

Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010

Constanza Ramírez R.⁽¹⁾, Eliana Faúndez L.⁽²⁾, Rodrigo Orellana B.⁽³⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Servicio de Dermatología, HCUCH.

⁽³⁾Servicio Farmacia, HCUCH.

SUMMARY Adverse drug reactions (ADRs) are responsible for up to 10% of hospital admissions worldwide; within them, that mucocutaneous reactions are the most common represented 30% of the total. The aim of this study was to analyze 119 reports of ADRs recorded in the Pharmacy Department of University of Chile Clinical Hospital in the period 2004-2010 by gender, age, most frequent clinical presentations, drugs and health personnel linked to the notification. In addition, we tried to quantify the relative importance of mucocutaneous reactions in the total of reported ADRs. ADRs were more common in women (56.3%). The average age was 52.84 years + / - 7.77, 52.07 + / - 10.6 for women and 53.84 + / - 13.43 for men without significant differences ($p = 0.85$). According to the clinical presentation, mucocutaneous reactions were the most frequent (31.1%) followed by hematological (25.2%). The drugs involved were chemotherapy (68.9%), antibiotics (5.9%) and NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, (4.2%). In health personnel linked to the notification, we found the association medical / pharmaceutical chemist was the most frequent (40.3%), followed by a pharmaceutical chemist (33.6%). In mucocutaneous ADRs we observed a mean age of 54.65 + / - 9.19 years and female predominance (62.2%). According to the clinical dermatology, we observed a prevalence of skin rash (35.1%), mucositis (21.6%), facial erythema (16.2%) and pruritus (16.2%). The drugs involved were chemotherapy (78.4%), antibiotics (8%), antiretroviral therapy (5%) and opioids (5%). Finally, we found that according to time of onset, delayed reactions were the most frequent (43.2%).

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como todo efecto de un medicamento que es perjudicial y no deseado y que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico⁽¹⁾.

Se ha descrito que las RAM son responsables de hasta un 10% de los ingresos hospitalarios en los distintos países y el costo de las complicaciones asociadas a RAM, implicaría un gasto de hasta 15% de los presupuestos hospitalarios⁽²⁻⁵⁾.

Dentro de las RAM, se ha descrito que las más frecuentes corresponderían a las reacciones adversas mucocutáneas, con una incidencia en pacientes hospitalizados de alrededor de un 1-3%; además de corresponder a un 30% del total de RAM reportadas^(6,7).

Debido a que las RAM constituyen un problema de gran envergadura a nivel internacional, se ha desarrollado el concepto de farmacovigilancia. Según la OMS ésta se define como la recolección, el registro y la evaluación constante de las reacciones adversas producidas por los medicamentos, para determinar su frecuencia, gravedad, incidencia y prevenir su aparición⁽⁸⁾. En las últimas décadas ha adquirido gran relevancia este concepto y se ha puesto gran hincapié a la importancia de la notificación por el personal de salud, ya que no sólo permiten diseñar estrategias de prevención o tratamiento, también a nivel hospitalario el reporte tiene relevancia como índice de la calidad de la atención en salud, pues indica la existencia de una revisión constante de los errores y eventos adversos que ocurren en un hospital, lo que permite aprender de ellos y diseñar estrategias locales para el futuro.

En Chile, en el año 1995 se inició un programa nacional de farmacovigilancia el cual se unió a la

red mundial de farmacovigilancia, The Uppsala Monitoring Center (WHO), el cual tiene como finalidad fomentar la notificación por parte de todo el personal de salud de las sospechas de RAM al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) que funciona en el Instituto de Salud Pública (ISP), donde se realiza el análisis de esta información.

