

# Reporte espontáneo y oportuno de reacciones adversas medicamentosas: una cultura necesaria

## Spontaneous and timely reporting of adverse drug reactions: a necessary custom

Maximiliano Ruiz Arango<sup>1</sup>, Carlos Alberto López Zapata<sup>2</sup>, Iván Andrés Hernández Hernández<sup>1</sup>, Jonathan Saldarriaga Hernández<sup>1</sup>, José Julián Aristizábal Hernández<sup>3</sup>.

### RESUMEN

---

**Objetivo:** identificar el número de reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados mediante la búsqueda activa de la prescripción de antihistamínicos, biperideno y vitamina K.

**Metodología:** estudio descriptivo entre julio de 2008 y junio de 2009, a través de la búsqueda, en historias clínicas, de la Clínica Universitaria Bolivariana, n=143. Se estimó la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas probables o posibles y el reporte espontáneo médico.

**Resultados:** se evaluaron 892 casos de pacientes hospitalizados con prescripción de antihistamínicos, biperideno y vitamina K; 143 casos fueron incluidos por su asociación con el tratamiento de reacciones adversas medicamentosas probables o posibles. Hubo una frecuencia de casos sin reporte espontáneo médico de 72.7% (n=104), se presentó un tiempo con una media de 8.1 días, una mediana de 4 días RIQ (1-11) y un rango en días de (0-37).

**Conclusión:** se observó una baja frecuencia de reacciones adversas medicamentosas con reporte espontáneo médico y ocho días en promedio para el mismo. Por lo tanto, es necesario crear una cultura del reporte espontáneo y oportuno que ayude a mejorar la seguridad de los medicamentos administrados.

**Palabras clave:** efectos adversos; antagonistas de histamina; biperideno; vitamina K.

### ABSTRACT

---

**Objective:** the purpose of the present study was to identify the number of adverse drug reactions in hospitalized patients, through active search for prescription of antihistamines, biperiden and vitamin K.

**Methods:** we conducted an observational, descriptive study from July 2008-June 2009, by the search in medical records in the Clínica Universitaria Bolivariana, n=143. We estimated the frequency of probable or possible adverse drug reactions and spontaneous medical report.

**Results:** we assessed 892 inpatient cases with antihistamines, biperiden or vitamin K prescription; 143 cases were included in the study for their relationship with treatment of possible or probable adverse drug reactions. We found a frequency of cases with no spontaneous medical report in 72.7% (n=104), the time for presentation of the latter was with a mean of 8.1 days, a median of 4 days, IQR (1-11) and a range in days of 0-37.

**Conclusion:** we observed a low frequency of adverse drug reactions with spontaneous medical report and an average of eight days for notification when it was reported. Therefore, it is necessary to promote spontaneous and timely reporting that can help improve the safety in administered drugs.

**Key words:** adverse effects; histamine antagonists; biperiden, vitamin K.

---

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina Fundación Universitaria San Martín. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Médico Toxicólogo Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia

Correspondencia: Maximiliano Ruiz A. Correo electrónico: claria436@hotmail.com

Fecha de recibido: 10 de enero de 2010

Fecha de aprobación: 31 de mayo de 2010

## INTRODUCCIÓN

La Reacción Adversa Medicamentosa (RAM), es un evento nocivo no intencional secundario a medicamentos y que ocurre a dosis para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento<sup>1</sup>. Se ha estimado una incidencia en pacientes hospitalizados del 15.1%, la mitad son RAM serias que producen 106 000 muertes anualmente en Estados Unidos, lo que la pone entre las diez principales causas de defunción en todo el mundo<sup>2</sup>. La mayoría de las RAM se identifica a través de la farmacovigilancia, área encargada de su detección, comprensión, evaluación y prevención<sup>3</sup>; y son detectadas idealmente por medio del Reporte Espontáneo Médico (REM) que debe ser rápido y oportuno, para permitir acciones efectivas que logren mejorar la seguridad de los medicamentos administrados y la calidad en la atención de los pacientes. Existen boletines epidemiológicos que suponen la existencia de un subregistro del REM; sin embargo, no se han publicado trabajos que estudien este problema.

