

## **Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos 2003- 2013**

### **Adverse drug reactions reported in the Cuban elderly in the 2003-2013 period**

Juan Antonio Furones Mourelle<sup>1</sup>

María Aida Cruz Barrios<sup>1</sup>

Ángel Francisco López Aguilera<sup>2</sup>

Lourdes Broche Villarreal<sup>3</sup>

Ana Pilar Jova Boulí<sup>4</sup>

Julia Pérez Piñero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas· Facultad “Julio Trigo”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública. Departamento de Farmacoepidemiología. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Ministerio de Salud Pública. Departamento de Análisis y Planificación de Tecnologías médicas. La Habana, Cuba.

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Las peculiaridades de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos no están bien establecidas en Cuba.

**Objetivo:** Determinar las reacciones adversas medicamentosas en ancianos reportadas al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

**Métodos:** Investigación descriptiva y transversal. El universo, constituido por 26 489 reportes de reacciones adversas por fármacos del Cuadro Básico de Medicamentos en pacientes de 60 años y más, registradas en la base de datos nacional de farmacovigilancia del 2003 al 2013. Las variables examinadas fueron edad, sexo, reacción adversa, sistema de órgano, medicamento, grupo farmacológico, imputabilidad, gravedad, frecuencia, notificador y nivel de atención de salud. Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta, porcentaje y tasas.

**Resultados:** La tasa de notificación fue de  $1\,479,4 \times 10^5$  ancianos. Las mujeres ( $1\,885,1 \times 10^5$ ) y el grupo de 60 a 69 años ( $1\,559,8 \times 10^5$ ) resultaron los más afectados. Las reacciones adversas medicamentosas predominantes fueron erupción cutánea ( $148,3 \times 10^5$ ), las leves ( $741,1 \times 10^5$ ), probables ( $1\,097,5 \times 10^5$ ) y las frecuentes ( $828,8 \times 10^5$ ), producidas más por antibacterianos ( $341,5 \times 10^5$ ) y captopril ( $167,7 \times 10^5$ ). Reportaron más los médicos (68,8 %) desde la atención primaria de salud (85,8 %).

**Conclusiones:** Las reacciones adversas medicamentosas en ancianos constituyeron una pequeña proporción de todos los efectos indeseados notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia del 2003 al 2013; sus características son similares a las reportadas a nivel internacional, excepto el grupo de edad afectado, el tipo de efecto indeseado y los medicamentos implicados.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia; reacciones adversas medicamentosas; ancianos; farmacoepidemiología.

## ABSTRACT

**Introduction:** The characteristics of the adverse drug reactions in the elderly are not clearly identified in Cuba.

**Objective:** To determine adverse drug reactions in the elderly reported to the Cuban Pharmacovigilance System.

**Methods:** Descriptive cross-sectional research work. The universe of study was 26 489 adverse reaction reports to drugs from the Basic Drug Group in 60 years-old and over patients, registered in the national pharmacovigilance database from 2003 to 2013. The studied variables were age, sex, kind of adverse reactions, affected organ system, drug, pharmacological group, imputability, severity, frequency, notifying person and health care level. The summary measures were absolute frequencies, percentages and rates.

**Results:** The adverse drug reactions reporting rate was  $1\,479.4 \times 10^5$  elders. Women ( $1\,885.1 \times 10^5$ ) and the 60- 69 y old group ( $1\,559.8 \times 10^5$ ) were the most affected ones. The predominating adverse drug reactions were skin rash ( $148.3 \times 10^5$ ), slight ( $741.1 \times 10^5$ ), probable ( $1\,097.5 \times 10^5$ ) and frequent ( $828.8 \times 10^5$ ) caused mainly by antibacterial drugs ( $341.5 \times 10^5$ ) and captopril ( $167.7 \times 10^5$ ). Adverse reactions were mostly reported physicians (68.8 %) at the

primary health care (85.8 %).

**Conclusions:** The adverse drug reactions reported in the elderly represent a small proportion of all undesirable effects notified to the Cuban pharmacovigilance System from 2003 to 2013; the main feature of adverse reactions were similar to that reported at international level, except for the affected age group, the kind of undesirable effect and the involved drugs.

**Keywords:** Pharmacovigilance; adverse drug reactions; elderly; pharmacoepidemiology.

Recibido: 29 de marzo de 2016.

