

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

## Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004

Francisco Debesa García,<sup>1</sup> Giset Jiménez,<sup>2</sup> Jenny Ávila Pérez,<sup>3</sup> Blanca González,<sup>4</sup> Julián Pérez Peña<sup>5</sup> y Rogelio Fernández Argüelles<sup>6</sup>

### RESUMEN

Se describen los principales resultados alcanzados por el sistema cubano de Farmacovigilancia en el 2004. Durante 12 meses, los casos se identificaron mediante el sistema de notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. Se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia 7 063 notificaciones de reacciones adversas medicamentosas (RAM) que contenían 13 500 a razón de 1,9 RAM por notificación, de ellas 3 185 fueron “importantes” para el 35,1 % (según criterios para determinar RAM importantes de la UCNFv, en las Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de Farmacovigilancia). La tasa de notificación anual fue de 628 notificaciones por millón de habitantes. El 64,6 % de las RAM correspondió al sexo femenino y el 35,4 % al masculino. En cuanto al nivel de asistencia, la atención primaria fue la que más notificó con 85 %. La relación de reacciones leves con respecto a las moderadas y graves fue de 48,3/51,4 %, que continúa con un balance muy bueno en relación con el reporte por severidad. Se reportaron 23 reacciones con desenlace fatal, para el 0,3 %. A pesar de la disminución en cuanto al número de notificaciones recibidas en nuestra unidad, con respecto al año anterior, aún se encuentra entre las tasas de notificación más altas de los países miembros del sistema internacional de monitoreo de RAM; por otra parte, dada la calidad de estas permitieron cuantificar y caracterizar las RAM, teniendo además un gran valor para generar alertas y vigilar la seguridad de los medicamentos que circulan en nuestro país.

*Palabras clave:* Reacciones adversas medicamentosas.

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados con los medicamentos una vez comercializados. Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.<sup>1-3</sup>

La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, ubicada en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, ya cumplió sus 5 primeros años de actividad, la creación de esta en el 2000 dio un gran impulso al desarrollo de esta actividad en Cuba y ha permitido que cada vez más los resultados de este trabajo se tomen como bandera en muchos países que ven cómo con pocos recursos y muchos deseos y empeño se pueden lograr también grandes resultados.<sup>4-6</sup>

### MÉTODOS

Se revisaron y evaluaron todas las notificaciones introducidas en la base de datos nacional del sistema cubano de Farmacovigilancia desde el 1ro de enero hasta el 31 de diciembre de 2004, que describen los resultados en cuanto a variables demográficas, frecuencia, severidad y causalidad.

## RESULTADOS

Durante el 2004 se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia 7 063 notificaciones de reacciones adversas medicamentosas (RAM) que contenían 13 500 a razón de 1,9 RAM por notificación, de ellas 3 185 fueron “importantes” para el 35,1 % (según criterios para determinar RAM importantes de la UCNFV, en las Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de Farmacovigilancia).

Cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, a pesar de que como se ha discutido en otras publicaciones el aumento del número de notificaciones de RAM a partir de la creación de la red de Farmacoepidemiología en 1996 ha sido enorme teniendo su pico máximo en el 2000 (tabla 1), se puede apreciar cómo estas han disminuido en cantidad en este año en relación con el año anterior aunque se mantiene la nuestra como una de las tasas de notificación más elevadas del mundo y lo fundamental es que continúa el aumento de la calidad de ellas.<sup>7</sup>

Tabla 1. Comportamiento de las notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, desde 1977 hasta diciembre de 2004

Año	1977	1980	1984	1988	1990	1991	1992	1993	1994	1995
RAM	33	207	596	738	585	321	266	147	282	494
Año	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Año

Fuente: Archivos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

En la tabla 2 se muestra la distribución de las reacciones por subgrupos terapéuticos y fármacos más reportados; los antimicrobianos (32,9 %) , analgésicos no opioides (16,2 %) , antihipertensivos (11,9 %) , vacunas (6,4 %) ; antiasmáticos (3,5 %) y antiparasitarios (3,4 %) los que más produjeron efectos adversos.

Tabla 2. Distribución de las reacciones por subgrupos terapéuticos y fármacos más reportados. Cuba, 2004

Grupo farmacológico	No.	%
Antimicrobianos	2 326	32,9
Analgésicos no opioides	1 145	16,2
Antihipertensivos	839	11,9
Vacunas	454	6,4
Antiasmáticos	247	3,5
Antiparasitarios	246	3,4

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Los sistemas de órganos más afectados son piel y apéndices (30,6 %), gastrointestinal (19,5 %), sistema nervioso central y periférico (15,3 %), cardiovascular (10,1 %) y cuerpo como un todo (9,7 %) (tabla 3).

