
Multimed 2023; (27): e2602

Material de apoyo a la docencia

Utilidad estadística de los estudios de farmacovigilancia para evaluar reacciones adversas a medicamentos

Statistical utility of pharmacovigilance studies to evaluate adverse drug reactions

Utilidade estatística dos estudos de farmacovigilância na avaliação de reações adversas medicamentosas

Dasha María García Arias^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-9181-9630>

Luis Armando Martínez Barreiro¹  <https://orcid.org/0000-0003-4620-8475>

Andrés Saavedra Castellanos¹  <https://orcid.org/0000-0003-1846-5917>

Manuel Antonio Céspedes Arrebola¹  <https://orcid.org/0000-0003-4110-452X>

Lilia Esther León Vila¹  <https://orcid.org/0000-0002-8293-4039>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas “Celia Sánchez Manduley.” Manzanillo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: dasha@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos es cada vez más importante. En Cuba existe la necesidad de profundizar y extender con alcance nacional los estudios de Farmacovigilancia, por tal motivo se expone como objetivo fundamentar sustentados en la estadística el uso de estudios de farmacovigilancia para la detección, registro, notificación y evaluación de las sospechas de las reacciones adversas de los medicamentos valorando su seguridad.



Desarrollo: se brinda un resumen de tipos de estudios de farmacovigilancia con ejemplos de objetivos de investigaciones realizadas y publicadas en revistas científicas posibles a considerar y aplicar a las condiciones reales que tenga cada investigador, se presentan variables que ya han sido establecidas en otros estudios que se deben tener en cuenta para estudiar seguridad de los medicamentos y técnicas estadísticas teniendo en cuenta los tipos de variables a relacionar.

Conclusiones: se concluye que resulta un logro científico conocer formas de profundizar y extender los estudios de Farmacovigilancia para tomar conocimiento de la seguridad de los fármacos y promover un uso racional, científico y adecuado de los mismos, en beneficio de la comunidad.

Palabras claves: Farmacovigilancia; Reacciones adversas a medicamentos; Seguridad de los medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: timely detection and evaluation of adverse drug reactions is increasingly important. In Cuba there is a need to deepen and extend pharmacovigilance studies nationwide. That is why it is stated, based on statistics, the use of studies for the detection, registration, notification and evaluation of suspected adverse drug events, assessing their safety.

Development: a summary of types of pharmacovigilance studies is provided with examples of objectives of research works already done and published in scientific magazines likely to consider and use in actual conditions each researcher has, and there are also presented variables that have already been established in other studies, which must be taken into account to study drug safety and statistical techniques considering the types of variables to be related.

Conclusion: it is concluded that knowing ways to deepen and spread the Pharmacovigilance studies in order to be aware of drug safety and foster their rational, scientific and adequate use in the interests of the community is indeed a scientific accomplishment.

Key words: Pharmacovigilance; Adverse drug reactions; Drug safety.

RESUMO



Introdução: a detecção e avaliação oportunas de reações adversas a medicamentos está se tornando cada vez mais importante. Em Cuba há uma necessidade de aprofundar e ampliar os estudos de farmacovigilância com âmbito nacional, por esta razão é declarado como um objetivo fundamental com base em estatísticas o uso de estudos de farmacovigilância para a detecção, registro, notificação e avaliação de suspeitas de reações adversas de medicamentos que avaliam sua segurança.

Desenvolvimento: um resumo dos tipos de estudos de farmacovigilância é fornecido com exemplos de objetivos de pesquisa realizados e publicados em possíveis revistas científicas a serem consideradas e aplicadas às condições reais que cada pesquisador possui, variáveis que já foram estabelecidas em outros estudos que devem ser levadas em conta para estudar a segurança de medicamentos e técnicas estatísticas levando em conta os tipos de variáveis a serem relacionadas.

Conclusões: conclui-se que é uma conquista científica conhecer formas de aprofundar e ampliar os estudos de farmacovigilância para tomar conhecimento da segurança dos medicamentos e promover um uso racional, científico e adequado dos mesmos, em benefício da comunidade.

Palavras-Chave: Farmacovigilância; Reações adversas a medicamentos; Segurança de medicamentos.

