



CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR ANTIHIPERTENSIVOS EN ANCIANOS. CUBA, PERÍODO 2018-2023.

CHARACTERIZATION OF ADVERSE REACTIONS DUE TO ANTIHYPERTENSIVES IN ELDERLY. CUBA, PERIOD 2018-2023.

Hamna Coello Caballero¹ <https://orcid.org/0000-0002-0786-7251>

María Aida Cruz Barrios² <http://orcid.org/0000-0001-9128-7614>

Idrian García García¹ <https://orcid.org/0000-0001-5450-7833>

Greissi Justiniani González³ <https://orcid.org/0009-0006-9998-0468>

Yamilia Menéndez Zapata⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5896-203X>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Departamento de Ciencias Clínicas, La Habana-Cuba.

² Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana-Cuba.

³ Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana-Cuba.

⁴ Hospital Docente Clínico-Quirúrgico “Miguel Enríquez”, Vicedirección Docente, La Habana-Cuba.

Resumen

Introducción. La Farmacovigilancia estudia las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). El 15 % de los reportes de RAM que llegan al Sistema Cubano de Farmacovigilancia son en ancianos y los antihipertensivos se sitúan entre los tres más productores de efectos adversos. Todo ello indica la existencia de problemas de seguridad en los medicamentos que se utilizan en los pacientes cubanos de la tercera edad. **Objetivo.** Caracterizar las reacciones adversas por antihipertensivos en ancianos cubanos en el período comprendido entre los años 2018 y 2023. **Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo transversal de series de casos de Farmacovigilancia. Se utilizaron variables relacionadas con la notificación de las RAM, con el paciente y con las características de las RAM. Las medidas de resumen fueron tasas, frecuencia relativa y frecuencia absoluta. Las tasas se calcularon con base a la población referida en el Anuario Estadístico de Salud de Cuba para cada año analizado. **Resultados.** Se revisaron 292 historias clínicas de pacientes de más de 60 años, y las bases de datos del Hospital Clínico-Quirúrgico Miguel Enríquez con la información de un período de 10 años. Se



pudo constatar que a pesar de existir medicamentos antihipertensivos que producen una serie de reacciones adversas descritas en la literatura, incluyendo autores cubanos, no se reportaron reacciones adversas mediante el modelo de notificación espontánea de RAM, en este hospital.

Conclusiones. Los resultados demuestran que es necesario capacitar al personal médico y de enfermería en la notificación de las RAM.

Palabras claves: Reacciones Adversas a Medicamentos, Farmacovigilancia, antihipertensivos, ancianos.

Abstract

Introduction. Pharmacovigilance studies activities related to the detection, evaluation, understanding and prevention of Adverse Drug Reactions (ADR). Around 15% of the ADR reports that reach the Cuban Pharmacovigilance System are in the elderly and antihipertensivos are among the three most producers of adverse effects. All of this indicates the existence of safety problems in the medications used in elderly Cuban patients. **Aim.** To characterize adverse reactions due to antihipertensive drugs in elderly Cubans in the period between 2018 and 2023. **Methods.** A descriptive, cross-sectional study of Pharmacovigilance case series was carried out. Variables related to the notification of ADR, to the patient and to the characteristics of the ADR, were used. Summary measures were rates, relative frequency, and absolute frequency. The rates were calculated based on the population referred to in the Cuban Health Statistical Yearbook for each year analyzed. **Results.** Overall, 292 medical records of patients over 60 years of age, and the databases of the Miguel Enríquez Clinical-Surgical Hospital with information from a period of 10 years, were reviewed. It was found that despite there being antihipertensive medications that produce a series of adverse reactions described in the literature, including Cuban authors, no adverse reactions were reported through the spontaneous ADR notification model in this hospital. **Conclusions.** The results demonstrate that it is necessary to train medical and nursing staff about ADR notification.

Keywords: Adverse Drug Reactions, Pharmacovigilance, antihipertensivos, elderly.



