

## Aspectos de farmacovigilancia: adulto mayor y susceptibilidad de reacciones adversas a medicamentos

### Pharmacovigilance aspects: older adults and susceptibility to adverse drug reactions

Yanaysis Stable- García<sup>a\*1</sup> Amelié González- Atá<sup>b</sup> María de las M. Cuba- Venereo<sup>2b</sup> Daysi Garcia Agustin<sup>b3</sup>

<sup>a</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana. Cuba.

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud. La Habana. Cuba

**Recibido:** 26 de noviembre de 2020;

**Aceptado:** 9 de diciembre de 2020;

#### RESUMEN

Los adultos mayores constituyen un grupo poblacional vulnerable en presentar reacciones adversas a los medicamentos como consecuencia de la polimedicación consumida en esta población. En la práctica clínica existen varios factores que dificultan la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos. En este sentido, la farmacovigilancia es la actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, de las reacciones adversas, de las sospechas de éstas, o de cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una breve descripción de las susceptibilidades de los adultos mayores en desarrollar reacciones adversas a los medicamentos. Para ello se recopiló toda la información publicada que se encontró disponible en la base de datos de PubMed. En tal sentido, se realizó una breve identificación de los cambios ocurridos en la adultez que conllevan a la presentación de reacciones adversas a medicamentos. Además, se describieron las reacciones adversas a los medicamentos y los sistemas de detección de reacciones adversas a medicamentos. Se concluye que en los adultos mayores ocurren cambios fisiológicos que inciden en el desarrollo de comorbilidades y en la necesidad de la polifarmacia, lo cual contribuye a la presencia de reacciones adversas a los medicamentos.

**Palabras claves:** adulto mayor; reacciones adversas a medicamentos; farmacovigilancia.

#### ABSTRACT

Older adults constitute a vulnerable population group in presenting adverse reactions to medications as part of the polypharmacy consumed in this population. In clinical practice there are several factors that make it difficult to detect adverse drug-induced reactions. Pharmacovigilance is the activity related to the detection, evaluation, understanding and prevention of adverse events, adverse reactions or their suspicions, or any other safety problem related to the use of drugs. Therefore, the objective of this work is to make a description of the susceptibility of older adults to develop adverse reactions to medications. For this, all the published information that was available in the PubMed database was collected. In this sense, a brief identification was made of the changes that occurred in adulthood that lead to the presentation of adverse drug reactions. In addition, adverse drug reactions and adverse drug reaction detection systems were described. It is concluded that physiological changes occur in older adults that affect the development of comorbidities and the need for polypharmacy, which contributes to the presence of adverse drug reactions.

**Keywords:** older adult, adverse drug reactions, pharmacovigilance

<sup>1</sup> 0000-0002-5441-6795

<sup>2</sup> 0000-0003-4933-6157

<sup>3</sup> 0000-0002-2296-1078

## INTRODUCCION

Los adultos mayores constituyen un grupo etario que suelen presentar factores de riesgo que promueven la aparición de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) como consecuencia de la polifarmacia. En esta población ocurren cambios fisiológicos que inciden en los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entre los cambios que ocurren se encuentran las modificaciones en la distribución, metabolismo aclaramiento renal y hepático que conducen a vidas medias prolongadas o concentraciones plasmáticas más altas de fármacos, y dan lugar al desarrollo de RAM (Davies & O'mahony, 2015).

Las RAM constituyen una de las diez principales causas de muerte y enfermedad en el mundo (Ross *et al*, 2011). Por otro lado, la farmacovigilancia (FV) es la actividad de las ciencias de la salud que permite recolectar información, analizar, tomar decisiones y difundir información sobre las RAM. Se fundamenta en la cooperación de los profesionales de la salud, particularmente los médicos, enfermeros y farmacéuticos que se organizan en puntos focales y tributan a un comité farmacoterapéutico como se implementa en Cuba. La FV es una de las principales herramientas de la fármaco epidemiología, que se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos y promoverlo (Gil *et al*, 2008). Por lo que el objetivo de este trabajo es realizar una descripción de la susceptibilidad de los adultos mayores en desarrollar reacciones adversas a los medicamentos.

### Adulto mayor

La definición de vejez o ancianidad depende de factores relativos. En general, se acepta la edad de 60 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez (Jesús *et al*, 2018). Adulto mayor (AM) es un término reciente que se le da a estas personas, también pueden ser llamados de la tercera edad. Un adulto mayor ha alcanzado ciertos rasgos que se adquieren bien sea desde el punto de vista biológico (cambios de orden natural), social (relaciones interpersonales) como psicológico (experiencias y circunstancias enfrentadas durante su vida) (OMS, 2015).

### Cambios fisiológicos en la tercera edad

El envejecimiento de las personas inevitablemente provoca cambios en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos (Midlov, 2013). El proceso farmacocinético que menos se afecta en el adulto mayor es la absorción; mientras que los procesos más afectados son el metabolismo, la distribución y la eliminación. Por otro lado, los cambios que se pueden producir en la farmacodinamia se deben fundamentalmente a la disminución de receptores que, a su vez, modifican la respuesta terapéutica (Koren *et al*, 2019).

