio para detectar la aparición de cualquier RAM.

Los datos se registraron utilizando un formulario de comunicación de RAM estructurado y diseñado por los autores. En los formularios se incluyó información como sexo, edad, comorbilidades, historial médico; medicamentos administrados, vía de administración, indicación, fecha de inicio de tratamiento; y, las características de las RAM (fecha de inicio, tipo de RAM, datos clínicos). Se realizó, además, entrevistas directas a los pacientes, familiares, enfermeras que administraban medicamentos y médicos que prescribían.

También se recolectaron datos de las rondas médicas, registros médicos, registros operatorios y libros de ingreso de pacientes.

Cuando se detectaba a un paciente con RAM, se le realizaba el seguimiento diario registrando todos los detalles relevantes de fármacos incluyendo la naturaleza de la reacción, el resultado, el tiempo total de permanencia en el hospital y las investigaciones invasivas realizadas.

El tipo de RAM se fijó con la clasificación de Rawlins y Thompson¹² y otros autores.^{2,16} Además, se comprobó si la RAM se debió a la droga sospechada o si fue debido a alguna interacción con alguna sustancia diferente.

Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados o que se encuentren en el servicio de emergencia durante el periodo antes mencionado que presenten alguna reacción adversa a medicamentos; y, que acepten voluntariamente ser parte de la investigación.

Criterios de exclusión

Pacientes que se trataron con medicinas tradicionales; con sobredosis de fármacos (deliberada o no intencional); e inmunodeprimidos, con cáncer o sida. Todos los datos fueron procesados mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 23.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 4 465 pacientes hospitalizados en los servicios de medicina, ginecología, pediatría, cirugía y emergencia durante el período investigado. Se obtuvo un total de 103 (2,31 %) pacientes que presentaron una RAM, mujeres 49 (47,57 %) y varones 54 (52,43 %).

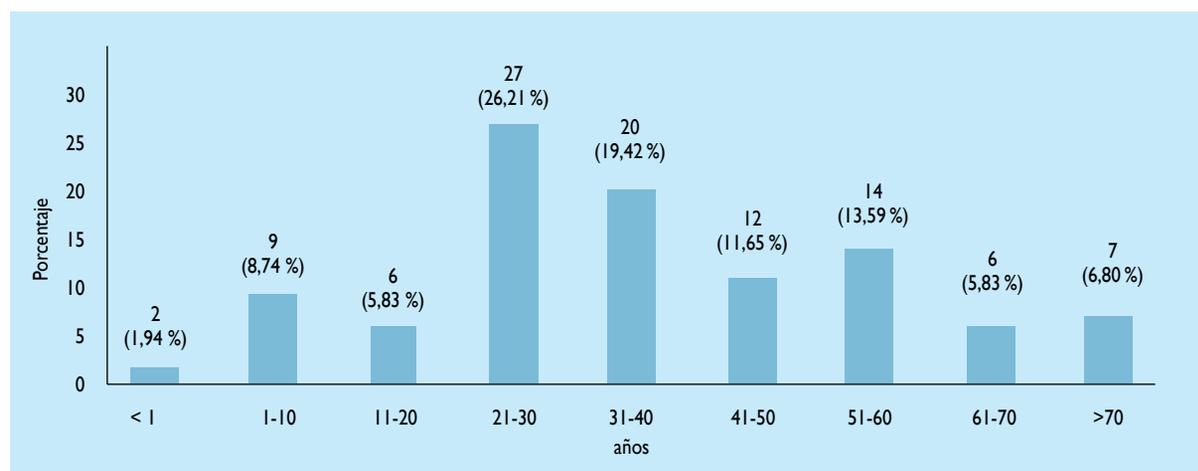


Figura 1. Distribución de pacientes con reacciones adversas de medicamentos de acuerdo a grupo etario.



