

RELEVANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA HOSPITALARIA EN LA PRÁCTICA MÉDICA ACTUAL

MARCELO L. PONTE¹, MARTÍN RAGUSA², CHRISTIAN ARMENTEROS², ADOLFO WACHS²¹Coordinación Red de Farmacovigilancia Hospitalaria, ²Servicio de Clínica Médica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires

Resumen Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) generan actualmente una notable morbimortalidad, llegando a representar entre la cuarta y sexta causa de muerte y hasta un 12% de las hospitalizaciones en países desarrollados. Este es, además, un problema creciente. El objetivo del trabajo fue revisar la incidencia de RAM en un hospital de alta complejidad. Se revisó la base de datos del sistema de farmacovigilancia, desde junio de 2008 hasta febrero de 2012. Para determinar la causabilidad de una droga en un evento médico se aplicó el índice de Naranjo de efectos indeseables medicamentosos. Se consideró RAM grave a aquella que provoca la internación, la prolonga, compromete seriamente la vida, genera discapacidad permanente o teratogénesis o induce la muerte. Se detectaron 2420 RAM en este período. 469 (19.38%; IC 95%: 17.80-20.95) fueron serias, principalmente debido a que fueron causa de hospitalización (n = 287). Hubo 14 muertes atribuibles a RAM. Los grupos farmacológicos más frecuentemente asociados a toxicidad fueron drogas cardiovasculares, antibióticos, neuropsiquiátricas y corticoides. Las RAM más frecuentes afectaron al sistema endocrinometabólico, causaron hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y farmacodermias. Las causas más frecuentes de hospitalización por RAM fueron infecciones graves asociadas a tratamiento inmunosupresor y hemorragia digestiva por anticoagulación y antiinflamatorios no esteroides. La incidencia de RAM en pacientes hospitalizados y el número de hospitalizaciones por este motivo fue elevado. Las drogas involucradas fueron similares a las comunicadas en la bibliografía internacional, salvo la alta incidencia de RAM relacionadas a inmunosupresores.

Palabras clave: farmacovigilancia, reacción adversa medicamentosa, farmacología clínica

Abstract *Importance of pharmacovigilance in current medical practice.* Adverse drug reactions (ADRs) are cause of significant morbi-mortality. They are between the fourth and sixth cause of mortality in developed countries and cause nearly 12% of hospitalizations. The objective of this publication was to analyze the incidence of ADRs in a tertiary care hospital in Buenos Aires City. The hospital pharmacovigilance database for the period June 2008- February 2012, was analyzed. The *Naranjo* score was applied to assess drug causality. We consider serious an ADRs when it potentially compromised life, induced hospitalization or prolonged it, caused disability, teratogenesis or death. In this period, a total of 2420 ADRs were detected: 469 (19.38%; CI 95%: 17.80 – 20.95) were serious, mainly because they induced hospitalization (n = 287). There were 14 ADRs-related deaths. Cardiovascular and neuropsychiatric drugs, antibiotics and corticoids were those most frequently related to toxicity. Endocrine-metabolic disorders, hepatotoxicity, nephrotoxicity and pharmacodermia were the most frequently involved. Among the ADR most frequently associated to hospitalization were immunosuppressant-associated severe infections and upper gastrointestinal bleeding related to oral anticoagulants and non steroids anti-inflammatory drugs. The ADRs incidence in hospitalized patients and ADRs related hospital admissions were considered relatively high. Drugs involved were similar to those reported in the international bibliography except for the higher incidence of immunosuppressants related admissions here observed.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reaction, clinical pharmacology

Las complicaciones a partir de los tratamientos farmacológicos han aumentado en el mundo entero. En los países desarrollados hasta el 12% de las hospitalizacio-

nes pueden estar provocadas por reacciones adversas medicamentosas (RAM) y éstas representan entre la cuarta y sexta causa más común de muerte¹⁻⁶.