El propósito de este estudio es identificar el número de RAM en pacientes hospitalizados, mediante la búsqueda activa de la prescripción de antihistamínicos, biperideno y vitamina K para el tratamiento de RAM, y describir si son reportadas de manera espontánea y oportuna<sup>1</sup>.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, entre julio de 2008 y junio de 2009, en el que se tomó una muestra de 143 casos de RAM; cada caso fue clasificado como: probado, probable, posible o dudoso, según la modificación realizada por Naranjo *et al.* de la escala de Karch y Lasagna (ver Tabla 1)<sup>4-6</sup>. Esta escala tiene un

1 **Definiciones:** **Medicamento guía**, medicamento que es empleado para el tratamiento de RAM (Antihistamínicos, biperideno y vitamina K); **Medicamento índice**, medicamento que inició la RAM; **Búsqueda activa**, detectar RAM a partir de la prescripción de medicamentos guía; **Periodo de latencia**, tiempo entre el inicio de la RAM y el REM.

valor de K o índice corregido por posibilidad de acuerdo de (0.69 - 0.86)<sup>7</sup>. El estudio se realizó a partir de un muestreo no probabilístico por conveniencia. Los criterios de inclusión fueron: todos los pacientes hospitalizados y del servicio de Urgencias de la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), de cualquier edad, que recibieron medicamento guía para el tratamiento de RAM probables o posibles, según la escala de Naranjo *et al.* La recolección de los datos fue realizada a partir del archivo de historias clínicas de la CUB. Inicialmente se tuvieron en cuenta las prescripciones generales, que fueron 892 casos y, posteriormente, se seleccionaron 143 casos que estuvieron relacionados con el tratamiento de RAM probables o posibles. Los criterios de exclusión fueron: las prescripciones de medicamento guía por causas diferentes al tratamiento de RAM y las RAM dudosas. Las RAM probadas no se documentaron ya que hubo limitaciones en el estudio para probar dicha asociación causal. Se determinó la frecuencia absoluta y relativa de: REM, medicamento guía, tipo de RAM, medicamento índice, tipo de servicio, género y el periodo de latencia. El análisis de los datos fue realizado por medio de los programas Microsoft® Office Excel™ 2007 y Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® versión 15.0). Las medidas de dispersión utilizadas fueron el rango simple, rango intercuartilico (RIQ) y como medidas de tendencia central se empleó la mediana y la media aritmética. Los profesionales de la CUB no tenían conocimiento sobre la realización del estudio. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la CUB.

## RESULTADOS

Se identificaron 892 casos de pacientes a quienes se les formuló medicamentos guía por cualquier causa, se descartaron 720 en los que se identificó que los medicamentos guía utilizados se formularon como tratamiento de otras patologías y se excluyeron 29 ya que la historia clínica no estaba disponible. Finalmente, se incluyeron 143 casos, a los que se les prescribió medicamentos guía por presentar RAM probables o posibles (ver Figura 1). Hubo

**Tabla 1.** Clasificación de la RAM, según causalidad

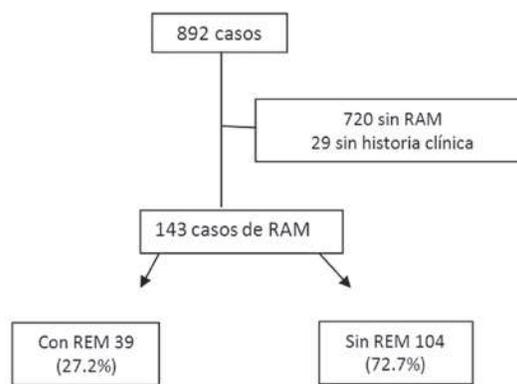
	Si	No	No sabe
Hay informes previos concluyentes sobre RAM	+1	0	0
El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0
La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0
La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0
Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0
Ocurrió la RAM después de administrar placebo	-1	+1	0
Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas	+1	0	0
La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir las dosis	+1	0	0
Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado	+1	0	0
La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0
<b>PUNTAJE TOTAL</b>			

Interpretación: Probada (>9), Probable (5-8), Posible (1-4), Dudosa (0).

