

## CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE AFECTAN EL SISTEMA NERVIOSO. CUBA 2006-2015

## CHARACTERIZATION OF THE ADVERSE REACTIONS TO MEDICATIONS THAT AFFECT THE NERVOUS SYSTEM. CUBA 2006-2015

Ana Miriam Galindo García<sup>1</sup>  
Félix Jesús Amador Romero<sup>2</sup>  
Giset Jiménez López<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Cuando se comercializa un fármaco, se conocen previamente sus beneficios, aunque esto no signifique que su administración esté exenta de riesgos. En Cuba existe un sistema de farmacovigilancia con más de diez años de experiencia; sin embargo, aún no se han caracterizado adecuadamente las reacciones adversas medicamentosas que afectan al sistema nervioso de la población. **Objetivos:** Caracterizar la población que sufre reacciones adversas neuropsiquiátricas y clasificar estas según variables clínico-epidemiológicas. **Materiales y método:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal de series de casos basado en la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en Cuba, en el periodo 2006–2015. Se estudiaron variables clínico demográficas y se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a su intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de acción. **Resultados:** Se reportaron 25 120 notificaciones de reacciones adversas neuropsiquiátricas. Predominó el sexo femenino (63,7 %) y el rango de edades de entre 19 y 59 años. La reacción adversa más reportada fue la cefalea, con un 26,8 %. El fármaco que con mayor frecuencia se asoció a estas reacciones fue el subcitrate de bismuto (5,9 %). Predominaron las reacciones adversas clasificadas como moderadas (52,7 %), probables (70,9 %), de baja frecuencia (51 %) y de tipo A (44,1 %), en las que se pudo establecer el mecanismo de producción. **Conclusiones:** Se observó una afectación importante del sistema nervioso provocada por estas reacciones adversas, lo cual debe ser punto de análisis en el diseño de estrategias efectivas para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** reacción adversa a medicamento, antecedentes patológicos personales, sistema nervioso central, antiinflamatorios no esteroideos

### ABSTRACT

**Introduction:** When a drug is commercialized, its benefits are previously known, although this does not mean that its administration is risk-free. In Cuba there is a pharmacovigilance system with more than ten years of experience. Nevertheless affectations of Central Nervous System caused by drugs have not been adequately character-

ized. **Objectives:** To characterize the population that suffers neuropsychiatric adverse reactions and to classify them according to clinical-epidemiological variables. **Material and method:** A descriptive and cross-sectional study of case series based on the spontaneous notification of adverse drug reactions in Cuba was conducted in the period 2006-2015. Clinical and demographic variables were studied and adverse reactions were classified according to their intensity, imputability, frequency and mechanism of action. **Results:** A total of 25 120 reports of neuropsychiatric adverse reactions were reported. The female sex predominated (63.7%) and the age range between 19 to 59 years. The most reported adverse reaction was headache with 26.8%. The drug that was most frequently associated with these reactions was bismuth subcitrate (5.9%). Predominant adverse reactions classified as moderate (52.7%), probable (70.9%), low frequency (51%) and type A (44.1%), in which the mechanism of production could be established. **Conclusions:** A significant Nervous System affectation caused by adverse reactions to drugs was observed. It could be a point of analysis in the design of effective strategies for prophylaxis, diagnosis and treatment.

**Keywords:** adverse drug reaction, personal pathological background, central nervous system, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

### INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez existen más evidencias de que las reacciones adversas que estos producen son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción adversa medicamentosa (RAM) a todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profi-

<sup>1</sup> Licenciada en Farmacia, Máster en Farmacoepidemiología. Departamento de Asistencia Médica, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Licenciado en Psicología, Doctor en Ciencias de la Salud, Máster en Psicología de la Salud y en Salud de los Trabajadores, Especialista en Psicología de la Salud, Investigador y Profesor Titular. Servicio de Fisiología, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Médico especialista de II grado en Farmacoepidemiología, Doctora en Ciencias Médicas. Departamento de Vigilancia y Postcomercialización, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, La Habana, Cuba