Aceptado: 21 de junio de 2016.

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan un problema de la salud pública al estar asociadas con elevada morbilidad, mortalidad, bajo cumplimiento del tratamiento y por ende, representan una amenaza para su éxito.<sup>(1-4)</sup> Estas reacciones generan elevados costos,<sup>(5,6)</sup> y se ubican dentro de las seis primeras causas de muerte en algunos países, por encima de la diabetes y la neumonía.<sup>(7)</sup>

La experiencia demuestra que gran número de RAM no se conocen hasta años posteriores a la comercialización del fármaco en cuestión,<sup>(8)</sup> porque la aprobación de un medicamento para su uso en la población, solo implica que posee una eficacia aceptable con un mínimo de seguridad, establecidas en los ensayos clínicos precomercialización.<sup>(7)</sup> Se deben realizar valoraciones sucesivas de la relación beneficio/riesgo de los fármacos en las condiciones reales de la práctica clínica habitual, en la medida que las evidencias científicas surjan de los sistemas de farmacovigilancia (FV) y de investigaciones posregistro<sup>2</sup> sobre seguridad de los fármacos.<sup>(9)</sup>

Los principales objetivos de la FV son identificar las RAM, cuantificar el riesgo, informar de forma oportuna y prevenirlas.<sup>(10)</sup> Para contribuir a evitar la ocurrencia de RAM y disminuir su impacto sanitario, se requiere realizar un proceso de análisis de riesgo; para hacerlo se debe disponer de los tipos de reacciones adversas, los medicamentos responsables, la gravedad, la frecuencia y los

factores de riesgos, entre otros. Esta información permite una gestión de riesgo efectiva en dos direcciones, el sistema sanitario puede retirar el medicamento del mercado o modificar su ficha técnica, mientras que el médico puede seleccionar el mejor medicamento según tipo de paciente y recomendaciones de uso.<sup>(11)</sup>

El envejecimiento conlleva a un aumento de la prescripción de medicamentos y de los problemas asociados con su empleo.<sup>(12)</sup> Las RAM son dos veces más frecuentes en el anciano,<sup>(13)</sup> motivan el 10 % de hospitalizaciones, se presentan en el 60 % de los ancianos internados en asilos<sup>(14)</sup> y elevan el 20 % los costos por atención médica.<sup>(15)</sup>

La mayor vulnerabilidad para padecer RAM en los ancianos se debe a que poseen peculiaridades distintivas como los cambios fisiológicos y enfermedades que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia con alteración de la respuesta de los fármacos, comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas.<sup>(16)</sup>

Cuba presenta una situación similar. La población de 60 años y más se incrementa y alcanza el 18,3 % en el 2013, con una sobrevivencia de casi 78 años,<sup>(17)</sup> un cuadro básico de medicamentos que aumenta por año con la introducción de nuevos fármacos,<sup>(18)</sup> muchos con indicaciones para esta población, unido a que el 15 % de los reportes de RAM que llegan al Sistema Cubano de FV son en ancianos.<sup>(19)</sup> Todo ello indica la existencia de problemas de seguridad en los medicamentos que se utilizan en los pacientes cubanos de la tercera edad. Sin embargo, solo algunas investigaciones<sup>(20-22)</sup> aportan datos de las peculiaridades de las RAM en esta población, con un alcance limitado.

No se dispone de investigaciones que proporcionen las características epidemiológicas y clínicas de las RAM en ancianos con alcance nacional, desde la creación de la base de datos nacional de FV por la Unidad Coordinadora Nacional de FV de Cuba (Ucnfv), que aporte información sólida a los prestadores y a los pacientes que permita un mejor uso de los fármacos y para que el sistema sanitario pueda aplicar medidas correctoras que eviten o mitiguen el daño a la salud producidos por medicamentos.

El objetivo del estudio es determinar las reacciones adversas medicamentosas en ancianos reportadas al Sistema Cubano de FV en el período 2003-2013.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo y transversal, de serie de casos en FV. El universo estuvo constituido por 26 489 notificaciones de RAM en pacientes de 60 años y más, registradas en la base de datos nacional del Sistema Cubano de FV, del 1ro. de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013, producidas por fármacos incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. Se excluyeron las RAM por sangre y hemoderivados, así como por medicina natural y tradicional.