Sin embargo, aunque hay menor número de receptores, existe un aumento en la sensibilidad de éstos al interactuar con algunos medicamentos, como los anticoagulantes y aquellos que ejercen sus efectos a nivel del sistema nervioso central y periférico. Así también se ha observado que medicamentos que afectan la precarga, por ejemplo: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antidepresivos tricíclicos, los betabloqueadores y la levodopa, pueden producir hipotensión postural y mayor riesgo de caídas (Salech *et al*, 2016; Sera & McPherson, 2012).

Por otra parte, las alteraciones de la fase de distribución en el AM consisten, fundamentalmente, en una disminución de la albúmina, la cual es necesaria para el transporte de diversos fármacos, tales como la fenitoína, salicilatos, digoxina, warfarina, teofilina, amitriptilina, nortriptilina, entre otros, con el consiguiente riesgo de efectos adversos o de toxicidad (Salech *et al*, 2016).

Por el contrario, se registra un aumento de la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida, condición que favorece el aumento de la fijación de los fármacos y disminuye la fracción libre de los mismos, por ejemplo: el propranolol y la lidocaína (Salech *et al*, 2016).

Con respecto a las modificaciones en el metabolismo, éstas ocurren principalmente en el hígado. Conforme la persona envejece, disminuye el volumen hepático y las reacciones enzimáticas de la fase I (oxidaciones, reducciones e hidrólisis); mientras que las reacciones de la fase II, casi no sufren alteraciones (glucoronidación, acetilación, sulfación, metilación, etc.) (Salech *et al*, 2016).

Otro proceso que se afecta notablemente es la excreción renal. En realidad, el AM cursa con un estado de insuficiencia renal funcional, si se considera que el flujo de sangre y su función decaen. En este sentido, se sabe que a partir de la cuarta década de la vida, el riñón reduce su capacidad funcional un 10% cada 10 años; esta condición, disminuye potencialmente el aclaramiento de fármacos, que se refleja en la acumulación plasmática de los mismos, por ejemplo: la digoxina y la gentamicina que se excretan en forma activa por el riñón. Si se tiene en cuenta lo planteado, en pacientes que tienen función renal disminuida se sugiere evitar, en lo posible, aquellos medicamentos cuya principal vía de excreción es el riñón (Salech *et al*, 2016; Kang & Hong, 2018).

### **Comorbilidad y polifarmacia**

En esta población predomina la presencia de un gran número de enfermedades crónicas (comorbilidad), algunas presentes desde antes de arribar a la tercera edad y otras a consecuencia de los cambios fisiológicos que experimentan una vez que llegan a ella. Aproximadamente el 36% de los AM tienen más de tres enfermedades crónicas, lo que hace necesario emplear un alto número de medicamentos durante largos periodos de tiempo, (Cala *et al*, 2017; Kurt *et al*, 2019) prescritos adecuadamente o de manera excesiva por parte del médico o inclusive por iniciativa del propio paciente, lo que se denomina polifarmacia o polimedicación (Zavala *et al*, 2018). Aunque no existe un consenso sobre el número de medicamentos necesarios para considerar a un paciente polimedicado, la polifarmacia puede ser definida como el consumo concomitante y regular de 3 ó más medicamentos, aunque hay autores que la describen como el consumo de 5 ó más (Organización Mundial de la Salud, 2017). En el Centro de Investigación sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud (Cuba) se asume este último criterio (Cunningham, 1997). Otra definición, que evita especificar un número mínimo arbitrario de medicamentos, se refiere a la prescripción, administración o uso de más medicamentos que los indicados (Llanes, 2008). Los pacientes geriátricos, por sus características socioculturales, demográficas y epidemiológicas, consumen muchos fármacos, en primera instancia por un elevado número de diagnósticos, algunos de los cuales son para reacciones adversas de los propios medicamentos, que con frecuencia pasan inadvertido para el médico, lo que se denomina "cascada prescriptiva." Tal secuencia de acontecimientos comienza cuando una reacción adversa a un fármaco se malinterpreta como una nueva situación médica y ello induce la prescripción de un nuevo medicamento y coloca al paciente en riesgo de desarrollar una reacción adversa adicional relacionada con esta última prescripción potencialmente innecesaria e inapropiada (Tinitana *et al*, 2019; Davies & O'mahony, 2015).

Asimismo, la polimedicación dificulta el cumplimiento de la terapia farmacológica, incrementa el riesgo de hospitalización, prolonga la estadía hospitalaria, empeora la calidad de vida relacionada con la salud, además, aumenta el riesgo e intensidad de discapacidad, así como, el riesgo de muerte (Ruiz *et al*, 2009; Ruiz, 2013).

### Prescripción en el adulto mayor

La prescripción de fármacos en el AM reviste características propias que lo diferencian de los adultos jóvenes. Según la OMS, del 65 al 90% de los AM consumen más de tres medicamentos de forma simultánea, el 25% de los adultos entre los 65 años y más presentan reacciones adversas a medicamentos, siendo ésta una de las formas más frecuentes de iatrogenia, lo que repercute en la salud, economía, integración social y calidad de vida en este grupo de edad (OMS, 2015).