El aumento de la expectativa de vida, con el consiguiente aumento proporcional de personas afeadas, que son las que más medicación consumen (debido a la alta prevalencia de enfermedades crónicas tratables como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, glaucoma, hiperplasia prostática, incontinencia urinaria, etc.) determinan un aumento de las RAM. Otras posibles causas

Recibido: 28-VI-2012

Aceptado: 11-IX-2012

Dirección postal: Dr. Marcelo Ponte, Servicio de Clínica Médica, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margall 750, 1155 Buenos Aires, Argentina
Teléfono (54-11) 4121-0700 e-mail: marceloluisponte@gmail.com

son el rápido desarrollo de nuevas moléculas para enfermedades antes intratables, así como nuevas líneas alternativas de tratamiento en afecciones tratables. Este crecimiento significativo del número de medicamentos en el mercado puede generar el desconocimiento de los profesionales de salud sobre los potenciales efectos adversos, interacciones o contraindicaciones de algunas drogas, provocados por su uso incorrecto.

Los pacientes hospitalizados son altamente vulnerables a la aparición de RAM debido a que frecuentemente están polimedicados y también sufren situaciones que pueden modificar la cinética y dinámica de las drogas, como falla hepática, renal, hipoalbuminemia, falla cardíaca, etc. La farmacovigilancia hospitalaria encara las RAM que sufren los pacientes hospitalizados o aquellas RAM que genera la internación.

El objetivo de este trabajo es exponer los resultados obtenidos por el sistema de farmacovigilancia hospitalaria del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de datos de la base de información del sistema de farmacovigilancia del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. El período que se incluyó fue desde junio de 2008 hasta febrero de 2012.

Todas las salas de internación a excepción del servicio de emergencias fueron recorridas al menos una vez por semana. Ante la aparición de un evento médico adverso se aplicó el índice de Naranjo⁷ (Tabla 1) para determinar la implicancia

TABLA 1.- Índice de Naranjo

Descripción	SÍ	NO	No sabe
Hay evidencia de este RAM por este fármaco	1	-1	0
Apareció luego de usar la droga	2	-1	0
Desapareció al suspender la droga	1	0	0
Hay causas alternativas	-1	2	0
Reapareció al readministrar la droga	2	-1	0
Reapareció con placebo	-1	1	0
Estaba la droga en concentraciones tóxicas	1	0	0
Se incrementó el RAM al subir la dosis o viceversa	1	0	0
Se confirmó el RAM por algún medio objetivo	1	0	0
Tuvo este RAM en anteriores exposiciones	1	0	0

El puntaje demuestra la causabilidad de una droga en un evento médico adverso según los siguientes puntajes: 9 cierto; 5-8 probable, 1-4 posible; 0: dudoso.

de un medicamento en el evento adverso. En caso de haber sido una RAM "cierta" o "probable" se incluyó en la base de datos al mismo tiempo que se informó al Centro Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT (Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Sanitaria).

Una vez determinada la responsabilidad de la droga en el evento adverso se evaluó la gravedad de la RAM, considerando graves a aquellas que provocaron la internación, la prolongaron, que fueron mortales o comprometieron seriamente la vida (aquellas que, en caso de no mediar intervención médica, llevarían a la muerte), generaron una discapacidad permanente o provocaron teratogenicidad.

Las proporciones y promedios evaluados fueron expresados con intervalos de confianza del 95%. Por el tipo de investigación no hubo grupos controles de comparación de datos cuantitativos paramétricos o no paramétricos.

El proyecto y sus resultados fueron evaluados por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. No hubo consentimiento informado debido a que fue un trabajo de tipo epidemiológico, observacional y de evaluación de datos, sin incluir datos personales sensibles.

Resultados

En este período se detectaron 2420 reacciones adversas medicamentosas. De éstas, 53.76% (IC 95%: 51.78-55.75) fueron en hombres y 46.23% (IC 95%: 44.24-48.21) en mujeres. La edad promedio de los pacientes que sufrieron una RAM fue de 57.43 años (IC 95%: 56.67-58.18). El número promedio de drogas que consumían los pacientes al momento de la RAM fue de 4.8 (IC 95%: 4.7-4.9).

Del total de las RAM detectadas, 469 (19.38%; IC 95%: 17.80-20.95) fueron graves, debido principalmente a que provocaron la hospitalización (n = 287). Hubo 14 muertes atribuibles a RAM. Las causas que más frecuentemente generaron hospitalización fueron infecciones asociadas a tratamiento inmunosupresor (92) o quimioterápico (34), hemorragia digestiva asociada a anticoagulantes orales o antiinflamatorios no esteroideos (41) e hiponatremia asociada a diuréticos (15).