Las variables examinadas fueron edad, sexo, tipo de RAM, sistema de órgano afectado, medicamento, grupo farmacológico, gravedad, imputabilidad del medicamento con la reacción adversa, frecuencia de la RAM, profesional notificador y nivel de atención de salud donde se originó la notificación.

La información se obtuvo de la base de datos nacional de FV, FarmaVigiC. La confiabilidad de la base se sustenta en la calidad de la notificación, con tres filtros de revisión, realizados por farmacoepidemiólogos y profesionales expertos en la actividad, a nivel municipal, provincial y nacional, según los procedimientos normalizados de operaciones.<sup>(23)</sup> Además, los datos de la base fueron validados en la calidad del dato y en las evaluaciones según las Normas y procedimientos de FV de Cuba, y en la duplicidad de registros de notificaciones de RAM, mediante una validación lógica, basada en identificar similitud en la información de los campos de la base entre las notificaciones con igual par medicamento-reacción adversa. Las notificaciones duplicadas fueron eliminadas.

Para caracterizar las RAM se trabajó con la reacción principal de la notificación, que define su gravedad. Los tipos de RAM y los sistemas de órganos afectados se clasificaron de acuerdo al Diccionario de Términos de Reacciones Adversas de la OMS.<sup>(24)</sup> Los medicamentos se catalogaron por el nombre genérico según Clasificación Química Terapéutica Anatómica;<sup>(25)</sup> los grupos farmacológicos se establecieron por el Formulario Nacional de Medicamentos.<sup>(26)</sup> La gravedad, imputabilidad y frecuencia de RAM se midieron como procede la Ucnfv.<sup>(23)</sup> El notificador se determinó por el perfil profesional.

Para el análisis de la información se utilizaron las medidas de resumen frecuencia absoluta, porcentaje y tasa. Las poblaciones para el cálculo de las tasas procedieron de la Oficina Nacional de Estadísticas e Información y se utilizó como denominador la población a mitad del período de estudio. Los datos se procesaron mediante el software SPSS versión 21.0.

El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Escuela Nacional de Salud Pública. Se solicitó autorización a la Ucnfv para utilizar la base de datos FarmaVigiC. La información personal de pacientes y notificadores estuvo en condición de confidencialidad.

## RESULTADOS

Del 2003 al 2013 la tasa de reporte de RAM fue de  $1\,479,4 \times 10^5$  ancianos, con un promedio de 2 681 notificaciones por año en esta población. Predominó el grupo de edad de 60 a 69 años con una tasa de notificación de  $1\,559,8 \times 10^5$  y el sexo femenino con 16 788 RAM, para una tasa de reporte de  $1\,885,1 \times 10^5$  (Tabla 1).

**Tabla 1-** Notificaciones de reacciones adversas medicamentosas en ancianos según características demográficas. Sistema Cubano de Farmacovigilancia 2003-2013

| Características demográficas | No.    | Tasa*   |
|------------------------------|--------|---------|
| Edad                         |        |         |
| 60 a 69                      | 14 743 | 1 559,8 |
| 70 a 79                      | 7 892  | 1 458,3 |
| 80 y más                     | 3 284  | 1 267,3 |
| Sexo                         |        |         |
| Femenino                     | 16 718 | 1 885,1 |
| Masculino                    | 9 771  | 1 148,7 |

\*  $\times 10^5$  ancianos.

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv.

Los médicos fueron los profesionales que más boletas de notificación de RAM enviaron al sistema de FV con 18 231 reportes para el 68,8 %, le siguieron los licenciados en farmacia con 3 566 (13,5 %) y los licenciados y técnicos en enfermería con 2 692 (10,2 %) y 1 002 (3,8 %), respectivamente; los de menor número de reporte fueron los técnicos en farmacia (2,1%) y los estomatólogos (0,1%), además se identificaron otros notificadores (1,5 %), entre ellos estudiantes, trabajadores de la industria farmacéutica y farmacoepidemiólogos.

También se apreció que predominaron las RAM detectadas en la atención primaria de salud con 21 691(81,8 %), prosiguieron con 4 520 (17,1 %) reportes procedentes del nivel secundario de salud y 278 (1,1 %) del nivel terciario.