Introducción

Los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en el ámbito sanitario, pero su amplia utilización los convierte en un problema de salud pública, pues los beneficios de su empleo se acompañan de efectos indeseados o reacciones adversas; éstas últimas están asociadas a una elevada morbilidad y mortalidad, disminución de cumplimiento y éxito de los tratamientos, así como a un elevado costo médico.

El uso inadecuado de medicamentos constituye una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Es por eso que los medicamentos tienen un impacto social y médico en la Salud Pública, que es el campo de estudio de la Farmacoepidemiología, definida como la aplicación del razonamiento, métodos y conocimientos epidemiológicos al estudio de los usos y los efectos, de los medicamentos en las poblaciones humanas. Sus aplicaciones principales son los estudios de utilización de medicamentos y de seguridad poscomercialización.

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como cualquier efecto perjudicial que ocurre al utilizar dosis usuales de un fármaco dado a una persona, con el fin de tratar una enfermedad, hacer diagnóstico o profilaxis, o para la modificación de una función fisiológica.

La Farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las RAM o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.

El propósito fundamental de la FV es el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados a los profesionales y a los pacientes, así como la educación en este campo de la ciencia.

Para detectar las RAM el método de pesquisa más utilizado es la notificación espontánea que hacen los profesionales; tiene como ventaja que vigila a todos los fármacos, todos los pacientes, todas las reacciones adversas y es el más efectivo para detectar efectos indeseables no descritos. Su principal limitación estriba en la infranotificación. **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.** Se estima que se reportan entre el 5 - 10 % de las RAM, lo que disminuye la sensibilidad para detectarlas y dificulta la estimación de la frecuencia de aparición.

La notificación de sospechas de RAM es un aspecto de vital importancia para la generación del conocimiento relacionado con el uso racional y seguridad de los medicamentos, así como para la



toma de decisiones e intervenciones que protejan a la población y contribuyan a mejorar la calidad de la atención médica.

El Centro de Monitoreo de Uppsala (*Uppsala Monitoring Center*), rige el programa internacional de vigilancia de RAM; este centro gestiona una base de datos de alcance mundial, que incluye las notificaciones de sospechas de RAM de 127 países de miembros.

En general, los sistemas de vigilancia de medicamentos no son perfectos. En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, se reportan los efectos adversos ya conocidos, conflictos de intereses de los prescriptores y dispensadores con la industria farmacéutica, y falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar. A esto se suma que los sistemas de salud son poco equitativos, solidarios y un alto porcentaje de la población no tiene acceso al sistema de salud.

Cuba es miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia desde el año 1994 y se encuentra entre los primeros 20 países con mayor tasa de reporte de RAM por millón de habitantes y uno de los de mayor reporte en América Latina; además ostenta el nivel cuatro de calidad que otorga la Organización Panamericana de la Salud, por lo que califica como un sistema de farmacovigilancia de referencia para el área. En el año 2003 se crea una base de datos nacional con la información de las RAM notificadas.

El núcleo fundamental de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia es la notificación de sospechas de RAM mediante el programa de notificación espontánea. El sistema sigue los efectos adversos graves, mortales, de baja frecuencia de aparición, los no descritos en la literatura, reacciones que afectan al hígado y sistema hematológico, entre otros y a las poblaciones especiales o grupos de riesgo.

Los adultos mayores son un grupo de alto riesgo para el desarrollo de RAM. La mayor vulnerabilidad para padecer RAM en los ancianos se debe a que poseen peculiaridades distintivas como cambios fisiológicos relacionados con la edad que afectan la farmacocinética y la farmacodinamia, así como comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento y automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas.

El envejecimiento conlleva a un aumento de la prescripción de medicamentos y de los problemas asociados con su empleo. Las RAM son dos veces más frecuentes en el anciano, motivan el 10 % de



hospitalizaciones, se presentan en el 60 % de los ancianos internados en asilos y elevan el 20 % los costos por atención médica.