#### Correspondencia:

MSc Ana Miriam Galindo García  
Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores Calzada de Bejucal km 7 ½, N° 3035, entre Heredia y 1ª, La Esperanza,  
Apartado 9064, CP 10 900, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba  
E-mail: [miricu@infomed.sld.cu](mailto:miricu@infomed.sld.cu)

laxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar su función biológica<sup>2</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y las características propias o adquiridas del paciente, como la edad, el sexo, la genética, el consumo de varios medicamentos al mismo tiempo, las enfermedades crónicas que determinan el patrón individual de respuesta a los fármacos y que podrían propiciar una mayor probabilidad de padecer un efecto adverso<sup>3</sup>.

En la práctica médica diaria existen fármacos de amplia prescripción que pueden causar reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central (SNC), como reacciones psicodislépticas, convulsiones tónico-clónicas, síndrome de confusión mental, excitación, coma, síndrome parkinsoniano o cuadros psicóticos, muchas de ellas de carácter grave<sup>4</sup>.

La farmacovigilancia nacional exhibe una tasa elevada de reporte de RAM (más de 1 000 notificaciones por millón de habitantes) con frecuencia anual<sup>5</sup>. El sistema nervioso central aparece como el sexto órgano más afectado por las RAM<sup>6</sup>. Por orden de importancia, los sistemas de órganos más reportados son: la piel, el sistema digestivo, el cardiovascular y el sistema respiratorio. Sin embargo, no existen estudios previos detallados que identifiquen y describan las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso, tampoco los medicamentos que las provocan, el tipo de pacientes que las padecen, sus características clínico-epidemiológicas, la intensidad y el mecanismo de acción por el cual estas se producen<sup>6</sup>.

La variabilidad en la frecuencia de las reacciones adversas neuropsiquiátricas encontradas en la práctica médica y en la literatura revisada, justifican la necesidad de realizar un estudio de este tipo en el país. Los resultados que se deriven podrían constituir la base para valorar la magnitud de estos efectos y proponer acciones para la prevención de los mismos. Además, el sistema cubano de farmacovigilancia cuenta con una base de datos nacional que incluye reportes desde el año 2003, por lo que es factible su realización.

Por tanto, con el fin de perfeccionar la farmacovigilancia nacional y las acciones de prevención en salud, se hace necesario caracterizar exhaustivamente estas reacciones adversas y valorar la proporción de los efectos adversos prevenibles en la población cubana a partir de establecer el posible mecanismo de producción. De acuerdo a los elementos anteriores se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son las características de las reacciones adversas a medicamentos que se manifiestan en el sistema nervioso de la población cubana en el periodo comprendido entre 2006 y 2015? Por consiguiente, los objetivos del presente artículo son: 1) describir las características clínico-epidemiológicas de los reportes de reacciones adversas neuropsiquiátricas en Cuba en el período 2006-2015, y 2) clasificar las reacciones adversas a medicamentos que se manifiestan en el sistema nervioso en Cuba en el período 2006-2015.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Tipo de estudio

Se realizó una investigación descriptiva y transversal de serie de casos a partir del reporte espontáneo de las reacciones adversas en Cuba en el periodo comprendido entre 2006 y 2015.

### Universo

Se trabajó con el universo constituido por 25 120 reportes de RAM de tipo neuropsiquiátricas, incluidas en la base de datos nacional de farmacovigilancia (FarmaVigiC), durante el período comprendido entre el 1° de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2015.

### Técnicas y procedimientos

Se utilizó la base de datos nacional (FarmaVigiC). Se filtró para obtener reportes de afectaciones del sistema nervioso, obteniéndose la base de datos secundaria. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva. Para las variables sexo y grupo de edad se calculó la tasa de período. Se describió la población que sufrió RAM neuropsiquiátricas. Se clasificaron las RAM neuropsiquiátricas según intensidad, imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción. Los resultados se presentan en tablas y gráficos. La investigación cumple con los principios de ética establecidos.