Entre los cinco tipos de reacciones adversas con mayor número de reportes se destacaron la erupción cutánea, tasa de notificación de  $148,3 \times 10^5$  y la tos con  $128,0 \times 10^5$ , mientras que los sistemas de órganos más afectados fueron la piel ( $327 \times 10^5$ ) y el digestivo ( $302,8 \times 10^5$ ). Los medicamentos con mayores tasas de notificación fueron captopril ( $167,7 \times 10^5$ ) y ciprofloxacina ( $62,6 \times 10^5$ ); a su vez dentro de los cinco grupos farmacológicos sobresalieron los antibacterianos ( $341,5 \times 10^5$ ) y los antihipertensivos ( $327,1 \times 10^5$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2-** Reacciones adversas medicamentosas en ancianos según diferentes características clínicas y farmacológicas

| Características                   | No.   | Tasa* |
|-----------------------------------|-------|-------|
| Tipo de RAM más frecuente         |       |       |
| Erupción cutánea                  | 2 656 | 148,3 |
| Tos                               | 2 293 | 128,0 |
| Cefalea                           | 1 816 | 101,4 |
| Vómitos                           | 1 809 | 101,0 |
| Taquicardia                       | 888   | 49,5  |
| Sistemas de órganos más afectados |       |       |
| Piel                              | 5 862 | 327,4 |
| Digestivo                         | 5 423 | 302,8 |
| Sistema nervioso central          | 4 433 | 247,5 |
| Respiratorio                      | 2 973 | 166,0 |
| Cardiovascular                    | 2 920 | 327,4 |
| Medicamentos más involucrados     |       |       |
| Captopril                         | 3 003 | 167,7 |

|  |       |       |
|--|-------|-------|
| Ciprofloxacina                         | 1 121 | 62,6  |
| Enalapril                              | 1 072 | 59,8  |
| Ibuprofeno                             | 768   | 42,8  |
| Nifedipino                             | 753   | 42,0  |
| Grupos farmacológicos más involucrados |       |       |
| Antibacterianos                        | 6 116 | 341,5 |
| Antihipertensivos                      | 5 858 | 327,1 |
| Analgésicos no opioides                | 3 372 | 188,3 |
| Antiasmáticos                          | 781   | 43,6  |
| Antianginosos                          | 737   | 41,1  |

\*x 10<sup>5</sup> ancianos.

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv.

Predominaron las reacciones adversas leves con 13 270 reportes (tasa de 741,1 x 10<sup>5</sup>), las probables 19 650 (1097,5 x 10<sup>5</sup>) y las frecuentes con 14 839 (828,8 x 10<sup>5</sup>) (Tabla 3).

**Tabla 3** - Reacciones adversas medicamentosas en ancianos según gravedad, imputabilidad y frecuencia

| Características | No.    | Tasa* |
|-----------------|--------|-------|
| Gravedad        |        |       |
| Leve            | 13 270 | 741,1 |
| Moderada        | 12 779 | 713,7 |
| Grave           | 337    | 18,8  |
| Mortal          | 103    | 5,7   |
| Imputabilidad   |        |       |
| Definitiva      | 860    | 48,0  |



|                       |        |        |
|-----------------------|--------|--------|
| Probable              | 19 650 | 1097,5 |
| Posible               | 4 402  | 245,8  |
| Condicional           | 1 577  | 88,0   |
| Frecuencia de las RAM |        |        |
| Frecuente             | 14 839 | 828,8  |
| Ocasional             | 5 947  | 332,1  |
| Rara                  | 3 200  | 178,7  |
| No descrita           | 2 503  | 139,7  |

\* x 10<sup>5</sup> ancianos.

Fuente: Base de datos FarmaVigiC de la Ucnfv.

## DISCUSIÓN

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en ancianos es una importante responsabilidad de la salud pública, debido a que esta población va en aumento y presenta características distintivas que determinan una alta vulnerabilidad para padecer RAM.

Del 2003 al 2013 se recibieron 26 489 notificaciones de RAM en ancianos, que representaron menos del 20 % de los 140 017 reportes de efectos adversos captados por el sistema de FV de Cuba, lo cual se considera una proporción relativamente baja, si se tiene en cuenta que la población cubana envejece, con alto riesgo de sufrir RAM por cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos, polifarmacia y presencia de otras enfermedades que alteran los efectos de los medicamentos.<sup>(12)</sup> Esto hace pensar en la existencia de mayor infranotificación en ancianos que en los adultos, lo que debe investigarse.