El paciente anciano debe ser considerado en forma integral, de acuerdo con el déficit biológico que pueda padecer a fin de que la terapéutica farmacológica sea realmente racional y beneficiosa para el mismo. La utilización adecuada y racional de los fármacos en los AM implica una serie de consideraciones diferentes a las aplicables a otros grupos de la población, que son importantes a tener en cuenta porque, en estos pacientes puede ocurrir una respuesta farmacológica distinta o inesperada. Esto implica que debe actuarse con precaución a la hora de prescribir, utilizar o administrar los fármacos, procesos en los cuales participan el propio paciente, sus familiares y los miembros del equipo de salud.

En la mayoría de los casos, cuando el médico realiza la prescripción no valora el cúmulo de cambios fisiológicos que puede presentar el AM, no reconoce las muchas y grandes diferencias que existen entre los ancianos y el resto de la población, en relación con los posibles efectos adversos a los medicamentos que se le prescribe y la utilización simultánea de varios de ellos; por lo cual las dosificaciones elevadas y los tratamientos inadecuados son, entre otros muchos, problemas que se presentan con gran frecuencia en la actualidad (Ruiz, 2013; Salech *et al*, 2016).

A esto se le deben sumar los posibles errores en la prescripción, los cuales propician la aparición de más efectos indeseables, potencian la comorbilidad, aumentan las hospitalizaciones, fragilidad y discapacidad de este sector poblacional, entre otros problemas (Kurt *et al*, 2019).

Por esta razón se considera fundamental que durante la prescripción a personas de la tercera edad se realice de forma conjunta y coordinada entre los diferentes especialistas que intervienen en el tratamiento de estos pacientes, sobre todo entre geriatras, clínicos y médicos de familia

Los profesionales de la salud deben estar conscientes de los riesgos para esta población y evaluar en cada visita todos los medicamentos que utilice el AM para evitar que se presente la polifarmacia “no justificada”. Se recomienda utilizar solo los medicamentos que beneficien al paciente (evitar terapia innecesaria y/o inefectiva), valorar el riesgo/beneficio de utilización de cada fármaco, valorar sus posibles interacciones y efectos adversos, así como supervisar la adherencia al tratamiento y retirar el fármaco en cuanto se haya cumplido la meta terapéutica. Se recomienda la evaluación geriátrica ya que la evidencia muestra que reduce significativamente el consumo innecesario de fármacos.

En resumen, los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento y el elevado número de medicamentos consumidos entre los AM, son dos factores favorecedores de la aparición de RAM, situación aún más compleja con las diversas patologías que éstos pueden presentar, lo cual favorece que la interacción medicamentosa, que puede pasar desapercibida en un paciente joven, en el adulto mayor se manifieste como una RAM severa que, en el mejor de los casos, si es detectada como tal podrá corregirse; sin embargo, la mayor parte de las veces es interpretada erróneamente como empeoramiento de la enfermedad, pobre adherencia al tratamiento o inefectividad de alguno de los fármacos interactuantes (Salech *et al*, 2016; Kurt *et al*, 2019).

## Reacciones adversas a medicamentos

El desarrollo y el uso de fármacos y remedios están estrechamente ligados a la historia de la humanidad. Las raíces de la medicina contemporánea y los medicamentos que se emplean, son una mezcla compleja de conocimiento empírico tradicional, mitos y creencias erróneas, arte y logros científicos y tecnológicos impresionantes (Gómez *et al*, 2017).

Los medicamentos constituyen la tecnología sanitaria más utilizada en la prevención y el tratamiento de enfermedades en todos los niveles de atención sanitaria, De ellos depende, en buena medida, la capacidad que hoy tiene la medicina de interrumpir o modificar el curso natural de las enfermedades, de prevenirlas, o, en cualquier caso, de disminuir la magnitud de sus daños (Manual MERCK, 2007).

Al mismo tiempo, los efectos indeseables de los medicamentos son tan antiguos como la medicina misma. Sin embargo, la primera referencia formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis” (Boussel *et al*, 1982; Abajo, 2001)

Los primeros reportes y sospechas de RAM datan de finales del siglo XIX, cuando se formó una comisión encargada de estudiar los casos de muerte súbita ocurrida en pacientes anestesiados con cloroformo en Inglaterra y de los casos de ictericia entre pacientes sifilíticos tratados con arsenicales (Mc Kewndrick & Newman, 1980; Medical Research Council, 1982). En la década de los 30 del siglo XX, en los Estados Unidos de América ocurrieron más de 100 muertes en niños, por la administración de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente. Este episodio provocó que se dictaran normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, e impulsó la metamorfosis de la ya creada Food and Drug Administration (FDA) bajo otro nombre, la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo (Laporte & Capella, 1993; Reig, 2017).

El suceso que puede ser considerado como definitorio es conocido como "el desastre de la talidomida" ocurrido a inicios de los 60 del pasado siglo. Con posterioridad a la introducción en el mercado de este medicamento (finales de los años 50), indicado para el tratamiento de las náuseas y otros malestares del embarazo, se detectó un marcado incremento de malformaciones genéticas en los recién nacidos, hasta entonces extremadamente raras, llamadas focomelia, que se caracterizaban por una aplasia de los huesos largos en las extremidades. Este efecto teratógeno podía producirse con la administración de una sola dosis durante los días 35 a 50 del embarazo. Se identificó a la talidomida como la responsable de estos efectos, lo que decidió su retirada del mercado en 1962, después de haber dejado más de 4 000 afectados en todo el mundo, de los que falleció aproximadamente el 15% (Romaguera, 2012).