Este informe es voluntario e idealmente se debe notificar toda sospecha de RAM; sin embargo, debiesen considerarse obligatorias los siguientes casos: reacciones adversas graves (aquellas que son mortales o significan riesgo vital, provocan ingreso hospitalario o prolongan la estadía en el hospital, significan baja escolar o laboral y que originan secuelas o malformaciones), todo efecto adverso observado en medicamentos de reciente introducción al mercado, si se produce un aumento en la frecuencia de un efecto en particular y las RAM que tengan un valor científico o educativo⁽⁹⁾.

Desde que se inició el programa se ha observado un aumento sustancial de las notificaciones de RAM a CENIMEF, desde 63 casos el año 1995 hasta 1.203 casos el año 2005^(9,10). Sin embargo, la gran desventaja de utilizar sistemas de notificación voluntaria es que persiste una subnotificación importante.

A pesar de que en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile existen reportes de RAM desde el año 1977⁽¹¹⁾, en el año 2005 se creó el programa de farmacovigilancia y entró en vigencia el "Procedimiento general para el funcionamiento de la red de farmacovigilancia". Dicho programa contempla que las sospechas de RAM deberán notificarse al Servicio de Farmacia y desde allí los reportes son enviados a CENIMEF en el formulario de notificación de sospecha de RAM que entrega el ISP⁽¹²⁾. Este protocolo tiene como objetivo una notificación oportuna y detallada de las RAM para proponer estrategias de prevención y contribuir al

reporte nacional, en particular en las RAM graves. Desde el inicio del programa no ha habido una recopilación de los reportes realizados, por lo que nos parece relevante caracterizar todos los reportes de las RAM recibidos en estos últimos años en nuestro hospital.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fueron analizar los reportes RAM registrados en el servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universidad de Chile en el período 2004-2010 según género, edad, formas clínicas más frecuentes, drogas vinculadas y personal de salud que las notifica. Además se buscó cuantificar la importancia relativa de las reacciones mucocutáneas con respecto al total de RAM notificadas.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo. Se recopilaron todas las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos que se han recibido en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante los años 2004 - 2010, correspondientes a 119 casos. Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel y agrupados según género, edad, formas clínicas más frecuentes, fármacos sospechosos y personal de salud que notifica. En el análisis estadístico se utilizó el test de *t de student* para muestras independientes, considerándose significativo los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Del total de RAM reportadas (119) observamos que un 56,3% (n: 67) correspondieron a mujeres y 43,7% (n: 52) a varones. La edad promedio resultó de 52,84 años \pm 7,77, 52,07 \pm 10,6 años para las mujeres y 53,84 años \pm 13,43 para los varones lo que no alcanzó diferencias significativas ($p = 0,85$).

Figura 1. Frecuencia de RAM notificadas según año.

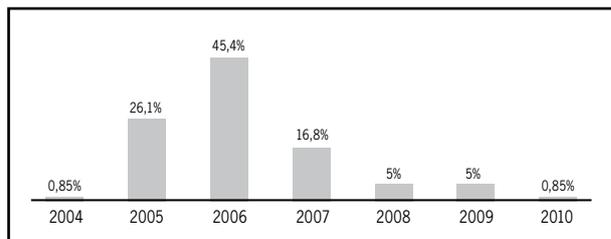


Figura 2. RAM según forma de presentación.

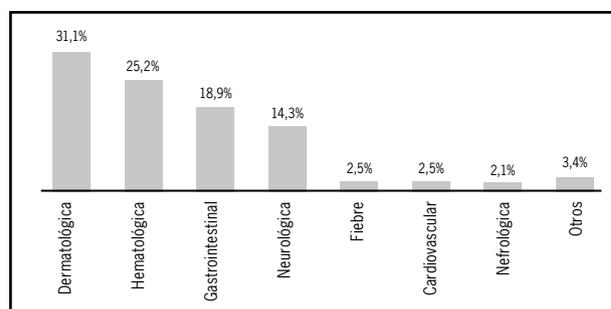
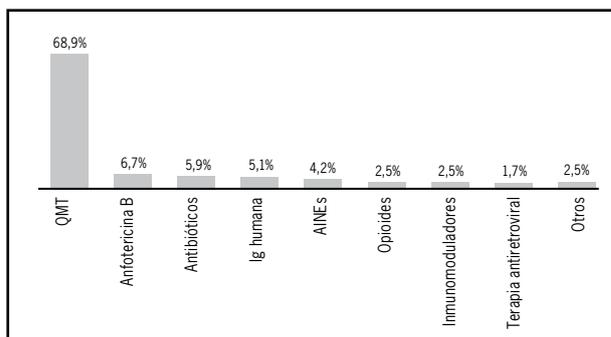