Adaptado de: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adversedrug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239-45.

una frecuencia de casos sin REM de 72.7% (n=104) (Tabla 2). Se presentó un periodo de latencia para el REM con una media de 8.1 días, una mediana de 4 días RIQ (1-11) y un rango en días de (0-37).

El 85.3% (n=122) de los medicamentos guía fueron antihistamínicos, las RAM dermatológicas se registraron en un 79% (n=113). Los relajantes musculares en el 22.3% (n=32) y los betalactámicos en el 19.5% (n=28), fueron los medicamentos índice más frecuentes. Se calculó la frecuencia de RAM por género y tipo de servicio. Medicina interna fue el servicio en el que más se presentaron, con un 33,4% (n=48) y el género femenino predominó, con un 65,2% (n=94) (Tabla 3).



RAM: Reacción Adversa Medicamentosa  
REM: Reporte Espontáneo Médico

**Figura 1.** Proceso de selección

**Tabla 2.** Características de las RAM observadas

	No. (%)
<b>RAM observadas</b>	<b>n = 143 (100)</b>
Sin REM	104 (72.7)
Con REM	39 (27.2)
<b>Medicamento guía</b>	
Antihistamínicos	122 (85.3)
Vitamina K	16 (11.1)
Biperideno	5 (3.6)
<b>Tipo de RAM</b>	
Dermatológicas	113 (79)
Hematológicas	20 (13.9)
Neurológica	10 (7.1)
<b>Medicamento índice</b>	
Relajantes musculares	32 (22.3)
Betalactámicos	28 (19.5)
AINES	26 (18.1)
Anticoagulantes	14 (9.7)
Hemoderivados	14 (9.7)
Opioides	6 (4.2)
Antipsicóticos	4 (2.8)
Quinolonas	3 (2)
IECAS	2 (1.3)
Metoclopramida	2 (1.3)
Antiepilépticos	2 (1.3)
Rituximab	2 (1.3)
BZD	1 (0.6)
CAA	1 (0.6)
Fluconazol	1 (0.6)
Otras	5 (3.4)

**RAM** = Reacción Adversa Medicamentosa. **Medicamento guía** = medicamento para el tratamiento de RAM. **Medicamento índice** = medicamento que produjo la RAM. **AINES** = Antiinflamatorios No Esteroideos. **IECAS** = Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. **BZD** = Benzodiazepinas. **CAA** = Calcioantagonistas.

## DISCUSIÓN

En nuestro medio, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

**Tabla 3.** RAM por género y servicio

RAM	n = 143 No. (%)
<b>Género</b>	
Mujeres	94 (65.2)
Hombres	49 (34.2)
<b>Tipo de servicio</b>	
Medicina interna	48 (33.5)
Urgencias	22 (15.5)
Anestesia	20 (13.9)
Gineco-obstetricia	20 (13.9)
Cirugía	10 (6.9)
UCI	4 (2.7)
Pediatría	2 (1.4)
Ortopedia	1 (0.7)
Psiquiatría	1 (0.7)
Sin datos	15 (10.5)

RAM = Reacción Adversa Medicamentosa  
UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

(INVIMA), ha promovido el REM para todas las instituciones del país<sup>8</sup>. Desde el año 2007 hasta el 2009, el número de instituciones pertenecientes a la red de farmacovigilancia se incrementó en un 83%, pasando de 184 a 336. La CUB ha sido destacada entre éstas como una de las que más aporta a la cultura del REM<sup>9</sup>. Por lo anterior, los resultados arrojados en este estudio deben ser analizados con precaución: un 27.2% de REM observados puede ser un resultado satisfactorio, puesto que la cultura del REM es un tema relativamente nuevo en nuestro medio y que está en constante desarrollo<sup>8</sup>. Sin embargo, es claro que se pueden idear estrategias para mejorar e incrementar la cultura del REM para optimizar, de esta manera, la seguridad de los medicamentos administrados.

La oportunidad en días del REM no ha sido evaluada en estudios previos y debe ser un componente indispensable para los programas de farmacovigilancia, puesto que de éste depende la mayor rapidez de solución para los

problemas relacionados con los medicamentos. El REM se observó, en el mejor de los casos, al primer día de producida la RAM y, en el peor, se describió con 37 días de retraso. El 50% de los REM se presentó entre el primer y cuarto día, con un promedio de 8.1 días. Por lo tanto, son necesarias estrategias que mejoren la oportunidad del REM.