## RESULTADOS

Al caracterizar los pacientes que sufrieron en el país las reacciones adversas neuropsiquiátricas, se obtuvo que el sexo femenino fue el más afectado, con un 63,7 %. Se observa, además, que la tasa de RAM neurológicas en mujeres duplica la tasa encontrada en los hombres (tabla 1). Estos resultados coinciden en parte con algunos estudios publicados a nivel internacional<sup>7-10</sup>. El grupo de edad más afectado fue el de los adultos, seguido de los clasificados en edades geriátricas.

La figura 1 muestra la distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según APP. Predominaron los reportes de RAM sin APP. Los resultados de esta investigación no concuerdan con estudios internacionales, que citan que la mayoría de los pacientes con RAM presentan APP y comorbilidades<sup>4,8,11,12</sup>.

La figura 2 muestra la distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según polimedicación, en las que se constató polimedicación (más de un fármaco consumido en el momento de la ocurrencia de la RAM) en muy baja cuantía, solo 3 350 reportes, para un 13,3 % en los pacientes; investigaciones internacionales no concuerdan con nuestro estudio, donde se encuentran una alta relación entre RAM y polimedicación.

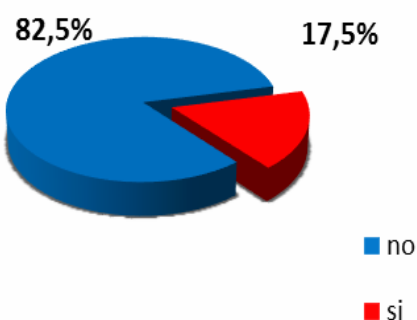
**Tabla 1**  
Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según sexo y grupo de edad. Cuba 2006-2015

Parámetros		Número (n = 25 120)	Porcentaje	Tasa de reporte*
Sexo	Hombre	9 108	36,3	16,2
	Mujer	16 012	63,7	28,5
Grupo de edad	Pediatría	3 663	14,6	9,1
	Adultos	15 821	63,0	24,1
	Geriatría	5 636	22,4	18,7

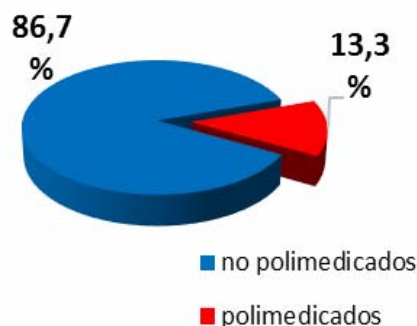
\* Tasa por 10 000 habitantes (tasa de período)

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

**Figura 1**  
Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas según antecedentes patológicos personales. Cuba 2006-2015



**Figura 2**  
Distribución de reportes de RAM neuropsiquiátricas con polimedicación. Cuba 2006-2015



Los principales tipos de RAM asociados a síntomas neuropsiquiátricos se muestra en la tabla 2. Estos ocuparon el 78 % del total de los reportes. Se destacaron las cefaleas (26,8 %) y los mareos (15,3 %), así como los trastornos del sueño y acatisia. Entre los medicamentos

relacionados con estas RAM se destacó el subcitrato de bismuto. Investigadores de Argentina y España concuerdan con la frecuencia del tipo de RAM encontrada en la investigación<sup>8,12</sup>.