Una de las principales causas de RAM en los adultos mayores es la prescripción inapropiada de fármacos y la mala monitorización de los tratamientos prescritos, de ahí que muchas RAM pueden ser evitadas.

Se define como prescripción inadecuada a la prescripción de fármacos que, tanto por exceso como por defecto, pueden tener consecuencias clínicamente negativas para el paciente. La prescripción inapropiada también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármaco con un elevado riesgo de interacciones-medicamento o medicamento-enfermedad y fármacos duplicados de la misma clase.

La prescripción inapropiada incluye, además, la no utilización de fármacos beneficiosos que están clínicamente indicados, pero que a menudo no se prescribe en pacientes mayores por diferentes razones, no siempre bien determinadas; aproximadamente el 50 % de los adultos mayores toman uno o más medicamentos que no son necesarios.

El uso de los medicamentos durante un largo tiempo es común en el tratamiento de las enfermedades crónicas, como las cardiovasculares; dentro de éstas la hipertensión arterial es una de las más frecuentes, sobre todo en los ancianos.

La utilización de los medicamentos cardiovasculares en los ancianos desempeña una importante función en su calidad de vida, por lo que la estrecha vigilancia de las RAM a este grupo farmacológico constituye un eslabón fundamental en la mejora continua de la calidad de la atención al adulto mayor y por ende de su calidad de vida.

Los medicamentos antihipertensivos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial son los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los canales de calcio y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II; otros medicamentos antihipertensivos son menos recomendados en la actualidad, como los betabloqueadores y otros inhibidores de la actividad simpática.

El tratamiento de la hipertensión arterial es muy variado y costoso; está afectado por frecuentes errores de prescripción, que no logran el efecto requerido en el paciente y eleva los costos. Además, los medicamentos antihipertensivos están asociados a diversas reacciones adversas, lo que incentiva



el seguimiento de las RAM por antihipertensivos a través de estudios bioquímicos, para predecir las RAM que estos fármacos provocan y así lograr su prescripción adecuada.

Pierandrea y colaboradores encontraron que los fármacos antihipertensivos implicados con mayor frecuencia en las RAM son furosemida (21 %) y carvedilol (12.5 %). Otros estudios destacan a los IECA como los más productores de RAM.

Un estudio en Cuba muestra que entre los medicamentos que más RAM provocan en los ancianos están los antihipertensivos, con tasa de 327.1×10^5 ; este estudio también reporta que las mujeres y el grupo de 60 a 69 años resultan los más afectados; la RAM predominante es la erupción cutánea y la mayoría de las RAM se caracterizan por ser leves, probables y frecuentes.

El 15% de los reportes de RAM que llegan al Sistema Cubano de FV son en ancianos y los antihipertensivos se sitúan entre los tres más productores de efectos adversos. Todo ello indica la existencia de problemas de seguridad en los medicamentos que se utilizan en los pacientes cubanos de la tercera edad.

Esto último cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que la población cubana de 60 años y más se incrementa y alcanza el 17.9 % en el 2019, con una esperanza de vida de 78.45 años; a su vez, la prevalencia de hipertensión arterial también se incrementa, sobre todo en los ancianos.

Investigaciones cubanas aportan datos de las peculiaridades de las RAM en la población anciana, pero no se dispone de información sobre las características de las RAM producidas por antihipertensivos en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Es necesario definir qué características tienen las RAM por medicamentos antihipertensivos en los ancianos. Ello permitirá prevenir a los prescriptores y pacientes, de las RAM que se suelen presentar con estos fármacos de uso frecuente en esta población, lo que contribuirá a mejorar la calidad de la prescripción, el control de la enfermedad y así la calidad de vida de los ancianos que padecen hipertensión arterial.

Para los decisores del sistema sanitario, los resultados aportarán argumentos sólidos para establecer políticas de eliminación, inclusión, nuevas pautas de dosificación y restricción de ciertos fármacos en mayores de 60 años.