Una de las grandes limitaciones de este estudio es que las RAM identificadas como probables, son las producidas por los relajantes musculares, puesto que existen otros medicamentos que explican los síntomas del paciente como la coadministración de derivados opioides. En estos casos, los opioides fueron excluidos como medicamentos índice porque, por su mecanismo de acción, producen reacciones histamérgicas, lo que no es propio para la definición de RAM<sup>10</sup>. Por lo tanto, el 22,3% de las RAM se presentó gracias a los relajantes musculares. Este resultado está de acuerdo con un estudio en el que la anafilaxia perioperatoria se presentó por estas mismas razones en un 70%<sup>11</sup>. Algunos autores han planteado que los relajantes musculares no despolarizantes presentan mayor potencial de RAM que los betalactámicos<sup>12</sup>. En este estudio podemos concluir lo mismo; sin embargo se necesita mayor tamaño de muestra y métodos más rigurosos de asociación causal que lo comprueben con mayor certeza.

El servicio en el que más se observó RAM fue Medicina interna, posiblemente, porque la polifarmacia en esta especialidad es un factor de riesgo modificable a partir del uso racional de los medicamentos<sup>10</sup>. El sexo femenino ha sido descrito como factor de riesgo para presentar RAM y en el presente estudio se observó con mayor frecuencia<sup>13</sup>.

El método principal para describir la RAM es la búsqueda activa, que requiere tiempo y mayor recurso económico y que, además, depende de una historia clínica que puede, en algunos casos, contener información incompleta que dificulte la toma de datos. La cultura del REM oportuno y de buena calidad es propia del profesional de la salud, quien conoce en forma directa e integral la

evolución del paciente, la terapia que ha recibido y las manifestaciones clínicas que ha presentado. En tal sentido, el REM y no la búsqueda activa, debe ser la estrategia ideal para un adecuado programa de farmacovigilancia.

Se observó una baja frecuencia de reacciones adversas medicamentosas con reporte espontáneo médico y ocho días en promedio para el mismo. Por lo tanto, es necesario crear una cultura del reporte espontáneo y oportuno que sirva para que se mejore la seguridad de los medicamentos administrados.

### **AGRADECIMIENTOS**

A los Doctores Jorge Hernando Donado Gómez, MD MSc. y Sergio Loaiza Cardona, MD MSc.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: WHO; 1969. Technical Report Series No. 425.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15; 279(15):1200–5.
3. World Health Organization. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2004 [fecha de consulta abril de 2009]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_2004.8.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf).
4. Biron P, Balency D. Estimation of the signal generating value of spontaneous reports of adverse reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1993 Sep 1; 2(6):579–83.
5. Rawlins MD, Velo GP. Special problems of pharmacovigilance of medicines given to healthy individuals. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1996; 249:49.
6. Frick PA, Cohen LG, Rovers JP. Algorithms used in adverse drug event reports: a comparative study. *Ann Pharmacother*. 1997; 31(2):164–67.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug; 30 (2):239–45.
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Inspección, Vigilancia y Control, Farmacovigilancia. [sede web]. Bogotá: INVIMA, 2010 [fecha de consulta: abril de 2010]. Disponible en: <http://web.invima.gov.co/portal/faces/index.jsp?id=5766>,
9. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Inspección, Vigilancia y Control, Farmacovigilancia. Boletín Informativo de Farmacovigilancia [revista en Internet] 2009 [fecha de consulta: abril de 2010]; (2). Disponible en: [http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/Faltantes/BOLETIN\\_NOV\\_09\\_2\[1\].pdf](http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/Faltantes/BOLETIN_NOV_09_2[1].pdf)
10. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001 Jun; 137(6): 765–70.
11. Fisher MM, More DG. The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth Intens Care*. 1981 Aug; 9 (3): 226–34.
12. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy*. 1988; 18(6): 515–40.
13. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drugs reaction. *Indian J Dermatol*. 2008; 53 (1):2–8.