

Detección de eventos adversos graves en un hospital de referencia de la ciudad de Corrientes, Argentina.

[Ingolotti, Gina](mailto:ingolottiginaannabella@gmail.com); [Hartman, Isabel](mailto:hartmanisabel@gmail.com); [Ingolotti, Lia](mailto:liaingolotti@gmail.com); [Pagno, Germán](mailto:germanpagno@hotmail.com); [Rocha, María Teresa](mailto:trissirocha@gmail.com)
ingolottiginaannabella@gmail.com; hartmanisabel@gmail.com; liaingolotti@gmail.com;
germanpagno@hotmail.com; trissirocha@gmail.com

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional del Nordeste

Resumen

OBJETIVOS: Identificar y describir eventos adversos (EA) graves en pacientes hospitalizados en un Centro de Referencia de la ciudad de Corrientes. **METODOLOGIA:** estudio observacional, descriptivo y de corte transversal de Farmacovigilancia realizado en el servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela de la ciudad de Corrientes. **Periodo:** Abril a Octubre del 2017. Se incluyeron todas las notificaciones graves de EA ocurridos en pacientes internados que recibieron tratamiento farmacológico. Las variables analizadas fueron edad, sexo, características de los EA, fármacos involucrados, evolución del cuadro clínico. El instrumento de recolección de datos fue la ficha amarilla de notificación de EA del Centro Regional de Farmacovigilancia de la UNNE. Los EA se clasificaron teniendo en cuenta: el mecanismo de producción (clasificación de Rawlins y Thompson) e imputabilidad (según el algoritmo de Kartch y Lasagna modificado por Naranjo). Los fármacos involucrados se codificaron de acuerdo al código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) que los agrupa acorde a su finalidad terapéutica. **RESULTADOS:** Se registraron 12 notificaciones de EA en pacientes hospitalizados, de las cuales 7 eran de pacientes de sexo masculino y 5 de sexo femenino. Del total de notificaciones se reportaron siete EA graves: Síndrome de DRESS asociado a Vancomicina; Síndrome de Steven Johnson por Paracetamol; Anafilaxia (dos casos) producido por Vancomicina y por Diclofenac; Aplasia Medular por Metotrexato y Bloqueo Neuromuscular asociado a Amikacina. Según el mecanismo de producción: 5 fueron clasificados como de tipo B y 2 de tipo A. Teniendo en cuenta la imputabilidad: 3 casos fueron catalogados como probables, 3 como posibles y 1 como probado.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Eventos Adversos, Fármacos.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud

define la Farmacovigilancia como

“la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Comprende también a los productos hemoderivados, las vacunas, las hierbas, los materiales, insumos y dispositivos de uso médico (elementos de Tecnovigilancia) y los errores de medicación” (OMS, 2002).

Los Sistemas de Farmacovigilancia en general trabajan con la metodología de la notificación voluntaria de los denominados eventos adversos (EA), que son “sospechas” de reacciones adversas a medicamentos. Según Laporte, (1993) una Reacción adversa a un medicamento (RAM), se define como “cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica”, es decir, se producen a pesar

de un uso apropiado de los medicamentos.

Las RAM son una causa creciente de enfermedad, incapacidad y muerte.

Las mismas comúnmente emergen después que el fármaco es aprobado y utilizado en la práctica clínica. Precisamente, una de las limitaciones que tienen los estudios realizados en el período pre comercialización es que la población incluida es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres humanos), por lo que las RAM poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles de detectar en las etapas de postcomercialización (Valsecia, 2001).

Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos.

Aunque los problemas de seguridad no pueden ser totalmente evitados, es esencial una buena prevención y un tratamiento adecuado de los mismos.

La notificación sistemática de RAM y su análisis estadístico permanente, permiten generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de una determinada región (Valsecia, 2001).