**Tabla 2**  
**Principales tipos de RAM neuropsiquiátricas reportadas. Cuba 2006-2015**

Principales tipos de RAM	Número (n= 25 120)	Porcentaje	Medicamentos relacionados (ejemplos)
Cefalea	6 743	26,8	Subcitrato de bismuto, nifedipino, captopril
Mareos	3 844	15,3	Espasmoforte®, subcitrato de bismuto
Trastornos del sueño	1 957	7,8	Heberprot-P®, haloperidol
Acatisia	1 878	7,5	Subcitrato de bismuto, metoclopramida

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Entre los medicamentos más relacionados con las RAM neurológicas, el subcitrato de bismuto ocupó el primer lugar, con un 5,9 %, y el segundo y tercer lugar los ocuparon el captopril y nifedipino, respectivamente

(tabla 3). Estos resultados concuerdan en parte con la literatura internacional, donde se plantea que el captopril y la nifedipina son los medicamentos mayormente causante de RAM neurosiquiátricas<sup>8,12</sup>.

**Tabla 3**  
**Principales medicamentos que provocaron RAM neuropsiquiátricas. Cuba 2006-2015**

Medicamentos	Número (n = 25 120)	Porcentaje
Subcitrato de bismuto	1 482	5,9
Captopril	1 175	4,7
Nifedipina	1 035	4,1
Heberpenta®	1 004	4,0
Metoclopramida	958	3,8

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

Un hallazgo del presente estudio es que el subcitrato de bismuto fue el fármaco con más reportes asociados. Este es una sal compleja de bismuto del ácido cítrico. Asociado a este medicamento, el Formulario Nacional reporta diarrea, encefalopatía reversible, toxicidad en articulaciones, náusea, vómito, oscurecimiento de las heces fecales y la lengua. En concentraciones elevadas puede provocar osteodistrofias, encefalopatías y, cuando se administra durante períodos prolongados, podría presentarse nefritis e ictericia.

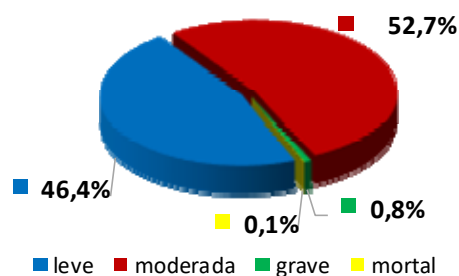
Según intensidad, predominaron aquellas notificaciones clasificadas como moderadas, con más del 50 % (figura 3). Las RAM graves fueron de baja cuantía, con solo 16 RAM con desenlace mortal. La hemorragia cerebral causada por el ibuprofeno (6 casos) y por la estreptoquinasa recombinante (2 casos) ocuparon el primer y segundo lugares, respectivamente. A nivel internacional, los resultados en este punto son variables.

Un estudio en España ofrece resultados con una frecuencia mayor que la encontrada en esta investigación (91 %), así como otro en Colombia, con un 60 %. Argentina reporta una frecuencia menor (36%)<sup>8,12</sup>.

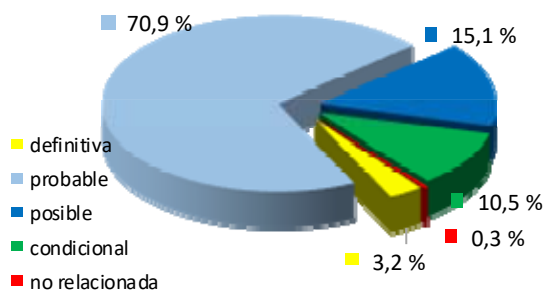
Se observa que más 70% de los reportes fueron clasificados como probables (figura 4). Se debe señalar que las RAM clasificadas como condicionales ocuparon un 10 %. Estos resultados coinciden con los de otros estudios publicados en Europa y países de la región<sup>8,12</sup>.

Predominaron las RAM cuyo mecanismo de acción fue de no clasificable, con un 50,9 % (tabla 4). Sin embargo, entre la tipo A y la tipo B predominaron las primeras con un 44 %. Estos resultados aportan información para la prevención de la aparición de estos efectos adversos en pacientes de riesgo. Los resultados de predominio de RAM tipo A, concuerdan con un estudio realizado en Colombia, que encontró un 61 % de prevalencia<sup>8,12</sup>.