Recibido: 13/12/2021

Aprobado: 10/2/2023

Introducción

El comienzo de la farmacovigilancia se ha situado en 1848, con la historia de un joven de 15 años de edad, Hannah Greener quien, tras acudir a consulta para extirpación de la uña de un pie, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo. Desafortunadamente murió durante la anestesia. Este caso fue muy controvertido y preocupante entre los anesestesiólogos.



Años más tarde, se conocieron 109 casos de muerte súbita asociadas al uso de cloroformo. Frente a este hecho, The Lancet invita a los médicos a reportar las muertes relacionadas con este anestésico, convirtiéndose en el primer intento de notificación voluntaria ante sospecha de una reacción adversa, es decir cualquier respuesta nociva no intencionada que se observa tras la administración de un fármaco.⁽¹⁾

La farmacovigilancia fue definida en 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾ como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos, preocupaciones que se han ampliado para incluir hierbas, medicinas tradicionales y complementarias, productos de sangres, biológicos, dispositivos médicos y vacunas.

Los fármacos, de manera general, no están libres de generar respuestas nocivas y no intencionadas, las cuales son denominadas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Según estudios realizados a finales de los años 90 y los primeros años del siglo XXI, las RAM son la causa más común de ingreso hospitalario y la cuarta o sexta causa de muerte.⁽³⁾

Además de la salud humana, las RAM también tienen un impacto significativo en los costos de atención médica. El Global Burden of Disease Study⁽⁴⁾ informó sobre los valores de "efectos adversos del tratamiento médico", prevalencia (2 673 100 en 2017) e incidencia (34 975 000 en 2017) sin describir los principales fármacos involucrados, además advierte que las RAM son la cuarta causa principal de muerte en los Estados Unidos, por delante de la enfermedad pulmonar (antes de la pandemia de COVID-19), la diabetes, el SIDA, la neumonía, los accidentes y las muertes en automóviles.

La detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos es cada vez más importante. Un estudio reciente sobre los medicamentos relacionados con la muerte registrados en una gran base de datos de farmacovigilancia de la OMS durante 10 años⁽⁵⁾ expone que las variaciones observadas según los países, la edad y el sexo reflejan diferencias en los patrones de prescripción, notificación de RAM y respuestas individuales a los medicamentos, pero

se necesitan estudios adicionales que utilicen otros métodos para confirmar los resultados actuales.

En Cuba, con el objetivo de vigilar la seguridad de los medicamentos, una vez comercializados, se creó la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Esta unidad recibe, por el sistema de notificación espontánea, un promedio anual de 8 000 reportes de sospechas de RAM, cuya fuente principal de información son los reportes espontáneos provenientes de médicos y de otros profesionales de la salud (farmacéuticos y enfermeros).⁽⁶⁾

Tarragó Portelles⁽⁶⁾ en su estudio La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos concluye exponiendo la necesidad de profundizar y extender con alcance nacional los estudios de Farmacovigilancia para tomar conocimiento de la seguridad de los fármacos y promover un uso racional, científico y adecuado de los mismos, en beneficio de la comunidad, por lo que hacer algunas recomendaciones para su realización se vuelve una necesidad actual.

El objetivo de este trabajo es fundamentar sustentados en la estadística el uso de estudios de farmacovigilancia para la detección, registro, notificación y evaluación de las sospechas de las reacciones adversas de los medicamentos y valorar su seguridad.

Métodos

Concepción teórico metodológica encaminada a la fundamentación estadística de los estudios de farmacovigilancia según variables a utilizar y pruebas estadísticas enfocadas en la detección, registro, notificación y evaluación de las sospechas de las reacciones adversas de los medicamentos para valorar su seguridad.

Desarrollo

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública cuyo objetivo es analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos tiene que ver con la obtención y manejo de los datos e incluye la identificación de riesgos, su cuantificación y la evaluación de su aceptabilidad social.