Tabla 1. Fármacos asociados a reacción adversa medicamentosa (RAM)

Tipo de fármaco		N	%
● Antimicrobianos	- Isoniazida	9	8,7
	- Estreptomina	8	7,8
	- Clindamicina	7	6,8
	- Rifampicina	7	6,8
	- Ceftriaxona	6	5,8
	- Levofloxacino	4	3,9
	- Capreomicina	3	2,9
	- Ciprofloxacino	3	2,9
	- Doxiciclina	3	2,9
	- Oxacilina	3	2,9
	- Vancomicina	3	2,9
	- Cefazolina	2	1,9
	- Dapsona	2	1,9
	- Sulfametoxazol + trimetoprima	2	1,9
	- Amikacina	1	1,0
	- Ampicilina	1	1,0
	- Cefalexina	1	1,0
	- Metronidazol	1	1,0
	Total	66	64,1
	● AINE	- Metamizol	9
- Naproxeno		2	1,9
- Ibuprofeno		1	1,0
- Ketorolaco		1	1,0
Total		13	12,6
● Antihipertensivo	- Nifedipino	5	4,9
	- Enalapril	1	1,0
	Total	6	5,8
● Opiáceo	- Bupremorfina	2	1,9
	- Tramadol	2	1,9
	Total	4	3,9
● Anticonvulsivante	- Fenitoína	3	2,9
● Antifúngico	- Anfotericina	3	2,9
● Antiespasmódico	- Hioscina	2	1,9
● Contraste	- Compuesto yodado	2	1,9
● Anestésico	- Lidocaína	1	1,0
● Anticoagulante	- Warfarina	1	1,0
● Antiparkinsoniano	- Levodopa	1	1,0
● Laxante	- Lactulosa	1	1,0

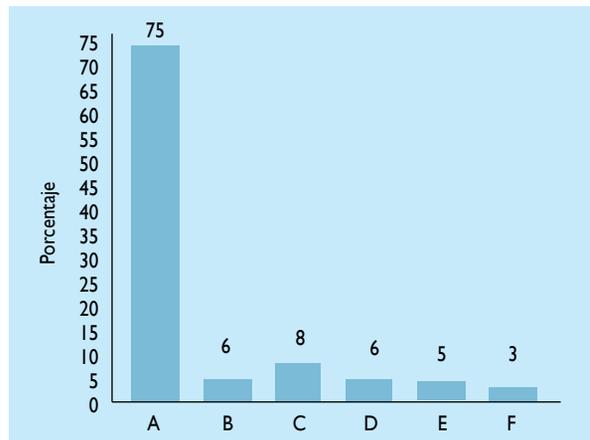


Figura 2. Tipo de reacción adversa medicamentosa (RAM).

En la distribución de RAM según grupo etario, aproximadamente 50 % se encuentran dentro del grupo de 21 a 40 años, con dominancia del rango de 21 a 30 años con 26,21 % (n = 27). Figura 1.

Los antimicrobianos fueron los más implicados como causal de RAM. Ver Tabla 2.

El servicio de medicina fue en el que se notificó la mayor parte de casos de RAM con un total de 55 pacientes (53,4 %), seguido de ginecología-obstetricia con 22 pacientes (21,36 %), cirugía 11 (10,68 %), emergencia 10 (9,71 %) y pediatría 5 (4,85 %).

El tipo A de RAM fue el más frecuente con 75 casos (72,82 %). Figura 2.

La localización más frecuente del RAM fue dérmica con 50 casos (48,54 %), seguido de gastrointestinal con 21 (20,39 %) y cardiovascular 20 (19,42 %). Figura 3.

De las manifestaciones clínicas, 22,33 % de los casos se expresaron como un eritema generalizado; eritema