Figura 3. Medicamentos involucrados en RAM.



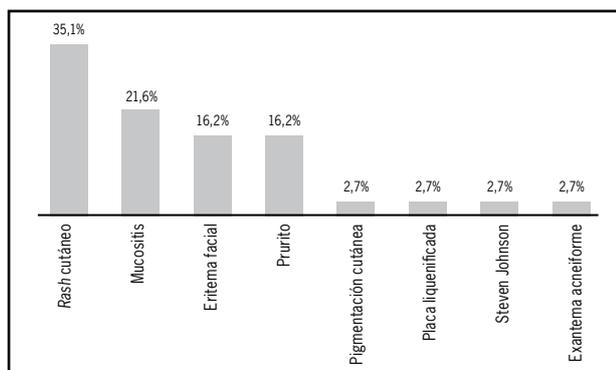
En la Figura 1 observamos que en las RAM reportadas según año, se observa disparidad con una tendencia a la baja.

En la Figura 2 se observa la distribución según la forma clínica de presentación de las RAM. Las más frecuentes correspondieron a las reacciones dermatológicas, 31,1% del total (n: 37), seguidas por las hematológicas 25,2% (n: 30).

En la Figura 3 se observan los medicamentos asociados a las RAM, donde la quimioterapia resultó ser lo más frecuente (68,9%), los antibióticos y los AINEs presentaron frecuencias mucho menores (5,9% y 4,2% respectivamente).

Respecto al total de RAM dermatológicas (n:37) encontramos predominio femenino 62,2% respecto a masculino 37,8%. Se presentan con una edad promedio de 54,65 +/- 9,19 años, con 53,39 +/- 45,25 años para las mujeres y 56,71 +/- 22,62 años para los varones los cuales no mostraron diferencias estadísticamente significativas (p= 0.10).

Figura 4. RAM mucocutáneas.

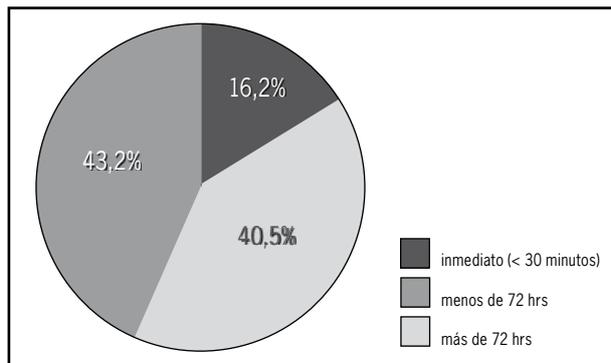


En la Figura 4 se ordenan las descripciones clínicas de las reacciones dermatológicas reportadas. Se puede observar que lo más frecuente correspondió a *rash* cutáneos (35,1%), seguidos por mucositis (21,6%), eritema facial (16,2%) y prurito (16,2%). Entre otras reacciones menos frecuentes, destaca un síndrome de Steven Johnson secundario a sulfam trimetropim.

Los fármacos involucrados fueron quimioterápicos (78,4%), antibióticos (8%), terapia antirretroviral (5%) y opiáceos (5%).

En la Figura 5 se describe el tiempo de aparición de las RAM mucocutáneas, observándose un predominio de las reacciones retardadas (43,2%).