A raíz del episodio de la talidomida, se tomó conciencia, en el ámbito mundial, del peligro del uso de los medicamentos sin un sistema de vigilancia. Los gobiernos comenzaron a exigir pruebas más exhaustivas, los ensayos clínicos controlados se convirtieron en la herramienta básica para probar la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos, y las autoridades comenzaron a proponer mecanismos de vigilancia para evitar este tipo de accidentes. Es entonces cuando se decide reaccionar y actuar desarrollando un sistema de ámbito internacional, creando en 1968 un proyecto piloto de vigilancia internacional de medicamentos en la OMS, así como el Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos y se estableció un centro de registro de información en Uppsala (Suecia) (Laporte & Capella, 1993). Surgió así la farmacovigilancia, la cual se encarga del estudio y evaluación poscomercialización de los efectos agudos y crónicos de los tratamientos

farmacológicos en la población (Tarragó, 2019). Se tiende desde entonces a una globalización de la farmacovigilancia para garantizar la salud pública y un uso seguro y eficiente de los fármacos, sin estar limitada a los países del mundo desarrollado.

### **Generalidades de la farmacovigilancia**

En la práctica clínica existen varios factores que pueden dificultar la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos. Por un lado, el efecto adverso puede ocurrir de manera muy inusual a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida, y por otro lado, las reacciones adversas pueden afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que la aparición de otros signos y síntomas pueden ser considerados manifestaciones de la enfermedad que se está tratando, o síntomas de un nuevo padecimiento (Rego *et al*, 2007). Estos factores obligan a un cambio de rumbo en la forma de ejercer vigilancia sobre el consumo de los fármacos, un funcionamiento más ligado a las modalidades de uso de los medicamentos que se están imponiendo en la sociedad, y por ende más capaz de responder a esas nuevas tendencias; la farmacovigilancia asume esa necesidad e implementa métodos de trabajo y estrategias para contribuir a la protección de los pacientes.

Se considera necesaria la FV en cada país, ya que hay diferencias entre países (e incluso entre regiones en algunos países) en la manifestación de las reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los mismos, lo que puede ser debido a múltiples factores relacionados con el medicamento y/o con el paciente. Entre los primeros pueden encontrarse diferencias en el proceso tecnológico del medicamento, su distribución y uso (diferentes indicaciones, dosis, etc.), mientras que en los segundos interviene la genética, la dieta, las tradiciones de la población, el uso de la medicina natural y tradicional, la automedicación, entre otros muchos factores que justifican la actividad de farmacovigilancia (Hannaford *et al*, 2000). La FV es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costos económicos asociados a los efectos adversos no esperados.

Los principales objetivos de la FV son: la detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento y de los incrementos de la frecuencia de reacciones conocidas, la identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes, la estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y la difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos (OMS, 2001). La FV es ante todo una actividad de salud pública, que pone su atención al servicio del interés general. Su funcionamiento se puede resumir en tres palabras: observar, evaluar y actuar (Laporte & Capella, 1993).

Los profesionales relacionados con la asistencia sanitaria (médicos de asistencia en atención primaria, secundaria o terciaria, farmacéuticos, estomatólogos, personal de enfermería, otros profesionales sanitarios) son la fuente de información idónea en FV, ya que se encuentran en la mejor posición para notificar sobre sospechas de RAM, basados en la observación diaria del paciente bajo su cuidado. Pueden también notificar sospechas de RAM los laboratorios productores de medicamentos y los propios pacientes. Para estos últimos es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar los datos (Härmark & Van, 2008).

### **Sistemas de detección de RAM**

La FV utiliza distintos procedimientos o sistemas para detectar las RAM, orientados a disponer de un sistema de alerta para la detección rápida de RAM no identificadas en los

estudios previos a la comercialización, así como estimar su probabilidad de aparición (Ronaldson, 2011).

Los procedimientos pueden ser pasivos como la notificación espontánea, basada en la detección de sospechas de RAM que realizan los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío voluntario de esta información a un organismo que la centraliza (Gibbons *et al*, 2010).

Frente a esta forma pasiva se implementan estrategias de FV activa, en las que se determina el número de RAM mediante procesos organizados, centrados en el medicamento o en el paciente. Los centrados en el medicamento son propios de cada país, donde se listan los medicamentos a vigilar; por lo general incluye medicamentos de reciente introducción en el mercado farmacéutico o los que, por alguna causa, como interés del laboratorio productor o alerta internacional, motiven su vigilancia (Pal *et al*, 2013).

Los procedimientos centrados en el paciente incluyen el análisis de bases de datos, la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados, el estudio de estadísticas vitales y los estudios de FV poscomercialización (Noren *et al*, 2011). Estos últimos estudian, de modo sistemático, la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con un medicamento. Pueden ser transversales, en los que se recoge la prevalencia de RAM en muestras representativas de la población, o longitudinales para el estudio de la incidencia y la estimación del riesgo absoluto de RAM a través del tiempo. Por su carácter no intervencionista proporcionan un seguimiento intensivo en el mundo de la práctica habitual. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo relativo (Pal *et al*, 2013; Furones *et al*, 2010).