La gestión de riesgos tiene que ver con las acciones que se llevan a cabo para acomodar el uso del medicamento a las condiciones en las que la evidencia científica indica que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, lo que incluiría la retirada del medicamento si esto no fuera posible, e incluye, además, las medidas de prevención destinadas a la reducción de la carga de enfermedad que suponen las reacciones adversas a medicamentos y la comunicación de dichos riesgos. ⁽⁷⁾

La Farmacovigilancia tiene un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia de los pacientes tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional, por lo que sus principales objetivos son: ⁽⁶⁾

- ✓ Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos.
- ✓ Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- ✓ Fomentar la comprensión y la enseñanza de la Farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

En la actualidad en el desarrollo de fármacos tienen como prioridad los estudios que garanticen la seguridad de su uso, seguida de su eficacia. Para este fin, desde hace años existe un “modelo” para que un fármaco sea aprobado para ser usado en humanos que consiste en la realización de múltiples estudios de investigación encaminados a evaluar las ventajas y desventajas del fármaco en evaluación. Tradicionalmente este modelo se ha dividido en etapas o fases, las cuales consisten

en una fase preclínica (previa a que el medicamento sea probado en humanos) y otras cuatro fases clínicas: I, II, III y IV. Durante estas cuatro fases se responden tanto las preguntas de eficacia (es decir, si el fármaco sirve para una alguna indicación terapéutica o preventiva en particular), como de seguridad (tipo, frecuencia y gravedad de los eventos adversos).⁽⁸⁾

Sin embargo, la realidad es muy distinta como afirman autores⁽⁹⁻¹¹⁾ porque cuando el fármaco comienza a ser utilizado por un número muy elevado de pacientes pueden encontrarse nuevos eventos que no habían sido detectadas en los ensayos clínicos y que se refieren tanto a la efectividad como a la seguridad del fármaco. Por este motivo es conveniente continuar estudiando el medicamento a través de una serie de técnicas tanto observacionales como experimentales que se conocen bajo el nombre de estudios de farmacovigilancia.

Los estudios de farmacovigilancia, también llamados de postcomercialización o de fase IV, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar RAM y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. La detección de RAM en el período precomercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida y generalmente homogénea, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres humanos), por lo que las RAM poco frecuentes o de lento desarrollo son más probables de detectar en las etapas de postcomercialización.⁽¹²⁾

En los estudios de farmacovigilancia se pueden emplear diversos diseños de estudios epidemiológicos para comprobar seguridad y efectividad del medicamento, pueden adoptar el diseño de ensayo clínico aleatorizado, pero presentan dos inconvenientes: si la muestra que se requiere es muy grande puede ser poco eficiente, y la validez externa de este tipo de ensayo, es decir, la posibilidad de extrapolar los resultados del ensayo a la práctica clínica habitual, puede ser baja.

Por estas razones, y salvo que existan factores de confusión de difícil ajuste, en especial, la confusión por indicación, los estudios observacionales se suelen preferir para evaluar la seguridad y la efectividad de los medicamentos, se recomiendan entre otros diseños los de casos y

controles, de cohortes, de estadísticas de mortalidad, morbilidad y natalidad, descriptivos transversales y para aquellos que dispongan un poco más de tiempo descriptivos longitudinales para verificar la seguridad de los medicamentos.

En la Tabla 1 se brinda un resumen de tipos de estudios de Farmacovigilancia con ejemplos de objetivos de investigaciones realizadas publicadas en revistas científicas que pueden revisar y adaptarlos a las condiciones reales que tenga cada investigador.

Tabla 1. Ejemplos de estudios de Farmacovigilancia.