El predominio del sexo femenino en ancianos coincide con resultados de estudios internacionales en población adulta<sup>(27)</sup> y con un estudio cubano en mayores de 60 años.<sup>(28)</sup> La literatura indica que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre para desarrollar reacciones adversas, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos, entre otros.<sup>(12,27)</sup>

Las RAM afectaron más a los ancianos de 60 a 69 años de edad. Los resultados difieren de un estudio internacional<sup>(29,30)</sup> y otro nacional.<sup>(31)</sup> La tasa de RAM decreció con el incremento de la edad, sin embargo la literatura refiere una relación lineal creciente, las que son 3% en personas entre 20 y 29 años y aumenta a 25 % en adultos mayores de 80 años,<sup>(29)</sup> debido a alteraciones fisiológicas, más enfermedades, polifarmacia y mayor cantidad de RAM.<sup>(32)</sup> Las diferencias pueden atribuirse a que la asociación lineal se estableció en hospitales con enfermedades más graves y los reportes de FV en Cuba proceden más de la atención primaria. También puede atribuirse a que existe mayor infranotificación en los pacientes con más edad, con coexistencia de enfermedades que pueden hacer más difícil la identificación de RAM.

Los médicos fueron los profesionales que más RAM enviaron al sistema de FV. Similares resultados encuentran estudios internacionales<sup>(33,34)</sup> y uno cubano.<sup>(20)</sup> Esto también se verifica en informes anuales del Sistema Cubano de FV<sup>(19)</sup> para toda la población. Históricamente los médicos han jugado el principal papel en los programas de reportes de RAM,<sup>(35)</sup> por ser un personal de salud que debe poseer una adecuada información sobre el tema y entrenados para realizar diagnósticos. Los escasos reportes de RAM por estomatólogos, puede estar relacionado con la falta de información y formación en FV.<sup>(36)</sup> Se necesita diseñar estrategias de intervención para profesionales y técnicos de la salud, con énfasis en estomatólogos y enfermeros, que contribuyan a incrementar la notificación de RAM.

Las RAM detectadas procedieron más de la atención primaria de salud. Los resultados coinciden con estudios cubanos<sup>(20,21)</sup> y con lo reportado por la Ucvfv.<sup>(19)</sup> Este hallazgo confirma que el nivel primario de salud es la principal fuente de reportes de RAM, que puede ser consecuencia de que el sistema sanitario de Cuba tiene como política prioritaria la medicina preventiva, cuyo pilar de desarrollo está en este nivel de atención, además la farmacoepidemiología trazó su estrategia con prioridad en la atención primaria de salud.<sup>(37)</sup>

Los cinco RAM más reportadas representaron más de la tercera parte de todas los tipos de reacciones notificadas. Similares resultados encuentran en Cuba: *Duque*,<sup>(20)</sup> *Santos*,<sup>(21)</sup> y sus colaboradores. Los resultados de estos investigadores difieren de un estudio internacional que encuentra como más frecuentes, el prurito, fatiga, mareo, hematoma y confusión.<sup>(38)</sup> Las diferencias detectadas pueden deberse a los diferentes contextos en que se desarrollaron las investigaciones.

Los tipos de RAM encontrados en el presente trabajo se relacionan con los fármacos y grupos farmacológicos que se notificaron con mayor frecuencia de ser responsables de los efectos

indeseados. Los antimicrobianos y los antiinflamatorios no esteroideos fueron los que se asociaron más con las RAM en piel, lo que está bien documentado en diferentes fuentes de información.<sup>(26,39)</sup> La tos estuvo relacionado sobre todo con captopril y enalapril, y la cefalea se vinculó con los antihipertensivos como la nifedipina, ambas reacciones son frecuentes en estos fármacos.<sup>(26)</sup>

Los cinco sistemas de órganos más afectados, piel, digestivo, sistema nervioso central, respiratorio y cardiovascular, agruparon más del 80 % de las RAM que dañaron a los ancianos en los 11 años estudiados. Resultados parecidos se identifican en ancianos cubanos,<sup>(22,28)</sup> y españoles,<sup>(40)</sup> que identifican a la piel y al tracto digestivo como los más perjudicados. Puede explicar lo encontrado, los tipos de RAM con mayor número de notificaciones halladas en el presente estudio y que los sistemas de órganos más alterados en ancianos, son los que frecuentemente se comprometen por las reacciones adversas en toda la población según informe de la Ucnfv de Cuba.<sup>(19)</sup>