Al evaluar los órganos o sistemas comprometidos (Tabla 2), los más frecuentemente involucrados fueron el endocrino-metabólico con 882 eventos (36.44%; IC 95%: 34.52-38.36), hígado en 402 eventos (16.61%; IC 95%: 15.12-18.09), riñón en 273 eventos (11.28%; IC 95%: 10.02-12.54), piel en 143 eventos (5.90%; IC 95%: 4.96-6.84), sistema hematológico en 142 eventos (5.86%; IC 95%: 4.93-6.80), infecciones en 131 eventos (9.01%; IC 95%: 4.51-6.31), gastrointestinales en 129 eventos (5.33%; IC 95%: 4.43-6.22).

Las RAM endocrinometabólicas más observadas fueron hiponatremia (215 eventos), hipokalemia (213) y alcalosis metabólica (124 eventos). La hiperglucemia (183 eventos) fue también una RAM muy frecuente, provocada principalmente por glucocorticoides y drogas neuropsiquiátricas. Hubo 23 casos de disglucemias por quinolonas.

TABLA 2.– Órganos o sistemas más frecuentemente afectados

Órgano/sistema	Número de eventos	Porcentaje del total	IC 95% (+/-)
Endocrinometabólicas	882	36.44	1.91
Hepatotoxicidad	402	16.61	1.48
Nefrotoxicidad	273	11.28	1.26
Farmacodermias	143	5.90	0.93
Hematológicas	142	5.86	0.93
Infectológicas	131	5.41	0.90
Gastrointestinales	129	5.33	0.85
Neuropsiquiátricas	118	4.87	0.78
Cardiovasculares	99	4.09	0.78
Otras	101	4.17	0.79

IC: Intervalo de confianza

Los antibióticos (231 eventos) y antiepilépticos (40 eventos) fueron los que provocaron más frecuentemente hepatotoxicidad. Hubo siete casos de toxicidad hepática por amiodarona, dos casos de toxicidad por adalimumab y solo un caso de toxicidad por hierbas (Rica rica).

Entre las farmacodermias registradas hubo siete eventos de *DRESS* (Rash por drogas, eosinofilia y síntomas sistémicos); todos fueron motivo de internación.

Las RAM gastrointestinales fueron menos frecuentes (5.33%; IC 95%: 4.43-6.22), pero graves, debido a que en este grupo figuran los casos de diarrea pseudomembranosa por *Clostridium difficile* (que provocó en 15 casos prolongación de la internación) y los casos de hemorragia digestiva alta o baja que generaron internación o la prolongaron (ya mencionados anteriormente).

Considerando los grupos de drogas, las más frecuentemente involucradas fueron las cardiovasculares con 688 eventos (28.42%; IC 95%: 26.63-30.22), antibióticos 632 eventos (26.11%; IC 95%: 24.36-27.86), neuropsiquiátricas 238 eventos (9.83%; IC 95%: 8.64-11.02), corticoides 203 eventos (8.38%; IC 95%: 7.28-9.49), antiinflamatorios no esteroideos 136 eventos (5.61%; IC 95%: 4.70-6.53) e inmunosupresores 129 eventos (5.33%; IC 95%: 4.43-6.22).

La furosemida (307 casos), el enalapril (63), la hidroclorotiazida (53) y las estatinas (24) fueron las drogas cardiovasculares que más RAM generaron.

Los beta lactámicos (216 eventos) fueron el grupo de drogas antibióticas que más RAM provocaron. Algunas drogas menos usadas como colistin (54 casos) o anfotericina B (26 eventos) se asociaron a un número alto de RAM. Durante la epidemia de gripe H1N1 se detectaron ocho casos de prolongación del QT en el ECG por oseltamivir.

Los antiepilépticos (96 eventos – principalmente farmacodermias y hepatotoxicidad-), los antipsicóticos (33 eventos – principalmente hiperglucemia, prolongación del intervalo QT y extrapiramidismos) y los opioides (24 eventos: sedación y depresión respiratoria) fueron los grupos de fármacos neuropsiquiátricos que más RAM generaron.

Los corticoides provocaron una gran variedad de RAM, debido a que fueron parte de un esquema inmunosupresor en pacientes trasplantados, asociándose a infecciones graves. Otros efectos adversos graves fueron ocho episodios de fractura de cadera en pacientes jóvenes con uso prolongado de aquellos.