TIPO DE ESTUDIO	EJEMPLOS DE OBJETIVOS DE INVESTIGACIONES REALIZADAS
Paradigma cualitativo descriptivo	Efectuar una revisión de los conocimientos sobre la Farmacovigilancia, el suministro de información sobre sospechas de RAM, que es tanto un deber moral para el médico y otros profesionales de salud como un aspecto de la atención al paciente y la infranotificación de estos reportes. ⁽⁶⁾
Descriptivo transversal	Caracterizar las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. ⁽¹³⁾
Descriptivo prospectivo	Caracterizar los pacientes que presentaron reacciones adversas asociadas al tratamiento quimioproláctico con doxiciclina y determinar la relación de causalidad existente entre la administración del medicamento y la aparición de dichas reacciones. ⁽¹⁴⁾
Analítico cohorte prospectivo	Determinar en profesionales sanitarios de hospitales elegibles para ser vacunados la efectividad específica de diferentes productos vacunales anti-COVID-19 contra cualquier tipo de infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante pruebas de laboratorio. ⁽¹⁵⁾
Analítico cohorte retrospectivo	Estimar la asociación entre el consumo de AINE y episodios de síndrome coronario agudo en un Área de Salud de Castilla La Mancha durante el periodo 2008-2012. ⁽¹⁶⁾
Analítico de casos y controles	Calcular estimaciones de riesgo relativo y absoluto para la asociación de la exposición a las fluoroquinolonas con la neuropatía periférica y examinar cómo el riesgo puede verse afectado por el momento de la exposición a las fluoroquinolonas y por otros factores de riesgo. ⁽¹⁷⁾
Ensayos clínicos a doble ciega controlados con placebo combinados	Evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacunación anti SARS-CoV-2 con 2 dosis de FINLAY- FR-2 y un esquema heterólogo con 2 dosis de FINLAY- FR-2 y dosis de refuerzo con FINLAY- FR-1A para la población de 19 – 80 años de edad. ⁽¹⁸⁾

En el diseño de las investigaciones hay que tener en cuenta aspectos necesarios para garantizar la calidad de las mismas y su aplicación, teniendo en cuenta el objetivo y el tipo de estudio, entre ellos están:

- ✓ Población a estudiar.
- ✓ Procedimientos para la recolección de la información y variables a tener en cuenta.
- ✓ Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información.

La población de estudio se delimitará en dependencia del objetivo y el tipo de estudio, teniendo en cuenta que puede ser estudiada en su totalidad o una parte de ella utilizando adecuadamente el muestreo.

La forma de obtener la información depende del tipo de estudio, la población a estudiar y la información a recoger a través de las variables escogidas.

Se conoce como variable estadística a una propiedad que puede fluctuar y cuya variación es susceptible de adoptar diferentes valores, los cuales pueden medirse u observarse. Existen variables que ya han sido establecidas en otros estudios que se deben tener en cuenta para estudiar seguridad de los medicamentos (Tabla 2). Algunas de estas variables comentadas son constructos que se generan por un algoritmo propuesto por autores.

Tabla 2. Ejemplos de variables utilizadas en Farmacovigilancia.

VARIABLES	CATEGORÍAS
Mecanismos generales de producción de las Reacciones adversas⁽¹⁹⁾	Reacciones adversas relacionadas con la dosis y reacciones adversas no relacionadas con la dosis.
Causalidad e Imputabilidad⁽²⁰⁾	Definida, probable, posible y dudosa.
Forma de notificación de la sospecha de RAM⁽⁶⁾	Notificación espontánea, vigilancia intensiva o activa y reporte directo de la población.
Tipo de RAM⁽²¹⁾	Tipo A, B, C, D, E y F
Significación clínica de las RAM⁽⁶⁾	Alta, moderada y baja.
RAM en función de la frecuencia⁽²²⁾	Muy frecuente, frecuente, rara y muy rara.

Gravedad ⁽²²⁾	Leve, moderada y grave.
Desenlace ⁽²³⁾	Recuperado/resuelto, en recuperación/en proceso de resolución, no recuperado/no resuelto, recuperado/resuelto con secuelas, mortal, desconocido y no se especifica.
Posibilidad de evitar las RAM ⁽²¹⁾	Prevenibles e Inevitables.
Manifestaciones tóxicas ⁽¹⁹⁾	Alteraciones de piel y mucosas, trastornos digestivos, discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, trastornos del aparato respiratorio, trastornos cardiovasculares, balance hidroelectrolítico y metabolismo, sistema endocrino, entre otras.

A continuación se detallan las categorías de algunas de las variables mencionadas en la tabla 2.

Mecanismos generales de producción de las reacciones adversas:⁽¹⁹⁾

- Reacciones adversas relacionadas con la dosis: por lo general son predecibles y evitables, que pueden deberse a modificaciones farmacocinéticas o a enfermedad hepática, renal o cardíaca, que influyen en la absorción, distribución, metabolismo, y eliminación de los fármacos y/o sensibilidad de los receptores, alteraciones hidroelectrolíticas, modificaciones de respuestas reflejas compensadora.
- Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: pueden deberse a los mecanismos inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad) o a los mecanismos idiosincrásicos farmacogenéticos.