Los cinco fármacos más reportados no coincidieron con los resultados encontrados en ancianos españoles,<sup>(40)</sup> y sí con los de una investigación en ancianos cubanos,<sup>(20)</sup> y con lo que refiere el sistema de FV en Cuba,<sup>(19)</sup> excepto para la nifedipina. Las diferencias pueden ser atribuidas a disímiles ofertas de fármacos en el mercado y en los medicamentos esenciales entre países. Estos fármacos se usan en enfermedades prevalentes y mortalidad alta, como las cardiovasculares e infecciosas respiratorias en Cuba<sup>(17)</sup> y en las degenerativas articulares, como la osteoartritis y osteoartritis, en los ancianos,<sup>(41)</sup> lo que explicaría la presencia de los dos medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el antimicrobiano y el antiinflamatorio no esteroideo.

Las RAM por nifedipina de acción corta pueden ser consecuencia de una inadecuada prescripción, porque su relación beneficio/riesgo no es óptima<sup>(39)</sup> y por lo tanto son reacciones prevenibles. En la actualidad se dispone en Cuba<sup>(26)</sup> de otras opciones farmacoterapéuticas con mejor perfil de eficacia y seguridad, como el amlodipino, dihidropiridina de acción prolongada, recomendada para la hipertensión arterial.<sup>(42)</sup> Sería aconsejable valorar la prevención potencial de las RAM en ancianos en futuras investigaciones.

Los grupos farmacológicos más involucrados agruparon más de las dos terceras parte de los conjuntos de medicamentos relacionados con las RAM. Iguales resultados se encuentran en una revisión sistemática en ancianos<sup>(43)</sup> y en Cuba<sup>(21)</sup> pero difieren en otro estudio cubano.<sup>(22)</sup> La divergencia de resultados pudiera ser por disímiles contextos de las investigaciones, morbilidad y patrón de prescripción. Lo detectado puede estar relacionado con los medicamentos prescritos en

enfermedades prevalentes, antes mencionado, y que son los grupos que más aportan RAM a la FV en Cuba.<sup>(19,44)</sup>

Predominaron las RAM leves y moderadas, lo que coincide con lo expuesto en otros países y Cuba, y difieren de otros estudios que hayan un predominio de las graves.<sup>(40,43)</sup>

Los resultados relacionados con la mortalidad fueron similares a lo encontrado en Europa<sup>(45)</sup> y diferente a los identificados en España.<sup>(46)</sup> Las diferencias pueden atribuirse a los pacientes, contextos, períodos de observación y las fuentes de información que han sido utilizadas en las diferentes investigaciones. La FV debe captar las RAM graves y mortales, que no se identifican en los ensayos clínicos preregistro, sería pertinente incrementar su detección, mediante intervenciones educativas y gerenciales, y por FV activa.

Las RAM mortales se manifestaron más por shock anafiláctico, paro cardíaco y necrólisis tóxica epidérmica; que involucraron sobre todo a los antibacterianos, antineoplásicos y antitrombóticos, mientras que los fármacos más implicados fueron el factor de crecimiento epidérmico, Heberprot-P®, estreptoquinasa y la penicilina procaínica y ciprofloxacina. Dichas RAM están descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, excepto el infarto agudo del miocardio y el edema agudo del pulmón por Heberprot-P®, lo que constituye una alerta para su estudio.

Por su imputabilidad, la mayoría de las RAM fueron calificadas como probables. Los datos coinciden con trabajos de Cuba<sup>(20)</sup> y a nivel internacional.<sup>(47)</sup> La presencia de un número marcado de RAM probables denota una alta posibilidad de asociación entre el fármaco y la reacción adversa, ya que solo falta la reexposición al fármaco, de acuerdo al algoritmo de imputabilidad de *Karchy Lasagna*<sup>(23)</sup> para catalogarlos como definitivos, lo que a su vez ofrece relevancia a la calidad del reporte. No obstante, podría esperarse una cifra mayor de RAM consideradas como posibles, sobre todo en pacientes geriátricos donde existen causas alternativas como el uso concomitante de otros medicamentos (polimedicación) y enfermedades asociadas que pueden explicar la RAM. Se necesitan de estudios que aborden factores de riesgo asociados a la RAM en ancianos cubanos. Las RAM frecuentes predominaron. Los resultados coinciden con estudios realizados en Cuba en ancianos<sup>(20-22)</sup> y con la información de la Ucnfv para las reacciones adversas en toda la población cubana.<sup>(19)</sup> No se localizaron trabajos que aborden esta variable en estudios internacionales, ello indica la importancia de la información aportada para investigaciones futuras.