La FV también emplea los estudios epidemiológicos, experimentales u observacionales para la detección de las RAM (Noren, 2009). Los estudios de cohorte y caso control son los más utilizados; tienen como inconveniente el costo de su ejecución y que no son adecuados para estudiar aquellas RAM de baja incidencia, porque se necesitaría el seguimiento de grandes cohortes y por períodos muy prolongados; los de caso control solo facilitan el estudio de una RAM y los casos no son una muestra representativa de todos los pacientes, quedando fuera los fallecidos y los no diagnosticados (Noren, 2009) Por último, las series de casos pueden generar una señal e incluso permiten comparar las características de los pacientes afectados y obtener un perfil de la RAM; (Caster *et al*, 2010) contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta (Vallvé, 1987).

En este trabajo se profundiza en el método de notificación espontánea por ser en el que se fundamentan los resultados que se exponen en el documento.

### **Notificación espontánea**

De acuerdo con Vallvé (Vallvé, 1987), puede decirse que existen dos tipos de notificación espontánea (o voluntaria): la comunicación sistematizada y la no sistematizada.

Históricamente, en la mayoría de las revistas biomédicas se han incluido, e incluyen, en forma de cartas al director, notas clínicas u otras, la descripción de efectos indeseables asociados a los medicamentos. En estos casos se ha utilizado la notificación no sistematizada.

Se hace referencia a la notificación espontánea sistematizada de sospechas de RAM cuando se utiliza un sistema de notificación estandarizado, con una metodología consensuada y conocida por los posibles notificadores y que se materializa a través de una planilla o formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas. Este método se reconoce como el más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los

medicamentos. La finalidad de estos sistemas es facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes, recoger y validar dicha información y registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de “señales”. En todo el proceso se asegura la confidencialidad (del paciente y del notificador (Abajo *et al*, 2001; Pérez *et al*, 2010) Anexo 1.

Las principales ventajas de este método son, por una parte, su sencillez y, por otra, su carácter universal, ya que permite vigilar todos los fármacos, en toda la población, al mismo tiempo, por lo que recoge señales que escapan a otros métodos. Resulta de interés en la detección de RAM raras, o producidas por fármacos de baja frecuencia de exposición (Diogene *et al*, 2003).

Su principal desventaja es la infranotificación; la recolección del dato depende de la motivación que tengan los notificadores potenciales, por lo que su principal limitación estriba en el bajo porcentaje de notificación que existe. Se afirma que sólo se notifican entre el 2 y el 5% de las RAM que se producen (Gibbons *et al*, 2010). En un estudio realizado en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en otra investigación realizada se ha visto que sólo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a medicamentos fue espontáneamente comunicado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente (Boussel *et al*, 1982). Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente sólo una pequeña parte de lo que existe en la realidad. El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de RAM graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización para ser comercializado), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte, es importante señalar que al profesional sanitario únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico. El centro correspondiente se encargará de evaluar el grado de relación causal, de acuerdo con el algoritmo establecido (Abajo *et al*, 2001).

### Generación de señales

Una señal o alerta es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente, se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Las señales suelen generarse en su mayor parte a partir del programa de notificaciones espontáneas. La causalidad de la reacción es importante, pero no esencial. Aunque es posible que una sola notificación sobre una reacción adversa grave e inesperada que haya reaparecido tras la reexposición pueda generar una señal, se debe tener en cuenta que el hecho de ser desconocida, de acuerdo con el algoritmo de Karch y Lasagna, quita fuerza causal a la relación, lo que puede enmascarar la señal (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Después de la verificación y el establecimiento de una relación de causalidad, se aceptará o refutará la asociación como una nueva «señal»; si se acepta, se realizarán estudios epidemiológicos más específicos que encaminen a verificar la señal, si no la información quedará pendiente para revisiones posteriores (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Las señales se investigan cuando son fuertes, nuevas, importantes y potencialmente prevenibles. En el sistema cubano, se consideran como efectos adversos de baja frecuencia, las notificaciones clasificadas según su frecuencia de aparición, como ocasionales, raros o que no estén descritos en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) (literatura básica



para la revisión de las RAM por fármacos). Se le prestará especial atención a las notificaciones clasificadas como no descritas y el análisis de las mismas tendrá una frecuencia trimestral (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Cuando se ha detectado una señal, los Centros Nacionales de Farmacovigilancia, la OMS o incluso el mismo fabricante, emiten una alerta, comunicando a los profesionales sanitarios la potencial reacción adversa y proponen recomendaciones, que van desde la selección de los pacientes, las restricciones de uso y pueden llegar hasta la retirada del medicamento del mercado (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

### **Sistema Cubano de Farmacovigilancia**

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de la República de Cuba fue creado, por Resolución Ministerial, el 21 de septiembre de 1976 y estuvo ubicado en la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica del área de medicamentos perteneciente al Viceministerio Primero del MINSAP. Al siguiente año se notificaron 33 sospechas de RAM y ya en 1987 se produjeron 500 reportes (Diogene *et al*, 2001; Lindquist, 2012). En 1999 pasa a formar parte del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, con el nombre de Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV), la cual funciona como el órgano técnico-científico que desarrolla la política de FV del Ministerio de Salud Pública e integra las actividades de los centros provinciales y de otros programas concertados de FV en un sistema único. En el año 2000 el número de notificaciones superó las 20 000 (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Cuba es miembro del Centro Colaborador de la OMS para el Programa Internacional de Vigilancia desde el año 1994, con el cual mantiene un constante intercambio de información que le permite estar actualizado sobre lo que ocurre en este campo en todo el mundo. En los últimos años alcanzó una posición entre los lugares nueve y trece, teniendo en cuenta el número de reportes enviados con la calidad requerida (Pedersen & Fors, 2011; Calvo *et al*, 2014).