Figura 5. Tiempo de aparición de RAM mucocutáneas.

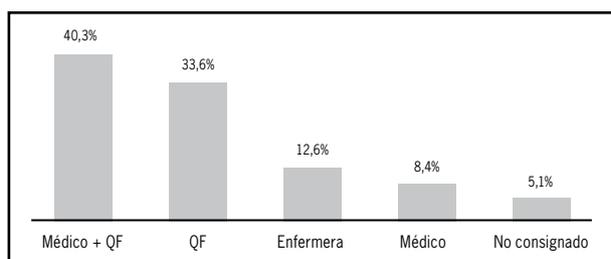


En la Figura 6 se observa la distribución según el personal de salud que notifica el total de las RAM. Se observa que la notificación conjunta entre médico/químico farmacéutico (QF) es la más frecuente (40,3%) seguida por químico farmacéutico (33,6%). Respecto al servicio de origen de los reportes, es importante destacar que el 71% de los reportes provenían del Servicio de Oncología seguidos por la Unidad de Cuidados Intensivos con un 6%.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la frecuencia de notificación de sospecha de RAM en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en los años 2004-2010, destaca una disminución significativa de los reportes, lo que se explicaría por la escasa notificación voluntaria a nivel institucional.

Figura 6. Personal de salud que notifica RAM.



Esta hipótesis se basa en que en el mismo hospital en los períodos estudiados se han realizado 2 experiencias individuales de detección de RAM, las cuales han mostrado una frecuencia de RAM muchísimo mayor. El primero fue un trabajo prospectivo de 5 meses durante el 2009 en el Servicio de Medicina Interna, donde se realizó un seguimiento a 170 pacientes hospitalizados, observándose una incidencia de 21,8% RAM durante la hospitalización (37 casos) y un 14,7% al ingreso (25 casos)⁽¹³⁾. El segundo trabajo se realizó en el Servicio de Dermatología durante el año 2009 y correspondió a un trabajo retrospectivo donde se detectó una incidencia de RAM mucocutáneas de 0,1% (18 casos) en pacientes ambulatorios y 13,3% (23 casos) en los hospitalizados⁽¹⁴⁾. Ambas experiencias no concuerdan con los 9 reportes que se realizaron en año 2009 (Figura 1), indicando que existe una importante subnotificación por parte del equipo de salud.

Sin embargo, es importante destacar que a comienzos del año 2010 se implementó un sistema de notificación electrónica con el objetivo de estandarizar el proceso y de mejorar nuestros índices de notificación. Estos datos no fueron incluidos en nuestro estudio y se requerirá de una evaluación futura para objetivar si estas modificaciones logran mejorar la cantidad y calidad de las notificaciones de RAM en nuestro Hospital.

Respecto a la edad las RAM, se presentaron a una edad promedio de 52,84 años \pm 7,77 años y las mucocutáneas a 54,65 \pm 9,19 años. Estos resultados concuerdan con lo publicado a nivel internacional en donde la edad constituye un factor de riesgo para la aparición de RAM^(15,16).

Respecto a la distribución según género, los resultados también concuerdan con lo publicado en la literatura, ya que el género femenino también constituye un factor de riesgo para la aparición de RAM, lo cual está especialmente

descrito para digoxina, AINEs, antipsicóticos, antihistamínicos, gastrocinéticos, antiarrítmicos y analgésicos⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Respecto a los sistemas más afectados por RAM, las reacciones dermatológicas resultaron las más frecuentes con 31,1% del total, lo que es similar a otro estudio nacional de farmacovigilancia el año 2002, donde también fue el sistema más afectado, con un 36,1% del total⁽⁹⁾. En segundo lugar, encontramos a las reacciones hematológicas con un 25,2%, porcentaje que resulta muy similar a los resultados de CENIMEF durante el año 2005, donde del total de los reportes recibidos las RAM más frecuentes resultaron: hematológicas (27,5%), dermatológicas (23,3%), SNC (11,7%) y gastrointestinales (6,5%). Este predominio tanto de reacciones dermatológicas (*rash* asociado a infusión de quimioterapia y mucositis) como hematológicas encontradas en la muestra, se explicarían por la alta notificación de RAM asociadas al uso de quimioterapia las que son responsables del 68,9% de las RAM analizadas⁽¹⁰⁾.