Las RAM ocasionales, raras y las no descritas se clasifican como de baja frecuencia,<sup>(23)</sup> son importantes porque no aparecen en los ensayos clínicos preregistro; representaron el 40 %, que se

encuentra por encima de las proporciones de baja frecuencia captadas por la FV en Cuba en toda la población;<sup>(19)</sup> mientras que las raras y no descritas constituyen fuente importante para la detección de señales. Estos hechos son expresión de la madurez del sistema de FV en Cuba y denota la necesidad de fortalecer la detección de RAM en las poblaciones vulnerables, porque los perfiles de seguridad de los medicamentos son más incompletos.

Las RAM en ancianos representaron menos de la quinta parte de todas las notificaciones de reacciones adversas del sistema cubano de FV de los años 2003 al 2013, lo que sugiere la presencia de una más baja notificación de efectos adversos, dada la mayor vulnerabilidad de padecerlos de esta población.

A partir de todo lo expuesto, podemos concluir que las RAM en pacientes de la tercera edad presentan similares características a lo reportado a nivel internacional, excepto en el grupo de edad más afectado, el tipo de efecto indeseable y los medicamentos que más las producen. Se presenta mayor proporción de RAM de baja frecuencia con respecto a lo captado para toda la población por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Se recomienda realizar futuras investigaciones que aborden la prevención y los factores de riesgos asociados con la producción de RAM en pacientes cubanos de la tercera edad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kopp C. Ambulatory Care in France: too many adverse events. *Rev Prescrire*. 2011;31(336):753-55.
2. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6): 239-50.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004. Access: 2014 Nov 19. Disponible en: [http://www.bmj.com/highwire/filestream/371692/field\\_highwire\\_article\\_pdf/0/15](http://www.bmj.com/highwire/filestream/371692/field_highwire_article_pdf/0/15)
4. Aranaz JM, Aibar C, Limón R, Amarilla A, Restrepo FR, Urroz O, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the Iberoamerican study of adverse events (IBEAS). *BMJ QualSaf*. 2011;20. Access: 2015 Jul 13. Disponible en: <http://qualitysafety.bmj.com/content/early/2011/06/28/bmjqs.2011.051284.full.pdf+html>

5. Vallano Ferraz A, AgustíEscasany A, PedrósXolvi C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit.* 2012;26(3):277–83.
6. Pontes H, Clément M, Rollason V. Safety Signal Detection: The Relevance of Literature Review. *DrugSaf.* 2014;37:471-9.
7. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.Red PARF. DocumentoTécnico No. 5. Washington, D.C.: OPS; 2011.
8. Hoffman KB,Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS):Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. *Drug Saf.* 2014;37:283-94.
9. Avendaño C, Armijo JA.Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*. 6ta ed. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 211-23.
10. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-117.
11. Jiménez G, Alfonso I. Gestión del riesgo en Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-42.
12. HanoraLavan A, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults.*TherAdv Drug Saf.*2016;7(1):11–22.
13. Beijer H, Blae C. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a metaanalysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002;24:46-54.
14. Dilles T, Vander Stichele R, Van Borte L, Elsevier M. The development and test of an intervention to improve ADR screening in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc.*2013;14:371-6.
15. Khan L. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay – a systematic review. *Eur J ClinPharmacol.*2013;69:1985-96.
16. Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*. 6ta ed. Barcelona: Masson-SA; 2014. p. 121-55.
17. BessConstantén S, editor. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2013. La Habana: Minsap; 2014.
18. Cuadro Básico de Medicamentos 2014. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
19. Informe anual 2011. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Departamento Nacional de Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia; 2012. Acceso: 3 Jul 2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>
20. Rodríguez Duque R, Jiménez López G, Fernández Manchón E, González Delgado B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005.