Objetivos

El objetivo del presente trabajo fue identificar y describir eventos adversos graves en pacientes hospitalizados en un Centro de Referencia de la ciudad de Corrientes.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal de Farmacovigilancia intensiva en el servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela “José de San Martín” de la ciudad de Corrientes, durante el periodo comprendido entre los meses de Abril a Octubre del 2017.

Se incluyeron todas las notificaciones graves de “sospechas” de RAM ocurridas en pacientes internados que recibieron tratamiento farmacológico. Las variables analizadas fueron edad, sexo, características de las RAM, fármacos involucrados, evolución del cuadro clínico. El instrumento de recolección de datos fue la ficha amarilla de notificación de eventos adversos del Centro Regional de Farmacovigilancia de la UNNE (CRF-UNNE).

Los eventos adversos se clasificaron siguiendo la terminología específica del diccionario de reacciones adversas de la OMS (WHO, 2002) teniendo en cuenta: el mecanismo de producción (clasificación de Rawlins y Thompson) (Rawlins & Thompson, 1991) en tipo A o B, y la imputabilidad, teniendo en cuenta el

algoritmo de Kartch y Lasagna modificado por Naranjo (Naranjo, 1981) que establece cuatro categorías: probable, probada, posible o dudosa. Los fármacos involucrados se codificaron de acuerdo al código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) (ATC,2010) que los agrupa acorde a su finalidad terapéutica.

Resultados y Discusión

Se registraron 12 notificaciones de RAM en pacientes hospitalizados, de las cuales 7 eran de pacientes de sexo masculino y 5 de sexo femenino. El rango de edad observado fue de 15 a 75 años. Del total de notificaciones se reportaron siete eventos adversos graves: Síndrome de Sensibilidad a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) asociado a Vancomicina; Síndrome de Steven Johnson por Paracetamol; Anafilaxia (dos casos) producido por Vancomicina y por Diclofenac; Aplasia Medular por Metotrexato y Bloqueo Neuromuscular asociado a Amikacina. En relación al mecanismo de producción: 5 fueron clasificados como de tipo B y 2 de tipo A. Teniendo en cuenta la imputabilidad: 3 casos fueron catalogados como probables, 3 como posibles y 1 probada (ver Tabla 1).

El caso del Síndrome de DRESS se produjo en un paciente masculino de 45 años, obeso, tabaquista, consumidor de estupefacientes, con antecedentes de herida de arma de fuego en miembro

inferior izquierdo con posterior pseudoaneurisma de arteria poplítea, sometido a bypass fémoro-tibioperoneo evolucionando con obstrucción, infección de la herida quirúrgica y bacteremia. Recibió varios esquemas antibióticos. A las 2 semanas de iniciar tratamiento con Vancomicina presentó rash cutáneo generalizado por lo cual rotan la medicación a Cefalotina con resolución del rash. A los 10 días recibió nuevamente Vancomicina presentando a las 3 semanas otro rash cutáneo generalizado, con registros febriles de hasta 40°C, compromiso pulmonar (saturación 87%), fallo renal (creatinina 2,39 mg/dl y uremia 0,53 mg/dl), compromiso hepático (bilirrubina total 2 mg%, predominio indirecta), hematocrito 28%, leucocitosis 13.700/ml con eosinofilia de 28%, plaquetopenia 109.000/ml, FAL 507 UL. Se rotó el antibiótico a Colistina, recibió Difenhidramina y Prednisona, evolucionando favorablemente con desaparición del cuadro en 15 días. Se asumió como probable síndrome de DRESS por Vancomicina por presentar: Fiebre >38°C (=0 puntos), eosinofilia 28% (=2 puntos), rash cutáneo generalizado (=1 punto), compromiso de más de dos órganos internos: pulmón, riñón e hígado (=2 puntos), con un total de 5 puntos en la clasificación de RegiSCAR-Group. En general, las reacciones de hipersensibilidad cutánea pueden manifestarse desde cuadros leves hasta

constituirse en reacciones adversas cutáneas severas (SCARS). Si bien el DRESS es un tipo de reacción rara, tiene indicación de retiro temprano del fármaco para poder lograr un manejo apropiado, tal cual se procedió con este caso.