Tabla 3. Sistema/órgano de las reacciones notificadas. Cuba, 2004

Sistema/órgano	No.	%
Piel y apéndices	2 159	30,6
Gastrointestinal	1 377	19,5
Sistema nervioso central y periférico	1 079	15,3
Cardiovascular	717	10,1
Cuerpo como un todo. Generales	688	9,7

Fuente. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

La distribución según sexo fue del 64,6 % de RAM para el sexo femenino y el 35,4 % para el masculino.

El comportamiento por grupo de edad mantuvo un mayor número de RAM reportadas para los adultos con el 61,9 % de las notificaciones.

En cuanto al nivel de asistencia, la atención primaria continúa siendo la que más notifica este año con el 85 %.

Los médicos especialistas de Medicina General Integral (MGI), son los que más notifican, le siguen en orden de importancia los licenciados en Ciencias Farmacéuticas y los técnicos en Enfermería.

La relación de reacciones leves con respecto a las moderadas y graves para el periodo estudiado fue del 48,3/51,4 % % (tabla 4).

Tabla 4. Reacciones adversas según severidad durante el 2002, 2003 y 2004

RAM Severidad	2002.		2003		2004	
	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
No						
Leves	10 050	(55,2 %)	6574	(52,2 %)	3412	(48,3 %)
Moderadas	7282	(40,0 %)	5706	(45,3 %)	3517	(49,8 %)
Graves	819	(4,5 %)	267	(2,1 %)	111	(1,6 %)
Mortales	55	(0,3 %)	54	(0,4 %)	23	(0,3 %)

Fuente. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Se detectaron por parte de nuestro sistema un total de 23 reacciones adversas con desenlace fatal, para el 0,3 %.

Las reacciones de baja frecuencia de aparición detectadas fueron 1 989 para el 28,2 %.

La relación de causalidad se comportó de igual manera que en años anteriores, con el 79,9 % de reacciones definitivas y probables y solo el 0,3 % de reacciones no relacionadas.

## DISCUSIÓN

Cuando se realiza un análisis de los medicamentos más reportados, se observa como la penicilina cristalina ocupa el primer lugar, teniendo también el primero en notificaciones moderadas y graves sobre todo del tipo de hipersensibilidad, como fueron shock anafiláctico, broncoespasmo, edema de la glotis, pérdida de conciencia, taquicardia y crisis vagal, entre otras. A ella le siguen 2 medicamentos, el captopril y el cotrimoxazol, debido fundamentalmente al alto número de reacciones de tipo leve, con predominio de la tos, seguida por cefalea y rubor. El caso de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (dipirona, ibuprofeno, piroxicam, indometacina), es diferente ya que la proporción de reacciones leves con respecto a las moderadas y graves es proporcional, pues estas fluctúan desde síntomas gastrointestinales menores como epigastralgia y náuseas hasta sangramiento digestivo, necrólisis tóxica epidérmica y trombocitopenia.

Sería bueno señalar que el comportamiento en cuanto al sexo se ha mantenido sin grandes variaciones en los últimos 4 años, lo cual habla a favor de una estabilidad en el reporte.

La atención primaria continúa siendo la que más notifica al sistema cubano de Farmacovigilancia. Se debe seguir de cerca el comportamiento en el nivel secundario de salud, por la importancia que revisten las reacciones que llegan a este nivel de atención.

Aún continúan siendo los médicos especialistas de MGI los que más notifican. El sistema debe seguir trabajando arduamente con el resto de los profesionales sanitarios para incrementar su participación en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

Son resultados alentadores que en el 2004 la relación de reacciones moderadas y graves con respecto a las leves se encuentra casi igual en el número de reportes, con mayoría para las moderadas y graves que son realmente las que busca el sistema por su posible incidencia en la morbilidad y mortalidad, lo que indica que el trabajo que se ha venido realizando ha redundado en una mayor búsqueda de las reacciones más graves. Este resultado se ha mantenido con este comportamiento en los últimos años como se muestra en la tabla 4 .

Como puede apreciarse en la tabla 5, son las penicilinas los medicamentos que más reacciones graves han provocado en este periodo.