Como parte de las transformaciones necesarias del Sistema Nacional de Salud, en octubre de 2010 se orientó subordinar las actividades de Farmaco epidemiología (y como parte de ellas la de FV) al Área de Asistencia Médica y Social, en la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del MINSAP (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Las funciones más relevantes de esta unidad incluyen la coordinación de la actividad de los centros provinciales, unificar criterios sobre el método de trabajo y prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de la información sobre sospechas de RAM (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

El SCFV permite alertar ante determinadas situaciones al MINSAP para la toma de acciones específicas, por ejemplo: retener un lote de un medicamento, retirar un medicamento de la red asistencial por problemas de seguridad, etc., además de ofrecer información que sirva de base para la docencia del personal de salud y para estudios epidemiológicos de fármacos. También genera señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población. Todas estas informaciones son necesarias y de gran utilidad para la agencia reguladora de medicamentos, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en la toma de decisiones (Tapia, 2011).

El procedimiento fundamental de trabajo de la FV en Cuba es la notificación de sospechas de RAM. Para notificar se utiliza el modelo oficial 33-36-1 del MINSAP (Anexo 1), formulario estandarizado de recogida de datos, que en las unidades provinciales son evaluados, codificados y registrados en una base de datos que en su conjunto integran la base de datos nacional. Estas bases de datos se evalúan periódicamente por especialistas en cada una de las

instancias (provincial o nacional), con el fin de identificar de forma precoz problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos (generación de señales de alerta). La información es enviada a las autoridades sanitarias y a la industria farmacéutica para la toma de decisiones (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

Además del método de notificación espontánea se realizan otras estrategias como la vigilancia intensiva o activa, orientada a medicamentos específicos, poblaciones especiales o RAM graves. En general, se hace énfasis en los reportes de todas las RAM con menos de cinco años en el mercado, aquellas de intensidad grave, en grupos especiales de población (embarazadas, niños, ancianos) y aquellas consideradas como de reporte obligatorios según las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia (necrólisis tóxica epidérmica, shock anafiláctico, síndrome de Steven Johnson, entre otras) (Departamento de Farmacovigilancia, 2012).

También se notifican todas las reacciones inesperadas, entendiéndose como tales las RAM no descritas en el prospecto del medicamento ni en el FNM y las consideradas de baja frecuencia de aparición (Departamento de Farmacovigilancia, 2012; Pal *et al*, 2013).

## CONCLUSIONES

En los adultos mayores ocurren cambios fisiológicos que inciden en el desarrollo de comorbilidades y en la necesidad de la polifarmacia, lo cual contribuye a la presencia de reacciones adversas a los medicamentos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abajo, F.J (2001). Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España en: García AG, Gandz L (dir). El ensayo clínico en España: Farmaindustria, pp: 191-216.
- Boussel, P., Bonnemain, H. & Bové, J. (1982). History of pharmacy and pharmaceutical industry. Paris, France: Aslepios Press.
- Cala, C., Calviño, L., Casas, V., Gross, S., Dunán, S. & Cruz, L.K. (2017). Efecto cascada en el anciano como consecuencia de la polifarmacia. *MEDISAN*; 21(3): 279-286.
- Calvo, S., Barbado, D.M., Cires, V., Pujol, M., Cruz, M., Barrios, M.A., Delgado, A. *et al*. (2014). Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana. Editorial Ciencias Médicas. 2014. Cuba ISBN978-959-212-903-0.
- Caster, O. & Edwards, I.R. (2001). Reflections on attribution and decisions in pharmacovigilance. *DrugSaf*; 33 (10). Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/24838.pdf>
- Cunningham, G. (1997). Adverse drug reactions in the elderly and their prevention. *Scott Med J*; 42(5): 136-7.
- Davies, E.A. & O'mahony, M.S. (2015). Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 80 (4), 796-807.
- Departamento de Farmacoepidemiología. (2012). Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [internet]. La Habana. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
- Diogene, E., Pérez, P., Figueras, A., Furones, J.A., Debesa, F. & Laporte, J.R. (2003). The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacoepidemiology Network (1996–2001). *Pharmacoepidemiology and Drug safety*; 12 (1).
- Fernández, G.P. (2016). Revisión y Desarrollo de la Talidomida como fármaco: desde la catástrofe de los años 50 hasta la actualidad. Facultad de Ciencias de la Salud, Grado en Enfermería.