Ello contribuye al uso racional, modifica patrones de prescripción adecuados y favorece la actualización de la información del Formulario Nacional de Medicamentos, que contempla el listado básico de fármacos que debe garantizar el Ministerio de Salud Pública. Es por ello que el objetivo



de este trabajo es caracterizar las reacciones adversas por antihipertensivos en ancianos de Cuba, desde el año 2010 al 2020.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de series de casos de Farmacovigilancia. El estudio abarcó 5 años de vigilancia de efectos indeseables en la población geriátrica de 2018 a 2023, con alcance nacional.

Se revisaron las notificaciones de RAM en pacientes de más de 60 años, registradas en la base de datos del sistema de Farmacovigilancia durante el período de estudio, producidas por fármacos antihipertensivos incluidos en el Formulario Nacional de Medicamentos durante el periodo de estudio.

Variables:

De la notificación: año de la notificación, nivel de atención, profesión del notificador.

Del paciente: sexo, grupo de edad, provincia

De las RAM: Tipo de RAM, tipo de antihipertensivo, sistemas de órganos afectados, intensidad, imputabilidad, frecuencia, evitabilidad, motivos de evitabilidad.

Procedimientos

Se solicitó a la unidad coordinadora de FV la base de datos con los reportes de los años 2018 a 2023 ocurridas en ancianos por fármacos antihipertensivos. Con los reportes seleccionados se conformó una base de datos secundaria en la aplicación Excel de Microsoft Office, para realizar el análisis de la información. No se modificaron las clasificaciones y juicios de valor de las diferentes variables presentes en la base de datos original.

Para la evaluación de la evitabilidad se utilizarán los criterios del cuestionario de Schumock y Thornton modificado por Otero y colaboradores.

Análisis de los datos

Fuente de información: base de datos nacional de Farmacovigilancia, FarmaVigiC.

La información contenida en la base de datos secundaria se contrastó con la información del Formulario Nacional de Medicamentos para evaluar la RAM como evitable o no evitable.



Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable correspondiente al objetivo del trabajo. Las medidas de resumen fueron tasas, frecuencia relativa y frecuencia absoluta. Las tasas se calcularon con base a la población referida en el Anuario Estadístico de Salud de Cuba para cada año analizado.

Consideraciones éticas

El estudio es pertinente desde el punto de vista ético, porque los resultados de la investigación tienen un beneficio social, al detectar efectos indeseados desconocidos que afectan la calidad de vida de los pacientes, así como su actividad social.

Los datos personales de los pacientes que sufren RAM fueron confidenciales y solo se utilizarán con fines científicos.

Resultados y Discusión

Se revisaron 292 historias clínicas de pacientes de más de 60 años, y las bases de datos del Hospital Clínico-Quirúrgico Miguel Enríquez con la información de un período de 10 años. Se pudo constatar que a pesar de existir medicamentos antihipertensivos que producen una serie de reacciones adversas descritas en la literatura, incluyendo autores cubanos, no se reportan reacciones adversas mediante el modelo de notificación espontánea de RAM, en este hospital. Este hallazgo se logró con la participación de 11 estudiantes de 3er y 4to año de medicina de la facultad. La no notificación oportuna y adecuada por los especialistas de RAM producidas por antihipertensivos se comunicó a la Dirección del hospital y a quien correspondiese, con el objetivo de capacitar al personal médico y de enfermería en este aspecto.

Para los decisores del Sistema Nacional de Salud, los resultados pueden aportar argumentos sólidos para establecer políticas de eliminación, inclusión, nuevas pautas de dosificación y restricción de ciertos fármacos en personas mayores de 60 años.

El impacto científico está dado por la confirmación del perfil de seguridad de los medicamentos en la práctica clínica habitual: descripción o cuantificación de riesgos ya conocidos y descritos en la monografía de los productos: vigilancia de la tasa de incidencia y de la gravedad, evaluación de su presencia en ciertas poblaciones particulares como lo constituyen los adultos mayores. Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de los medicamentos antihipertensivos (grupos farmacológicos, dosis, duración del tratamiento y utilización apropiada).