En relación a los fármacos involucrados en RAM con más frecuencia en el ámbito ambulatorio, en la literatura internacional se describen los AINES y los antibacterianos⁽¹⁶⁾. En Chile, de los reportes recibidos por CENIMEF hasta 2001 los antimicrobianos ocupaban el primer lugar con 31% de los reportes, seguidos por antipsicóticos, anticonvulsivantes y AINES⁽⁹⁾. Asimismo durante el año 2005 los más frecuentes resultaron ser los antipsicóticos (43,4%), antimicrobianos (21,4%) y antineoplásicos (12,3%)⁽¹⁰⁾. Esta realidad no concuerda con los resultados expuestos. La quimioterapia resultó ser la droga más frecuentemente reportada, correspondiendo a un 68,9% del total. Estos resultados podrían explicarse debido a que del total de notificaciones descritas, el 71% proviene del Servicio de Oncología, donde existe una importante preocupación por la notificación de RAM, probablemente por la

mayor severidad de éstas en sus pacientes. Además desde el año 2006, cuentan con un químico farmacéutico exclusivo para el servicio. A lo anterior habría que agregar la importante sub-notificación del resto de las RAM en que estarían incurriendo los demás servicios de nuestro Hospital.

Respecto a las reacciones mucocutáneas encontramos predominio femenino respecto al masculino lo que concuerda con otro estudio nacional realizado el 2009, donde se analizaron las reacciones mucocutáneas durante 6 meses en pacientes ambulatorios y hospitalizados; en este último grupo el 55,9% correspondieron a mujeres y un 44,1% a varones⁽²¹⁾. En este mismo trabajo, se reporta una edad promedio algo menor a la reportada en nuestra revisión (48,76 +/- 23,61 años)⁽²¹⁾.

Respecto a los patrones de presentación, debido a que los datos obtenidos corresponden a descripciones clínicas realizadas por el personal de salud que realiza la notificación, estos no concuerdan con los patrones de RAM dermatológicos clásicos habitualmente utilizados, y resultaron ser inespecíficos, ya que por ejemplo, no se describió si los *rash* cutáneos eran morbiliformes o urticariales. Se describen clásicamente que los patrones predominantes son el morbiliforme (21%) y el urticarial (19%), seguidos por la reacción medicamentosa fija (18%), otros (12%) y vasculitis (7%)^(14,22).

Respecto a los fármacos implicados en este tipo de reacciones vuelven a presentar predominio los quimioterápicos, lo que ya fue analizado anteriormente, luego aparecen antibióticos (8%) y antivirales (5%). Respecto a estos últimos, existe cierta concordancia respecto a lo encontrado en la literatura nacional, donde se ha descrito que los fármacos que con mayor frecuencia producen RAM mucocutáneas en pacientes hospitali-

zados son: fármacos SNC (32,4%), antibióticos (26,5%), AINES (17,6%) y antivirales (2,9%)⁽²¹⁾.

Respecto al tiempo de aparición de las RAM mucocutáneas a nivel nacional, sólo existe un estudio en el cual 33% de las reacciones se presentaron en las primeras 72 horas y un 66% posterior, lo que concuerda con el leve predominio de las reacciones retardadas encontradas en la muestra (43,2%)⁽²²⁾.

Finalmente en relación al personal que notifica el total de las RAM estudiadas, destaca la alta participación de los químicos farmacéuticos en un 73,9% del total de los reportes; los cuales probablemente están comprometidos con el buen funcionamiento del sistema de farmacovigilancia. Destaca la participación en forma individual de enfermería en un segundo lugar con un 12,6% y la baja participación médica individual con un 8,4% del total.