- Furones, J.A., Cruz, M.A., Lara, C., Barbado, D.M., Jiménez, G., Pérez, J., Cruz, M.A. (2010). Ensayo clínico controlado. editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 28-36, 52-64.
- Gil, A., Amell, A. & Manrique, R. editors. (2008). La farmacovigilancia aspectos generales y metodológicos, Disponible en: [www.atlantico.gov.co/images/...vigilancia/1\\_bima\\_v1-no-4-oct-dic\\_2013\\_online.pdf](http://www.atlantico.gov.co/images/...vigilancia/1_bima_v1-no-4-oct-dic_2013_online.pdf)
- Gibbons, R., Amatya, A., Hendricks, C., Hur, K., Marcus, S. & Bhaumik, D. (2010). Post-Approval Drug Safety Surveillance. *Annu Rev Public Health*; 31: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841706/pdf/nihms155297.pdf>
- Gómez, R.A., Ramírez, P.L. & Lahera, R.M. (2017). La atención farmacéutica: componente de calidad necesario para los servicios de salud. *MULTIMED*; 16(2).
- Hannaford, P.C., Bond, C.M. & Sinclair, H.K. (2000). Supporting the safe use of over-the counter medicines in the UK – a pilot pharmacovigilance study of OTC ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 9:73.
- Härmark, L. & Van, G.C. (2008). Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J ClinPharmacol*; 64. Disponible en: <https://www.bijwerkinggriepriknl/getmedia/afa6e9f7-6362-455c-86fc-1cd10fb7b6f9/EJCP-2008-64-743-752-Pharmacovigilance-methods,-recent-developments-and-futureperspectives.pdf>
- Jesús, T., Pérez, M., González, A.C., Castellón, L.C. & González, A.B. (2018). El envejecimiento, la vejez y la calidad de vida: ¿éxito o dificultad?. *Revista Finlay*; 8 (1).
- Kang, H. & Hong, S. (2019). Risk of Kidney Dysfunction from Polypharmacy among Older Patients: A Nested Case-Control Study of the South Korean Senior Cohort. *Scientific Reports* volume 9, Article number: 10440.
- Koren, G., Nordon, G., Radinsky, K. & Shalev, V. (2019). Clinical pharmacology of old age. *Expert review of clinical pharmacology*; 12 (8), 749–755.
- Kurt, M., Akdeniz, M. & Kavukcu, E. (2019). Assessment of Comorbidity and Use of Prescription and Nonprescription Drugs in Patients Above 65 Years Attending Family Medicine Outpatient Clinics. *Gerontology & Geriatric Medicine*; 5 (1 –7).
- Laporte, J.R. & Capella, D. (1993). Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos En: Laporte JR. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, SA; p. 95-6.
- Lindquist, M. (2012). VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts Drug. Information Journal; 42. Disponible en : <http://www.who-umc.org/graphics/24965.pdf>.
- Llanes, B.C. (2008). Evaluación funcional y anciano frágil. *Rev Cubana Enfermer*; 24(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S08640319200800020005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08640319200800020005&lng=es).
- Manual MERCK. (2007). Reacciones adversas de los fármacos. En: Manual MERCK. 11 ed. Madrid: Merck; 2007. p. 2797-2799.
- McKendrick, J.G. & Newman, D. (1980). Report of the action of the anaesthetize. *Br Med J*; 2:957.
- Medical Research Council. (1982). Toxic effects following the use of arsenobenzol preparations. *Special Report Series*, 66.
- Midlov, P. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly.OA. *Elderly Medicine*; 1 (1):1.
- Norén, G.N, Hopstadius, J., Bate, A. & Edwards, I.R. (2011). Safety surveillance of longitudinal Databases: methodological considerations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 20: Disponible en: <http://hinarigw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1002/pds.2151/pdf>

- Rego, J., Leyva, C. & Pérez, M. (2007). Pesquizaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". *Rev Cubana Farm*; 41(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S003475152007000300007> & lng=en&nrm=iso.
- Reig, A.L. (2015). La Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Aspectos Jurídicos 5. Disponible en: <http://www.aeds.org/congreso/XXIIcongresoLAURA%20REIG%20ALVAREZ%20Farmacovigilancia.pdf#%5B%7B%22num%22%3A49%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C82%2C243%2C0%5>.
- Romaguera Bosch C. (2012). Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/32366>.
- Ronaldson, K. (2011). Maintaining and enhancing the value of spontaneous reporting programmes. *Pharm Med*; 25 (2): Disponible en: [http://pdfs.journals.adisonline.com/pharmaceuticalmedicine/2011/25020/Maintaining\\_and\\_Enhancing\\_the\\_Value\\_of\\_Spontaneous.2.pdf](http://pdfs.journals.adisonline.com/pharmaceuticalmedicine/2011/25020/Maintaining_and_Enhancing_the_Value_of_Spontaneous.2.pdf).
- Ross, C., Visscher, H., Rassekh, S.R., Castro V., Pastrana, L.I., Shereck, E., Carleton, B. *et al.* (2011). Pharmacogenomics of Serious Adverse Drug Reactions In Pediatric Oncology. *J Popul Ther Clin Pharmacol*; 21;18(1):134-51.
- Ruiz, B. Briones, A., Figueras, A. (2009). Self-medication in older urban mexicans. *DrugsAging*, 26, 51-60.
- Ruiz, B. (2013). Aspectos relevantes en el abordaje de la terapéutica farmacológica del adulto mayor. *Revista de Salud en Chiapas*; 2 (20-7). Disponible en: [revista.salud.chiapas.gob.mx/api/v1/recursos/ejemplares/2](http://revista.salud.chiapas.gob.mx/api/v1/recursos/ejemplares/2).
- Salech, F., Palma, D. & Garrido, P. (2016). Epidemiología del uso de medicamentos en el adulto mayor. *Revista Médica Clínica Las Condes*;27 (5).
- Sera, L.C. & McPherson, M.L. (2012). Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy Clinics in Geriatric. *Medicine*, 28 (2), 273-286.
- Pal, S.N., Duncombe, C., Falzon, D. & Olsson, S. (2013). WHO strategy for collecting safety data in public health programs: complementing spontaneous reporting systems. *DrugSaf*, 36. [Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/27418.pdf>].
- Pedersen, H., Fors, S.L. (2011). VigiBase –global reporting trends. Uppsala reports. Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/25749.pdf>.
- Pérez, J., Cires, M., Freijoso, E., Lara, M.C., Cruz, M.A., Furones, J.A., Diogenes, E. *et al.* (2010). Modelo cubano de la red nacional de Farmacoepidemiología. Promoción del uso adecuado de los medicamentos. La Habana: Editorial Academia.
- Organización Mundial de la Salud. (2001). Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Ginebra: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y salud. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf?sequence=1).
- Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud. (2017). [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>.