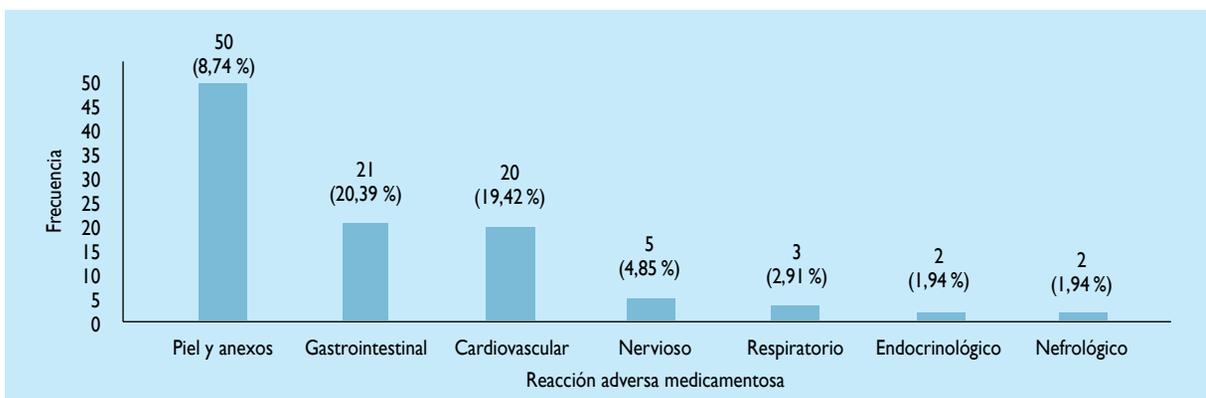


Figura 3. Localización de reacción adversa medicamentosa (RAM).



Figura 4. Paciente de 25 años de edad con diagnóstico de salmonelosis que presentó lesiones papulares, pruriginosas y generalizadas con la administración de ciprofloxacino.

facial 8,7 %; y, diarrea, hipotensión, taquicardia y vómitos 5,83 % cada uno. Tabla 1 y Figuras 4-7.

Las RAM fueron leves en 62 casos (60,19 %); moderados en 27 (26,21 %); y graves en 14.^{13,59} De estos, 4 casos (3,88 %) fueron letales (3 por metamizol y 1 por warfarina).



Figura 5. Paciente de 36 años con tratamiento para tuberculosis pulmonar que presentó necrólisis epidérmica tóxica debido a isoniazida.



Figura 6. Paciente de 52 años de edad con diagnóstico de infección del tracto urinario, presentó eritema generalizado al recibir amikacina.



Figura 7. Varón de 15 años, con diagnóstico de faringoamigdalitis. Presentó lesiones en boca, piel y genitales después de recibir betalactámicos.



Tabla I. Sintomatología

Sintomatología	Frecuencia (%)
• Eritema generalizado	22,33
• Eritema facial	8,74
• Diarrea	5,83
• Hipotensión arterial	5,83
• Taquicardia	5,83
• Vómitos	5,83
• IRA	3,88
• Taquicardia	2,91
• Pápulas	2,91
• Alteración hepática	1,94
• Cefalea	1,94
• Edema facial	1,94
• Falla hepática	1,94
• Hipereosinofilia	1,94
• Hipoglucemia	1,94
• Ictericia	1,94
• Lipotimia	1,94
• Necrólisis epidérmica tóxica	1,94
• Choque anafiláctico	1,94
• Síndrome eosinofílico	1,94
• Taquicardia	1,94
• Ataxia	0,97
• Bradicardia	0,97
• Disnea	0,97
• Dolor abdominal	0,97
• Edema	0,97
• Edema de glotis	0,97
• Eritema maleolar	0,97
• Hematomas	0,97
• Hemorragia digestiva	0,97
• Síndrome de Stevens-Johnson	0,97
• Tos	0,97
• Vómito	0,97

DISCUSIÓN

El presente estudio no se enfocó en una droga específica. Nuestro estudio registró una prevalencia de RAM de 2,31 %, en una población de 4 465 pacientes, lo cual contrasta con los datos encontrados por Rangel y col.,⁸ quienes obtuvieron 31,34 % en un estudio realizado solo en un servicio de medicina interna; en cambio, nuestro hallazgo es similar al 6,23 % encontrado por Geer y col.¹¹ en un estudio que incluyó todos los servicios de un hospital terciario por un periodo de 270 días, tiempo similar al del presente estudio de RAM.