Causalidad e Imputabilidad:⁽²⁰⁾

- Definida: el evento clínico incluyó una prueba de laboratorio anormal, ocurrió en un tiempo razonable desde la administración del medicamento y que no pudo ser explicado por una patología concomitante u otros medicamentos.
- Probable: el evento clínico incluyó una prueba de laboratorio anormal, siguió una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, no pudo ser atribuido a una patología concomitante u otro medicamento, continuó una respuesta clínica razonable a la suspensión del medicamento.

-
- Posible: el evento clínico incluyó una prueba de laboratorio anormal, siguió una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento, el cual fue explicado por enfermedades concomitantes u otros medicamentos.
 - Dudosa: evento clínico incluyó una prueba de laboratorio anormal, siguió una secuencia de tiempo razonable desde la administración del medicamento que hizo la relación causal improbable y para el cual otros fármacos o patologías propiciaban explicaciones aceptables.

Tipo de RAM: ⁽²¹⁾

- Tipo A: resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. En general su letalidad es baja.
- Tipo B: son efectos totalmente aberrantes, no predecibles sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo presenta una farmacocinética normal del medicamento administrado.
- Tipo C: en ésta categoría se encuentran los efectos asociados a tratamientos prolongados.
- Tipo D: estas RAM son las que se producen por efecto retardado.
- Tipo E: ocurren tras la retirada del fármaco.
- Tipo F: incluidas recientemente. No son debidas al fármaco sino a impurezas, excipientes o contaminantes. También se incluyen en este grupo las causas por medicamentos caducados.

Significación clínica de las RAM: ⁽⁶⁾

- Alta: constituye una amenaza para la vida del paciente; requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la RAM.

-
- Moderada: requiere de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.
 - Baja: no necesita tratamiento, ni prolongación de la hospitalización.

RAM en función de la frecuencia: ⁽²²⁾

- Muy frecuente: se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$.
- Frecuente: se producen con una frecuencia mayor o igual que $1/100$ pero menor que $1/10$.
Infrecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/1\ 000$ pero menor de $1/100$.
- Rara: se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/10\ 000$ pero menor que $1/1.000$.
- Muy rara: se producen con una frecuencia menor de $1/10\ 000$.

Gravedad, valorada con la escala modificada de Hartwig y Siegel: ⁽²²⁾

- Leve: enfermedad primaria no complicada que no requiere tratamiento ni interrupción del tratamiento.
- Moderada: aparecen signos y síntomas pero la función de los órganos y sistemas no se ve afectada, y puede requerirse tratamiento farmacológico.
- Grave: surgen manifestaciones que amenazan la vida, requieren hospitalización o la prolongan, originan invalidez, incapacidad persistente o malformaciones, reducen la esperanza de vida o causan la muerte.

Posibilidad de evitar las RAM, valoración según los criterios de Schumock y Thornton modificados:

⁽²¹⁾

- Prevenibles: implica la posibilidad de interferir sobre la reacción adversa e interceptar el error antes de que ocurra. Criterios de prevención son: interacciones medicamentosas, uso de dosis inadecuadas de los medicamentos involucrados, errores en la prescripción, antecedentes de efecto adverso o reacción alérgica al medicamento, entre otros.

- Inevitables: se producen sin haber estado presente una de las causas de evitabilidad.

Una vez recogida la información se resume utilizando técnicas estadísticas que sus resultados ofrezcan valores que permitan una interpretación adecuada de acuerdo a los objetivos propuestos y el tipo de estudio. Las técnicas estadísticas dependen también de los tipos de variables a relacionar, ejemplo de ello se ofrecen en la Tabla 3.

Tabla 3. Ejemplos de técnicas estadísticas para el procesamiento de la información.