El impacto social está dado porque permitirá prevenir a los prescriptores y pacientes de las RAM que se suelen presentar con estos fármacos de uso frecuente en esta población, lo que contribuirá a mejorar la calidad de la prescripción, el control de la enfermedad y así la calidad de vida de los ancianos que padecen hipertensión arterial y satisfacción de estos con los tratamientos recibidos.

El impacto económico está dado por aumentar la eficiencia del uso de los antihipertensivos en ancianos cubanos, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, disminuyendo los costos de estos tratamientos. Este tipo de estudios desempeña una función fundamental en la determinación del nivel de cobertura económica de los medicamentos investigados.

Conclusiones

Los resultados demuestran que es necesario capacitar al personal médico y de enfermería en la notificación de las RAM, Contribuyendo a perfeccionar los conocimientos de los especialistas en la investigación clínica.

Literatura Consultada

1. Bouvy, JC, De Bruin, ML, Koopmanschap, MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Safety* [Internet]. 2015 [citado 22 enero 2025]; 38(5): 437-453. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-015-0281-0>
2. Mouton JP, Mehta U, Parrish AG, Wilson DP, Stewart A, Njuguna CW, et al. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. *British Journal Clinical Pharmacology*. 2015 [citado 22 enero 2025]; 80 (4): 818-26.
3. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA (ed). *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Academia; 2010. p. 1-14.
4. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y las Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte Sanitario* [Internet]. 2019 [citado 22 enero 2025]; 18(1):07-15. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v18n1/2007-7459-hs-18-01-7.pdf>



5. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Dirección de Medicamentos. Departamento de Farmacoepidemiología. Minsap: La Habana, 2012.
6. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera ÁF, Broche Villarreal L, Jova Bouli A P, Pérez Piñer J. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos 2003-2013. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 22 enero 2025]; 42(4):510-523. Disponible en: https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400510
7. Perera DE, Rivera R L, Aparicio V R. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en adultos mayores. GerInfo [internet] 2017 [citado 22 enero 2025]; 12(1):1-22. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2017/ger171d.pdf>
8. Morin L, Fastbom J, Laroche M, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates. Br J Clin Pharmacol [internet]. 2015 [citado 22 enero 2025]; 80(2):315-324. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.12615>
9. Hanora L A, gallagher. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. Ther Adv Drug Saf [internet]. 2016 [citado 22 enero 2025]; 7(1):11-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716390/>
10. Osorio-Bedoya EJ, Amariles P. Hipertensión arterial en pacientes de edad avanzada: una revisión estructurada. Revista Colombiana de Cardiología [Internet]. 2018 [citado 22 enero 2025]; 25(3):209-221. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012056331830024X>
11. McDowell SE, Thomas SK, Coleman JJ, Aronson JK, Ferner RE. A practical guide to monitoring for adverse drug reactions during antihypertensive drug therapy. Journal of the Royal Society Medicine [Internet]. 2013 [citado 22 enero 2025]; 106:87-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3595411/pdf/JRSM-12-0137.pdf>
12. Pierandrea R, Paletta L, Gallelli G, Raffaele G, Natale V, BrissaN,et.al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment. Journal Pharmacology Pharmacother [Internet]. 2013 [citado 22 enero 2025]; 4(1):47-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853669/>
13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Departamento Nacional de Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2018 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cecmec.med.cu/vigilancia/farmacovigilancia/profesionales>



14. Cuba. MINSAP. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Minsap; 2018.
15. Rodríguez Duque R, Jiménez López G, Fernández Manchón E, González Delgado B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2007 [citado 22 enero 2025]; 41(3): 1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300002
16. Aguilera Aguilera O, Marcel Llovet A, Alfonso Orta I, Ramírez Calzadilla Y. Caracterización de las reacciones adversas a medicamento según su evitabilidad en pacientes ancianos. Multimed [Internet]. 2013 [citado 22 enero 2025]; 17(2): 1-22. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/Documentos%20pdf/Volumen17-2/03.pdf>