En cuanto al sexo, Quispe Díaz y col.¹⁵ y Camacho,¹⁷ encontraron una mayor incidencia de RAM en mujeres con 55,43 % y 77 %, respectivamente, en contraste con nuestro estudio en el que se encontró 52,43 % en pacientes varones, resultado no comparable a los estudios de Domeca y col.¹⁶ y de Alomar,⁵ quienes atribuyeron al sexo femenino un mayor riesgo de prevalencia en RAM. La explicación farmacológica para el aumento de las tasas de reacciones adversas a medicamentos en mujeres puede ser debida a una mayor distribución de grasa corporal y al peso, con los consiguientes cambios en el volumen de distribución del fármaco.^{5,8}

Encontramos que la mayor prevalencia correspondió a la población de 21 a 30 años con 26,21 %, cifra que no se correlaciona con estudios anteriores, como el de Quispe Díaz y col.,¹⁵ donde la mayor prevalencia ocurrió en el grupo etario de 61 a 80 años, acorde con los resultados de Schatz² y Alomar,⁵ quienes hallaron que las reacciones adversas se presentan más frecuentemente en los grupos de población pediátrica y geriátrica.

Según un estudio realizado por Geer y col.,¹¹ las clases de fármacos más comúnmente asociados con RAM fueron los agentes antiinfecciosos 40,2%, corticosteroides 15,26 %, anticoagulantes 8,77 % y AINE 7,89 %. En nuestro estudio, los antibióticos (64,68 %), AINE (12,62 %) y antihipertensivos (5,83 %) fueron los fármacos más comúnmente implicados en RAM.

Respecto a la distribución del fármaco, en los estudios locales (Dávila¹⁷ y Condori¹⁸) se encontró que los fármacos más asociados a RAM fueron los antimicrobianos (los más frecuentes, antituberculosos), predominante en todos los grupos etarios al igual que en nuestro estudio; además, también se asocian una alta prevalencia de RAM con los AINE. Otro dato muy similar al de nuestro estudio fue que los fármacos que más se asociaron a RAM fueron la isoniazida (8,7 %) y el metamizol (8,7 %), resultado similar al 7,6 % encontrado por Machado y col.¹⁹

Los servicios donde se encontró RAM con mayor frecuencia fueron: medicina 53,40 %, y ginecología 21,86 %. Camacho y col.¹⁴ encontraron mayor frecuencia en medicina, 74 % de casos de RAM, dato parecido al del presente estudio.

Hay diferentes clasificaciones de RAM y la más utilizada es la de Rawlins y Thomson,¹² con modificaciones posteriores por otros autores.^{9,13,16,22} Nuestro estudio tuvo una gran frecuencia de RAM tipo A (72,85 %), similar a otros estudios.^{12,14,17,18}

Los órganos y sistemas más frecuentemente implicados en las RAM fueron similares a los descritos por otros autores, como Machado y col.,¹⁹ que encontraron a las afecciones dermatológicas con una prevalencia de 35,3 %, seguidas por las gastrointestinales, 11,8 %.

La manifestación clínica más frecuente que se presentó durante una RAM fue el eritema generalizado, 22,33 %, seguido de eritema facial, 8,74 %; resultados similares a los del estudio de Machado y col.¹⁹ (31,3 %); además, es interesante mencionar que hubo manifestaciones dérmicas graves como la necrólisis epidérmica tóxica (1,94 %), similar a lo hallado por Marzano y col.⁷

En cuanto a severidad de las RAM, la mayoría de nuestros casos fue de tipo leve, en una proporción similar a la de casos moderados de Torres.²¹

Para determinar la causalidad de RAM en nuestro estudio se usó el algoritmo de causalidad de la Digemid,²² y se obtuvo como causalidad definida a las RAM en 49,51 % comparable a lo encontrado por Dávila,¹⁷ quien halló un 55,3 % de casos probables, siendo la proporción mayor para la causalidad de las RAM.