CONCLUSIÓN

Pese a que en nuestro Hospital llevamos más de cinco años de experiencia en el programa de farmacovigilancia, se hace necesario reactivar las notificaciones de sospechas de RAM y sistematizar el trabajo que hasta hoy se realiza.

Existen múltiples focos en los que se podría intervenir: difusión del programa de farmacovigilancia, facilitar y multiplicar los mecanismos de notificación, creación de un comité de farmacovigilancia que permanentemente supervise el quehacer clínico e incorporar el registro y alerta de RAM en la ficha clínica electrónica una vez que ésta se implemente.

Sin embargo, nos enfrentamos a que la esencia del reporte es voluntario, por lo que si no existe el apoyo, interés y capacitación del equipo clínico, ya sean médicos, enfermeras, matronas u otro profesional, la tendencia de las notificaciones

seguirá siendo a la baja. Resulta trascendental que ellos se sientan responsables y protagonistas de la notificación de RAM, debido a que esto implica una mejor calidad de atención en salud, aporta gran cantidad de conocimientos especialmente en un centro docente-asistencial y nos permitirá identificar tipos de fármacos o grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas para los cuales se podrán diseñar técnicas de detección temprana y prevención.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Genova 2002.
2. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-8.
3. Imbs J, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac J *et al.* Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Thérapie* 1999;54:21-7.
4. Griffin G. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. *Ad Drug React Toxicol Rev* 1998;17:19-50.
5. White T, Arakelian A, Rho J. Counting the cost of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999;15:445-8.
6. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. *J Am Med Assoc* 1986;256:3358-63.
7. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon M, Caputi A, Ghiotto E *et al.* Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:839-46.
8. World Health Organization. Policy Perspectives on Medicines Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Genova, 2004.
9. Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev Chil Infectol* 2002;19.
10. Estadística Reacciones Adversas CENIMEF 1995-2005, Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública. Disponible en: www.ispch.cl.
11. Paredes C. Comparación entre dos períodos (1977-1988) de farmacovigilancia en el Departamento de Medicina del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad de Chile, Santiago, 1989.
12. Abusada N, Orellana R, Mena C. Procedimiento general para el funcionamiento de la red de farmacovigilancia 2009. Servicio de Farmacia Hospital Clínico Universidad de Chile.
13. Ubilla C. Incidencia y características de las reacciones adversas a medicamentos en el servicio de medicina interna del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Universidad de Chile. Santiago 2009.
14. Faúndez E. Farmacovigilancia en WEB SOCHIDERM 2009-2010. Trabajo presentado en X Congreso Chileno de Dermatología 2010, Santiago, Chile.
15. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C *at al.* Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-8.
16. Puche E, Luna J. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna* 2007;24:574-8.
17. Rathore S, Wang Y, Krumholz H. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-11.
18. Drici M, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Dug Saf* 2001;24:575-85.

19. Martin R, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Mann R. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:505-11.
20. Tran C, Knowles S, Liu B, Shear N. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;38:1003-9.
21. Cardenas C, Arellano J, Alfaro P, Faúndez E, Le-Bert M, Calderón P *et al.* Protocolo de farmacovigilancia a reacciones de hipersensibilidad a medicamentos: Resultados de su aplicación en 5 centros de Santiago. *Rev Chil Dermatol* 2010;26:131-7.
22. Wagemann E, Gómez D, Astorga M, Fiedler M. Reacciones adversas medicamentosas mucocutáneas en pacientes hospitalizados en servicio de medicina interna. *Rev Chil Dermatol* 2007;23:115-8.

CORRESPONDENCIA

Dra. Eliana Faúndez Lagos
Servicio de Dermatología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8173
E-mail: elianafaundezlagos@yahoo.es