- Rev Cubana Farm. 2007;41(3). Acceso 19 Nov 2012. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152007000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300002)
21. Santos Muñoz L, Martínez Padrón LM. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Matanzas. 2005-2009. RevMéd Electrón. 2011;33(4). Acceso: 20 Nov 2015. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol4%202011/tema04.htm>
  22. Aguilera Aguilera O, Marcel Llovet A, Alfonso Orta I, Ramírez Calzadilla Y. Caracterización de las reacciones adversa a medicamento según su evitabilidad en pacientes ancianos. Enero 2005-diciembre 2011. ProvGranma. 2013;17(2). Acceso: 25 Mar 2014. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/Documentos%20pdf/Volumen17-2/03.pdf>
  23. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Minsap, Dirección de Medicamentos, Departamento de Farmacoepidemiología; 2015.
  24. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2012.
  25. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Geneva: WHO; 2013. Access: 12 Dic 2013. Disponible en: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  26. Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Delgado Martínez I, Domínguez Caballero JL, Furones Mourelle JA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
  27. Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. Popul Ther Clin Pharmacol. 2013;20(3). Access: 2016 Mar 9. Disponible en: <http://www.jptcp.com/pubmed.php?articleId=439>
  28. García Milian AJ. Caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba. 2007- 2010 &#91;tesis&#93;. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2012.
  29. Budnitz DS, Klegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visit for Adverse Drug In Older Adults. Ann Intern Med. 2007;147:755-65.
  30. Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. Seguim Farmacoter. 2004;2(1). Acceso: 25 Mar 2014. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69020104>
  31. García Orihuela M, Suárez Martínez R, Sánchez Momblán ME. Comorbilidad, estado funcional y terapéutica farmacológica en pacientes geriátricos. Rev Cubana Med Gen Integr. 2012;28(4). Access: 25 Mar 2014. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000400008&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000400008&script=sci_arttext)
  32. Gace H. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. RevMedClin Condes. 2012;23(1):31-5.

33. Ramírez RC, Faúndez LE, Orellana BR. Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. *RevHospClinUniv Chile*. 2011;22:104-12.
34. Holguín E, Orozco J. Medicación potencialmente inapropiada en ancianos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. *RevUniversitasMéd*. 2011;52(2). Acceso: 14 Mar 2014. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231022511003>
35. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *ArchInternMed*. 2005;165:1363-69. Access: 20 Ener 2015. Disponible en: <http://www.informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14740330903241576>
36. Cruz-Barrios MA, Ruiz-Hernández A, Furones-Mourelle J, Palenzuela-Rodríguez I. Conocimientos sobre farmacovigilancia del personal de estomatología en municipios seleccionados. *Rev Ciencias Méd Habana*. 2015;21(3). Acceso: 22 Feb 2016. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/863>
37. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
38. Yen-Chia C, Hsien-Hao H, Ju-Sing F, Min-Hui C, Teh-Fu H, Hung-Tsang D, et al. Comparing Characteristics Emergency Department. *Medicine*. 2015;94(7). Access: 2016 Mar7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554176/>
39. Sweetman SC, editor. *Martindale. The Complete Drug Reference*. 38th edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2011.
40. Losada Torres I, Crespo Díaz C, Pérez Marcos R, Rey Barbosa C. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en ancianos. VII Jornadas de Farmacovigilancia. 22 y 23 de marzo. 2007. Acceso: 22 Feb 2016. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/actCongresos/docs/libroVII-jornafarmacovigila>
41. Osteoarthritis: care and management (CG177). Clinical guideline UK: NICE; 2014. Access: 2016 Mar 8. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/cg177>
42. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
43. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *ClinInterven Aging*. 2014;9. Access: 2016 Feb 20, website: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4257024/pdf/cia-9-2079.pdf>
44. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2013;29(4). Acceso: 8 Mar 2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252013000400005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400005&lng=es)



45. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* 2015;38. Access: 9 Mar 2016. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412588/pdf/40264\\_2015\\_Article\\_281.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412588/pdf/40264_2015_Article_281.pdf)
46. Pedrós C, QuintanaB, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur J ClinPharmacol.* 2014;70:361-7.
47. Mandavi I, D'Cruz S, Sachdev A, Tiwari P. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *Indian J Med Res.* 2012;136(3). Access: 2016 Feb 16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3510886/?report=classic>

Juan Antonio Furones Mourelle. Correo electrónico: [furones@infomed.sld.cu](mailto:furones@infomed.sld.cu)