Respecto al desenlace del estado del paciente después de la presencia de una RAM se tuvo que 3,88 % de los pacientes hospitalizados fallecieron a causa de una RAM. Cifra mayor a la que se registra en el estudio realizado por la Sociedad de Farmacovigilancia de Gran Bretaña,²³ en el cual 2 % de los pacientes hospitalizados fallecieron por una RAM. Cabe resaltar que los fármacos que llevaron a este desenlace fueron metamizol (produjo un choque anafiláctico) en tres casos y warfarina en uno.

En conclusión, se halló una baja incidencia de RAM. Los fármacos implicados más frecuentes fueron los antibióticos (64 %) y los AINE (12 %). La manifestación clínica más frecuente fue el compromiso dermatológico y el tipo de RAM más frecuente, el tipo A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amado-Tineo J, Vásquez-Alva R, Rojas-Moya R, Oscanoa-Espinoza T. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores. *Acta Med Per*. 2014;31(4): 228-233.
- Stephanie N. Schatz, Robert J. Weber. Adverse drug reactions. *PSAP*. 2015;1(1):5-21.
- Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, Chaitanya K, Ramesh M, Sebastian J, et al. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients: A prospective observational study. *Indian J Pediatr*. 2016;83(5):414-419.
- Beijer HJM & de Blay C J. (2002). Hospitalizations caused by adverse drug reactions: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*. 2002;24:46-54.
- Alomar M. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical J*. 2014;22(2):83-94.
- Ferner R. Adverse drug reactions. *Medicine*. 2016;44(7):416-421.
- Marzano A, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *Eur J Intern Med*. 2016;28:17-24.
- Rangel CR, Rojas S, López M, Caviedes G. 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 Méd Risaralda*. 2016;22(2):87-90.
- Einarson TR. Drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 1993; 27:832-840.
- Bates DV, Cullen DJ, Laird N, Peterson LA, Small AD, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *J Am Med Assoc*. 1995;274:29-34.
- Geer M, Koul P, Tanki S, Shah M. Frequency, types, severity, preventability and costs of adverse drug reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Meth*. 2016;81:323-334.
- Rawlins MD, Thompson JW. Mechanism of adverse drug reactions. En Davis DM (eds) *Text Book of Adverse Drug Reactions*. 4.ª ed. Oxford University. 1991:16-3810.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356:1255e9.
- Camacho Saavedra L, Deza Díaz M. Reacciones adversas halladas por el comité de farmacovigilancia. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2014;26(1):9-13.
- Quispe Díaz I, Castillo Rodríguez L. Características de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes atendidos en el hospital belén de Trujillo. enero-setiembre 2013. Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
- Domeca C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18:362-366.
- Dávila Espinoza C, Estrada Segura R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N. Sáenz [Licenciatura]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis Perú; 2014.
- Condori AY. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes del Hospital Antonio Lorena en el periodo enero- diciembre 2007 [Bachiller]. Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco; 2008.
- Machado-Alba J, Londoño-Builes M, Echeverri-Cataño L, Ochoa-Orozco S. Reacciones adversas a medicamentos en una población colombiana 2007-2013. *Biomédica*. 2015;36(1).
- Hartwig SC, Seigel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Health-System Pharm*. 1992;49(9):2229-32.
- Torres Vélez E, Villacorta Ñaupari C. Características de las reacciones adversas de los medicamentos antineoplásicos en el Servicio de Oncología, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen-Essalud. Febrero-Julio de 2015 [Título Profesional]. Universidad Privada Norbert Wiener; 2016.
- Digemid. Manual de Buenas Prácticas de Dispensación. Perú 2008. [Citado el 25 de noviembre de 2016]. URL disponible en: www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Manual_de_Buenas_Prcticas_de_Dispensacin.pdf.
- GOV.UK [Internet]. <https://www.gov.uk>. 2016 [visitado 2 noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf

CORRESPONDENCIA: Dr. Héctor Danilo Villavicencio Muñoz, danilovm@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERÉS: ninguno, según los autores.
FINANCIAMIENTO: autofinanciado.

FECHA DE RECEPCIÓN: 13 de setiembre de 2017.
FECHA DE ACEPTACIÓN: 20 de setiembre de 2017.