Las drogas inmunosupresoras que más número de RAM provocaron fueron micofenolato y tacrolimus (73 eventos entre ambos), asociados con corticoides. Las más frecuentes fueron infecciones graves por gérmenes comunes pero también hubo casos de micosis sistémica endémica diseminada, tuberculosis y toxoplasmosis cerebral. Además, un caso de sarcoma de Kaposi y otro de linfoma asociado a trasplante.

El servicio en el cual más RAM se detectaron fue el de clínica médica con 775 eventos (33.99%; 32.04-35.93).

Discusión

Al igual que otras series publicadas^{1, 2, 9, 10}, hemos detectado una alta incidencia de RAM en pacientes hospitalizados, así como un número alto de hospitalizaciones, consecuencia de las mismas.

Las drogas cardiovasculares y antibióticas fueron las más frecuentemente involucradas, seguramente debido a su muy alto consumo en las salas de internación. A diferencia de otros trabajos^{3-6, 8}, aquí las drogas inmunosupresoras representaron un porcentaje considerable del total. Esto se debería a que nuestro hospital cuenta con servicios de trasplantes y sala de internación para los mismos.

Entre los órganos y sistemas involucrados, el sistema endocrinometabólico fue el más afectado, al igual que en otros estudios consultados²⁻⁶ pero fue menor la proporción de farmacodermias y trastornos neurológicos.

Como lo hemos expuesto en *Resultados*, el servicio de Clínica Médica es el que tuvo el mayor número de RAM. Si bien se esperaría un mayor número de RAM en las Unidades de Cuidados Intensivos (debido a la polimedicación, inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica y otras situaciones que generan aumento de susceptibilidad a RAM), cuando se presentó un evento adverso y se aplicó el índice de probabilidad de Naranjo, la presencia de explicaciones alternativas hizo que muchas veces hayan quedado catalogados como "posibles" y no entraron a los registros.

Creemos necesario que existan sistemas de farmacovigilancia en todos los hospitales debido a que son una herramienta clave para el uso adecuado de medicamentos y el desarrollo de la seguridad del paciente.

Conflictos de interés: los autores no presentan conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Lazarou J, Pomeranza BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
2. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottran DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009; 4: e4439.
3. Chan TY, Chan JC, Tomlinson B, Critchley JA. Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Safety* 1998; 7: 235-40.
4. Garijo B, De Abaio FJ, Castro A, Lopo CR, Carcas A, Frias J. Hospitalizations because of drugs: a prospective study. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 7-12.
5. Hallas J, Haghfelt TO, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. *J Intern Med* 1990; 228: 379-84.
6. Smucker WD, Dontak JR. Adverse drug reactions causing hospital admission in an elderly population: experience with a decision algorithm. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3: 105-9.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
8. Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 450-61.
9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lyod JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patient. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-7.
10. Peyriene H, Cassan S, Floutard E, et al. Adverse Drug events associated with hospital admission. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 5-11.
11. Pardo Cabello AJ, Gonzalez Contreras LG, Manzano Garnero MV, et al. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 596-602.

Eighty to 90 per cent of all the scientists who ever lived are alive now. This statement has been true for every year since 1700, perhaps even earlier. Moreover, any scientist, looking back at the end of his career, will find that 80 to 90 per cent of the scientific work in his field has taken place before his very eyes. Every retired scientist is a walking, living, eye-witnessing historian of most of the science that has moulded his or her discipline. So we see that, depending on the parameter measured, the entity we call science has, over the past three centuries, doubled in size every 10 to 15 years.

El 80 al 90 por ciento de todos los científicos que hubo están vivos hoy. Esta declaración vale para cada año desde 1700, y tal vez antes. Además, cualquier científico, rememorando al final de su carrera, encontrará que el 80 al 90 por ciento del aporte científico en su tema tuvo lugar delante de sus propios ojos. Cada científico retirado es un historiador de cuerpo presente para casi toda la ciencia que se ha desarrollado en su disciplina. Así vemos que, dependiendo del parámetro empleado, la entidad que llamamos ciencia, en los tres siglos pasados, se ha visto duplicada cada 10 a 15 años.

Terence Kealy

More is less. Economists and governments lag decades behind Derek Price's thinking. *Nature* 2000; 405: 279