- Tinitana, O.J., Torres, J.I., Tacuri, R.N., Ajila, V.J, Zari, E.D. & Zhuzhingo, V.C. (2019). Polifarmacia en pacientes adultos mayores pluripatológicos que acuden al primer nivel de atención en salud. *Facsalud*; 2(3): 34-1.
- Tapia, M.A. (2011). Detección, control y seguimiento de reacciones adversas en pacientes de la tercera edad diabéticos polimedificados. Tesis de grado previa a la obtención del título de bioquímico farmacéutico. Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia. Disponible en: <http://dspace.espoeh.edu.ec/bitstream/123456789/1585/1/56T00271.pdf>.
- Tarragó, P. (2019). La Farmacovigilancia en Cuba y la Infra-notificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte sanitario*; 17 (1).
- Vallvé, C. Seguridad y medicamentos-reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.
- Zavala, R., Terán, M., Nava, A., Pineda, M. & Mata, M. (2018). Detección de polifarmacia y prescripción potencialmente inapropiada en el adulto mayor en una unidad de medicina familiar. *Aten Fam*; 25(4):141-145

**ANEXO 1. Modelo 33-36-02 para la notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento por profesionales sanitarios.**

Modelo 33-36-02  
Ministerio de Salud Pública  
Farmacia

**NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO  
POR PROFESIONALES SANITARIOS**

|                     |  |           |           |
|---------------------|--|-----------|-----------|
| Unidad que reporta: |  | Provincia | Municipio |
|---------------------|--|-----------|-----------|

**PACIENTE:**

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo:   Color de la Piel: \_\_\_\_\_

Pes:

|                         |  |                                    |  |  |  |
|-------------------------|--|------------------------------------|--|--|--|
| Nombre del que reporta: |  | Médico <input type="checkbox"/>    | Lic. Farmacia <input type="checkbox"/> | Téc. Farmacia <input type="checkbox"/> | Lic. Enfermer <input type="checkbox"/> |
|                         |  | Enfermera <input type="checkbox"/> | Estomatólogo <input type="checkbox"/>  | Otro <input type="checkbox"/>          |  |

| Medicamentos tomados hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos | Lote | Vía de Administración | Dosis diaria | TRATAMIENTO |     |     |     |     |     | Motivo de Prescripción |
|---|------|-----------------------|--------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|------------------------|
|   |      |                       |              | Inicio      |     |     | Fin |     |     |                        |
|   |      |                       |              | Día         | Mes | Año | Día | Mes | Año |                        |
|   |      |                       |              |             |     |     |     |     |     |                        |
|   |      |                       |              |             |     |     |     |     |     |                        |
|   |      |                       |              |             |     |     |     |     |     |                        |

|             |                                     |
|-------------|-------------------------------------|
| Fabricante: | Patologías que presenta el paciente |
|             |                                     |

| REACCIONES. Enumérense por separado | Fecha de Inicio |     |     | Fecha de Término |     |     | Requirió ingreso o prolongó su estadia hospitalaria |    | Atención de Urgencia |    | Puso en peligro su vida |    |
|-------------------------------------|-----------------|-----|-----|------------------|-----|-----|---|----|----------------------|----|-------------------------|----|
|                                     | Día             | Mes | Año | Día              | Mes | Año | SÍ  | NO | SÍ                   | NO | SÍ                      | NO |
|                                     |                 |     |     |                  |     |     |   |    |                      |    |                         |    |
|                                     |                 |     |     |                  |     |     |   |    |                      |    |                         |    |
|                                     |                 |     |     |                  |     |     |   |    |                      |    |                         |    |
|                                     |                 |     |     |                  |     |     |   |    |                      |    |                         |    |

|   |    |    |
|---|----|----|
| ¿Se ha suspendido la medicación?                            | SÍ | NO |
| ¿Ha mejorado al suspenderla?                                |    |    |
| ¿Se administró nuevamente este medicamento?                 |    |    |
| ¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas? |    |    |

| DESENLACE              |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Recuperado             | <input type="checkbox"/> |
| No recuperado          | <input type="checkbox"/> |
| Recuperado con secuela | <input type="checkbox"/> |
| Mortal                 | <input type="checkbox"/> |

Observaciones adicionales:

**INSTRUCTIVO AL DORSO**

Fecha de Notificación:

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
|     |     |     |
| Día | Mes | Año |