El Síndrome de Steven Johnson (SJS) fue notificado en una paciente de 51 años con diagnóstico de Linfoma T, medicada con Paracetamol 1g/6hs por vía oral como antifebril. La RAM se presentó luego de la administración de varias dosis del AINE (Antiinflamatorio No Esteroideo), y posteriormente se decidió la suspensión del mismo, progresando el cuadro a un Síndrome de Steven Johnson, observándose Rash Pleomórfico con vesículas y ampollas en piel del escote y mucosa oral y genital, hipersensibilidad, fiebre de 39° C, cefaleas, dolor ocular y secreciones conjuntivales. El cuadro se agravó al pasar los días. Este tipo de reacción es rara con el paracetamol ya que se lo considera un fármaco seguro, sin embargo la FDA (Food and Drug Administration), emitió un alerta de seguridad en el año 2013 advirtiendo sobre reacciones poco comunes pero serias que pueden llegar a ser letales como es el caso del SJS (Comunicado de la FDA Food and Drug Administration, 2013).

Otra RAM notificada fue en una paciente de sexo femenino de 73 años con Shock Anafiláctico, prurito en ambas manos, dificultad respiratoria y posterior paro

respiratorio asociado a la automedicación con Diclofenac 75 mg/ 1 dosis por dolor muscular. Tenía antecedentes de Asma Crónico en tratamiento irregular. Los AINE pueden producir reacciones anafilácticas que varían desde la simple urticaria aislada a la anafilaxia grave, como es el caso notificado, que podría ser potencialmente mortal.

También se identificaron 2 RAM asociadas al uso de Vancomicina, ocurrido uno en un paciente masculino de 57 años con antecedentes de mieloma múltiple, fractura patológica, neumonía intrahospitalaria e infección urinaria por *Cándida* y el otro en un paciente de sexo masculino de 26 años, con síndrome febril asociado a derrame pleural derecho de causa desconocida y parálisis facial periférica izquierda. Las características del cuadro clínico fueron: rash cutáneo generalizado con prurito, chuchos y escalofríos, disnea y edema de glotis los cuales fueron producidos por administración intravenosa con goteo rápido del fármaco. Este tipo de RAM se la conoce como el síndrome del hombre rojo, que se presenta cuando se la administra en infusión rápida y se caracteriza por rubicundez de la porción superior del cuerpo, incluyendo el cuello, tórax y cabeza, con dolor o espasmo de los músculos torácicos, disnea y prurito. Tiende a desaparecer espontáneamente dentro de los primeros 20 minutos

posteriores al inicio de la infusión (ORTIZ, 2008).

Otra RAM identificada fue un caso de aplasia medular en una paciente de sexo femenino de 38 años con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (HIV) y linfoma de Burkitt tratada con Metotrexato en 3 dosis. Este fármaco posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora siendo sus principales efectos adversos la mielosupresión, con afectación de todas las series celulares, insuficiencia renal, mucositis, fundamentalmente del tracto gastrointestinal y alteraciones neurológicas. Es importante el manejo a tiempo de esta RAM no solo para intentar revertir el daño, sino de salvar la vida del paciente (JAIME-FAGUNDO, 2012).

Por último, se registró un caso de bloqueo neuromuscular en un paciente masculino de 27 años en tratamiento por infección urinaria con 8 dosis de Amikacina 1g intravenosa al presentar la RAM. Si bien es una RAM poco frecuente, puede ser grave y se la relaciona directamente con la concentración máxima del fármaco en sangre. Se observa casi exclusivamente como resultado de una irrigación peritoneal o administración intravenosa rápida. Se debe a la inhibición de la liberación presináptica y al bloqueo de los receptores postsinápticos de acetilcolina. Su efecto se revierte rápidamente con la administración de calcio intravenoso.