**Figura 3**  
Distribución de RAM neuropsiquiátricas según intensidad. Cuba 2006-2015



**Figura 4**  
Distribución de RAM neuropsiquiátricas según imputabilidad. Cuba 2006-2015



**Tabla 4**  
Distribución de las RAM neuropsiquiátricas según la clasificación de Rawlins y Thompson. Cuba 2006-2015

Mecanismo de acción	RAM neuropsiquiátricas	
	Número	Porcentaje
Tipo A	11 086	44,1
Tipo B	1 239	4,9
No clasificable	12 795	50,9
Total	25 120	100,0

Fuente: notificaciones de RAM neuropsiquiátricas de FarmaVigiC

En síntesis, los resultados principales del estudio fueron los siguientes:

1. Los pacientes que sufren reacciones adversas en el país son, en su mayoría, mujeres, adultos sin antecedentes patológicos personales ni polimedicación. Entre la baja proporción de pacientes con enfermedades concomitantes se destacan enfermedades neurológicas de base.
2. Los tipos de RAM observados en la población cubana son similares a los reportes internacionales; sin embargo, difieren los medicamentos y grupos farmacológicos que las producen.
3. Las reacciones adversas neuropsiquiátricas que mayor prevalencia revelan son aquellas clasificadas como moderadas, probables y de baja frecuencia de aparición, de mecanismo de producción desconocido, lo que conduce a la generación de señales.

4. Se verifica una afectación del sistema neurológico debido a reacciones adversas en la población cubana, lo cual debe ser punto de análisis para estrategias de prevención de aparición de estas RAM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington: OPS; 2011. [Internet] [citado 15 Ago 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>.
2. Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2003. [Internet] [citado 15 Ene 2009] [aprox 19 p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>.
3. Molinero L. Análisis de datos de reacciones adversas. España: Asociación de la Sociedad Española de hipertensión: Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial; 2004. [Internet] [citado 15 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/ram.htm>.
4. Giménez A. Reacciones adversas psiquiátricas. *Biomedicina*. 2011;6(2):6-14. [Internet] [citado 18 Mar 2017]. Disponible en: [http://www.um.edu.uy/docs/reacciones\\_psiquiaticas.pdf](http://www.um.edu.uy/docs/reacciones_psiquiaticas.pdf).
5. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual. La Habana: Ministerio de Salud Pública. 2012. [Internet] [citado 12 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia.htm>.
6. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual. La Habana: Ministerio de salud Pública; 2014, [Internet] [citado 15 Oct 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2015/01/farmacovigilancia-cuba-ano-2014.pdf>.
7. Rangel CR, Rojas S, López M, Caviedes M. Prevalencia y factores asociados a la presencia de reacciones adversas a medicamentos en los pacientes tratados por medicina interna en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. *Rev Med Risaralda*. 2016;22(2):87-90.
8. Dos Santos L, Valsecia, E, Malgor LA. Reacciones adversas psiquiátricas y neurológicas reportadas al Sistema Regional de Farmacovigilancia del NEA. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000. [Internet] [citado 13 Jun 2016] [aprox 4 p.]. Disponible en: [http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/3\\_medicinas/m\\_pdf/m\\_023.pdf](http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/3_medicinas/m_pdf/m_023.pdf).
9. Ponte L M, Ragusa M, Armenteros C, Washs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013;73:35-8.
10. Aagaard L, Holme Hansen E. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013;14. [Internet] [citado 13 Jun 2016] [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685574/>.
11. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna*. 2007;24(12):574-8. [Internet] [citado 18 Mar 2017] Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021271992007001200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992007001200003&lng=es).
12. Machado JE, Moncada JC. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2006;8(2):200-8. [Internet] [citado 15 Dic 2016] Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642006000200008&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642006000200008&lng=en).

---

**Recibido:** 13 de febrero de 2018    **Aprobado:** 5 de marzo de 2018