Tabla 5. Reacciones graves, 2004

Fármaco	Notificaciones	RAM
Penicilina rapilenta	13	<i>Shock</i> anafiláctico, broncoespasmo, convulsiones, edema de la glotis, apnea, pérdida de conciencia, anafilaxia, taquicardia y crisis vagal
Penicilina cristalina	10	<i>Shock</i> anafiláctico, pérdida de conciencia, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión,

		paro cardiorrespiratorio y disnea
Penicilina benzatínica	8	Hipotensión, edema de la glotis, convulsiones, disnea, paro cardiorrespiratorio y <i>shock</i> anafiláctico
Vacuna AMC	4	Abombamiento de fontanela, cianosis y convulsiones
Aminofilina	4	Broncoespasmo, paro cardiorrespiratorio y pérdida de conciencia
Dipirona	4	Edema de la glotis, edema angioneurótico y lipotimia
Lidocaína	4	Disnea, reacción vagal y paro cardiorrespiratorio
Ciprofloxacina	3	Edema de la glotis y paro cardiorrespiratorio
Vacuna DPT	3	Cianosis, fiebre y lipotimia
Ibuprofeno	3	Bradicardia y edema de la glotis

En cuanto a las reacciones con desenlace fatal, el mayor peso lo tiene las RAM producidas por las penicilinas (cristalina y rapilenta) con 5 de los casos, le siguen el 5 fluoracilo y la vacuna AMC con 3 casos cada uno, y un grupo de 12 fármacos con 1 reacción percapita (tabla 6).

Tabla 6. Reacciones mortales 2004

Fármaco (No. de casos)	Reacción (No. de casos)	Otros fármacos	Imputabilidad
Penicilina cristalina (3)	Paro respiratorio (2)	Dextrosa	Probable
Bradicardia	Cloruro de sodio	Posible	
5 Fluoracilo (3)	Neutropenia (3)	Cisplatino	Probable
Vacuna AMC (3)	Cianosis	Amoxicilina	Condicional
Convulsión	-	Condicional	
Encefalomiocardiopatía	-	No relacionada	
Penicilina rapilenta (2)	Disnea (1)	-	Probable
<i>Shock</i> anafiláctico (1)	-	Probable	
Ampicilina (1)	<i>Shock</i> anafiláctico (1)	-	Definitiva
Cimetidina (1)	Cetoacidosis	Prednisona	Probable
Cisplatino (1)	Insuficiencia renal aguda	Etopóxido	Probable
Dextran 40 (1)	Paro cardiorrespiratorio	Diazepam	Posible
Vacuna DPT (1)	Muerte súbita	Vacuna Hiv	No relacionada
Espasmoforte (1)	Disnea	-	Definitiva
Estreptoquinasa R (1)	Disnea	-	Probable
Fenitoína (1)	Necrólisis tóxica epidérmica	-	Probable
Hierro Dextran (1)	Paro cardiorrespiratorio	Eritropoyetina	Probable
Paracetamol (1)	Necrolisis tóxica epidérmica	-	Probable
Sangre transfusión (1)	Paro cardiorrespiratorio	-	Probable

Viagra (1)	Hipotensión	Digoxina	Posible
------------	-------------	----------	---------

El hecho de que solo el 0,4 % del total de las reacciones recibidas correspondió a reacciones no relacionadas confirma la calidad de los reportes y de los evaluadores en los centros provinciales de Farmacovigilancia.

Las asociaciones fármaco-RAM muy importantes y con baja frecuencia de aparición (1 989; 28,2 %) en el año, han aumentado más del doble con respecto al año anterior, lo que demuestra así el conocimiento de las RAM y sus mecanismos de producción por parte de los notificadores y el entrenamiento en los cursos recibidos, y en cuanto a la información de retroalimentación brindada, en la tabla 7 se muestran algunos ejemplos de este tipo de reacción.<sup>8-10</sup>

Tabla 7. Reacciones de baja frecuencia de aparición, 2004

Fármaco	No. de casos (%) <sup>*</sup>	Reacción adversa
Dipirona	146 (75,3)	Cianosis, disnea, disuria, edemas, edema angioneurótico, <i>rash</i> , urticaria, pérdida de conciencia
Piroxicam	113 (65,3)	Alteraciones de la visión, crisis hipertensiva, depresión, dermatitis, disnea, edemas, eritema multiforme, edema angioneurótico, hipertensión, petequias, <i>rash</i> , urticaria
Captopril	111 (28,0)	Anafilaxia, angioedema, cianosis, crisis vagal, disfunción sexual, edemas, extrapiramidalismo, taquicardia, anafilaxia.
Ibuprofeno	100 (56,5)	Broncoespasmo, cianosis, disnea, disfonía, edema de la glotis, edemas, eritema multiforme, hipertensión, <i>rash</i> , prurito, lesiones purpúricas, alteraciones de la visión.
Paracetamol	69 (82,1)	Cianosis, depresión respiratoria, dermatitis, disnea, eritema fijo, edemas, lipotimia, necrólisis tóxica epidérmica, pérdida de conciencia, <i>rash</i> , urticaria
Metoclopramida	66 (40,5)	Bradicardia, confusión, convulsiones, delirio, disnea, edema, extrapiramidalismo, hipertensión, lipotimia, nistagmo, pérdida del conocimiento, parestesia
Ciprofloxacina	60 (32,8)	Angioedema, artralgia, diplopia, edema de la glotis, hematomas, hipertensión, mialgias, sangramiento digestivo
Indometacina	56 (31,6)	Agresividad, anafilaxia, arritmia, depresión, disnea, edemas, edema angioneurótico, extrapiramidalismo, hipertensión, pérdida del conocimiento, <i>rash</i>
Ácido nalidíxico	50 (43,5)	Abombamiento de fontanela, afonía, alucinaciones, cianosis, petequias, <i>rash</i> , urticaria, alteraciones de la visión

Cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, se puede apreciar, cómo estas han aumentado considerablemente en cantidad a partir de 1996, fecha en que comienza a funcionar la Red Nacional de Farmacoepidemiología y como ha disminuido

este año. No obstante ha sido prioridad, a partir de julio de 1999, con el inicio del trabajo de la Unidad Coordinadora, la tarea de comenzar a trabajar arduamente en lograr cada vez más una mayor calidad en el ya elevado número de notificaciones que estamos recibiendo anualmente.<sup>9</sup> En este año se han tenido que elaborar un grupo de iniciativas debido a la salida, de la red de Farmacoepidemiología, de un número elevado de especialistas médicos a brindar su ayuda solidaria en la mejora de la salud de pueblos hermanos y por tanto hemos cubierto estos espacios con otros profesionales y técnicos de salud que vienen haciendo un gran esfuerzo por mantener y mejorar nuestros indicadores de proceso, de manera que continúe la tendencia al aumento de la calidad de las notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora, y así mantener el número de notificaciones que hoy sitúa a Cuba entre los primeros países que más notificaciones recibe en su sistema nacional.

## **SUMMARY**

### **Main results of the Cuban system of pharmacological surveillance system in 2004**

The main results achieved by the Cuban Pharmacological Surveillance System in the year 2004 were described. During these 12 months, the cases were identified by the voluntary notification system of suspected adverse reactions to drugs. The National Coordinating Unit of Pharmacological Surveillance (NCUPs) received 7 063 notifications that included 13 500 adverse drug reactions (ADR) at a rate of 1,9 ADR per notification. Of this amount, 3 185 were “important” for 35.1% (according to criteria of NCUPv and the Working Standards and Procedures of the Cuban Pharmacological Surveillance System to determine important ADR. The yearly notification rate was 628 per one million inhabitants. 64.6% of ADRs corresponded to the female sex and 35.4% to the male sex. Regarding the medical assistance level, the primary care notified 85% of ADRs, the highest figure. The ratio of slight to moderate and severe reactions was 48,3/51,4%, with very good balance for slight reactions in relation to severity. Twenty three reactions with fatal outcomes were reported, for 0.3% of the total. In spite of the reduction in the number of received notifications compared to the previous year, the notification rate is one of the highest among the member countries of the international ADR monitoring system. On the other hand, the quality of these notifications made it possible to quantify and characterize the adverse drug reactions, in addition that they were very useful for generating alerts and monitoring the safety of drugs circulating in our country.

*Key words:* Adverse drug reactions.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid, 2000.
2. Viewpoint. Parte 1 Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala : The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
3. Capella D, Laporte JR. La notificación de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 147-70.
4. News from around the world. Uppsala Reports. 2004 July;26:12.

5. Debesa F, Llovet S. La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. Resumed. 2000;13(5):216-24.
6. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Estrategia de la Farmacoepidemiología y de la Farmacia Principal Municipal (FPM); febrero, 1999.
7. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Ávila J. La estrategia de la Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Fármacos [serie en internet]. 2001 [citado 23 mayo 2005]; 4(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/042001/coverpage.htm>
8. Debesa F, Jiménez G, Ávila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I, Bastanzuri T. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Rev Cubana de Farm. 2002;36 (suplemento especial No. 2):214.
9. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Pérez J, Ávila J. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2001. Rev Cubana Med Gen Integr [serie en internet]. 2003 [citado 25 de junio 2005] 19 (4). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol19\\_4\\_03/mgi13403.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol19_4_03/mgi13403.htm)
10. De Abajo JF. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión en los objetivos de la Farmacoepidemiología. Rev Esp Salud Publ. 2001;75(4):281-4.

Recibido: 22 de junio de 2005. Aprobado: 22 de julio de 2005.

Lic. *Francisco Debesa García*. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Calle 44 No. 502 esq. 5ta Avenida. Miramar, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [frank@mcdf.sld.cu](mailto:frank@mcdf.sld.cu)

<sup>1</sup>Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

<sup>2</sup>Especialista de II Grado en Farmacología.

<sup>3</sup>Técnico en Farmacia.

<sup>4</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

<sup>5</sup>Máster en Administración de Salud.

<sup>6</sup>Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Universidad Autónoma de Nayarit.