Conclusiones

En el presente trabajo se han podido identificar RAM en pacientes hospitalizados en similar proporción de sexo masculino y femenino y con un amplio rango etario. Las mismas fueron producidas por antibióticos, AINE e inmunosupresores ocasionando eventos adversos graves con afectación multiorgánica como son los casos de DRESS y SJS, o comprometiendo solo un órgano como son los casos de aplasia medular y bloqueo muscular autónomo.

Todas estas RAM clasificadas como graves, ponen en peligro la vida de los pacientes y generan preocupación no sólo en los prescriptores, sino también en las instituciones de salud. Una buena estrategia para conocer el comportamiento de los medicamentos en la población de una determinada región es

la notificación sistemática de las mismas, que permitirá gestionar el riesgo y planificar acciones que garanticen la seguridad de los pacientes.

Tabla 1.

EDAD	SEXO	CODIGO ATC	FARMACO SOSPECHOSO	RAM	IMPUTABILIDAD	TIPO
27	M	J01GB21	AMIKACINA	Bloqueo neuromuscular	POSIBLE	A
38	F	L01BA01	METOTREXATO	Aplasia medular secundaria a quimioterapia.	POSIBLE	A
45	M	J01XA01	VANCOMICINA	Síndrome de Dress, rash cutáneo generalizado.	PROBADA	B
73	F	M01A601	DICLOFENAC	Shock anafiláctico	PROBABLE	B
26	M	J01XA01	VANCOMICINA	Rash cutáneo, chuchos, escalofríos, disnea (anafilaxis) 3 episodios.	PROBABLE	B
57	M	J01XA01	VANCOMICINA	Rash cutáneo generalizado con prurito. Disnea y edema de glotis.	PROBABLE	B
51	F	N02BE01	PARACETAMOL	Rash purpúrico en cuello y escote que progresa a rash generalizado con vesículas y ampollas en piel y mucosa oral y genital, fiebre, cefalea, dolor ocular, secreción purulenta conjuntival. Síndrome de Stevens-Johnson	POSIBLE	B

Bibliografía

Clasificación Anatómo-Terapéutica de los Medicamentos (2010). Sistema de Clasificación. Organización Mundial de la Salud. Centro de colaboración para la Estadificación de Drogas. Disponible en: http://www.whocc.no/atc/structures_and_principles [acceso 20 de Abril de 2018].

Food and Drug Administration (2013). Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: "FDA advierte que el medicamento antipirético y analgésico acetaminofén (paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel". [En Línea] Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm364483.htm> [acceso 24 de Abril de 2018].

Jaime-Fagundo Juan Carlos, Forrellat-Barrios Mariela, Arencibia-Núñez Alberto (2012) Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter . 28(3): 246-252.

Laporte JR. y Tognoni G. (1993) Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones Científicas y Técnicas. 2ª ed. Barcelona.

Naranjo, C. A., Busto, U. , Sellers, E. M., Sandor, P. , Ruiz, I. , Roberts, E. A., Janecek, E. , Domecq, C. and Greenblatt, D. J. (1981), A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30: 239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154

Organización Mundial de la Salud (OMS)(2002). The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. [En Línea] Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/3.html> [acceso 12 de Abril de 2018]

Organización Mundial de la Salud (OMS)(2002)WHO Adverse Reaction Dictionary. International monitoring of adverse drug reactions. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Ginebra.

Ortiz Namur, NP, Ortuño Lazarte, PE, Paniagua Sánchez, S (2008). Síndrome del hombre rojo por vancomicina reporte de un caso. *Revista Científica Ciencia Médica* [Internet]. 11(1):28-30.

Rawlins, M.D. & Thompson, J.W. (1991) Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). *Textbook of adverse drug*

reactions. 4th edit. Oxford

University press. Pp. 16-38.

Financiamiento

Secretaría General de Ciencia y Técnica
de la Universidad Nacional del Nordeste.