Posibles técnicas o gráficos a utilizar		Variable dependiente/ independiente	Breverecuento
Tablas de contingencia	Pruebas de independencia u homogeneidad: puede utilizarse en estudios descriptivos, analíticos y experimentales	Cualitativa/ Cualitativa	Establecer correspondencia entre dos variables cualitativas (independencia); o si varios grupos se distribuyen desigualmente a lo largo de las categorías de clasificación de una misma variable(homogeneidad)
	Odds ratio y riesgo relativo: se utiliza en estudios analíticos de casos y controles y los de cohortes		Determinar hasta qué punto puede influir en el desarrollo del evento la presencia de un factor de riesgo.
	Sensibilidad y especificidad: puede utilizarse en estudios descriptivos, analíticos y experimentales		Sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo y especificidad la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano
Análisis de regresión y diagrama de dispersión: puede utilizarse en estudios descriptivos, analíticos y experimentales		Cuantitativa /Cuantitativa	Correlación se utiliza para obtener una medida del grado de asociación entre dos variables cuantitativas, regresión se obtiene una ecuación que se pueda usar para predecir el valor de una variable y diagrama de dispersiones la representación gráfica de una correlación entre dos variables.
Diagramas de cajas y bigotes: puede utilizarse en estudios descriptivos, analíticos y experimentales		Cuantitativa/ Cualitativa	Consisten en un rectángulo (caja) y bigotes que representan la distribución 5 valores: mínimo, máximo y la caja representa los 3 cuartiles (25, 50 y 75 % de los valores de la serie)

<p>Análisis multivariado: está presente en los estudios de causalidad, se pretende ir un poco más allá de la descripción. Procedimientos no paramétricos de predicción de una variable dependiente o respuesta (el desenlace) sobre la base de un conjunto de predictores o variables independientes (supuestos factores causales).</p>	<p>Dicotómica (0/1; SI/NO; VIVO /MUERTO;CUR ADO/ NO-CURADO)/ Cualitativa o cuantitativa</p>	<p>Entre sus técnicas se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none">• -regresión logística (RL) binaria multivariante: cuando se investiga si una o varias variables explican una variable dependiente que toma un carácter cualitativo.• -árboles de decisión (clasificación y regresión): es una forma gráfica y analítica de representar todos los eventos (sucesos) que pueden surgir a partir de una decisión asumida en cierto momento.
---	---	---

Conclusiones

Los estudios de Farmacovigilancia permiten profundizarlos conocimientos de la seguridad de los fármacos y promover un uso racional, científico y adecuado de los mismos, en beneficio de la comunidad, hecho en que las autoridades, laboratorios, profesionales sanitarios y los pacientes deberían implicarse.

Referencias bibliográficas

1. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet. 1998; 351(9110):1200-1.
2. Organización Mundial de la Salud. The importance of pharmacovigilance. [Internet]. Ginebra: OMS; 2002. [citado 28/09/2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. Siddiqui MK, Luzum J, Coenen M, Mahmoudpour SH. Editorial: Pharmacogenomics of Adverse Drug Reactions. Front Genet. 2022; 13: 859909.
4. Spencer J, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah, F, Abdela, J, Alvis Guzman, N. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789-1858.

-
5. Montastruc JL, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(11):4334-40.
 6. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horiz. sanitario.* 2019; 18(1):7-15.
 7. De Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Rodríguez Pascual A, Martín-Serrano García G, Maciá Martínez MA. La farmacovigilancia en España. En: Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A. *Tratado de Medicina Farmacéutica.* Madrid: Medica Panamericana D.L.; 2010. p. 605-20.
 8. Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MA. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Rev. Alerg. Méx.* 2019; 66(2): 246-53.
 9. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2020. [citado 24/12/2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
 10. Spelsberg A, Prugger C, Doshi P, Ostrowski K, Witte T, Hüsgen D, et al. Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies. *BMJ.* 2017; 356:j337.
 11. Buschiazzo H, Dorati C, Iusef Venturini N, Cañas M, Urtasun MA, Marin GH, et al. Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad: ¿Deben seguir presentes en el mercado farmacéutico argentino?. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2022; 79(3): 241-27.
 12. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009. *Rev. méd. Chile.* 2015; 143(7): 880-6.
 13. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Rev Cubana Salud Pública.* 2018; 44(1): 71-85.

-
14. Cala Calviño L, Dunán Cruz L, Manet Lahera LR, Casas Gross S. Reacciones adversas causadas por quimioprofilaxis con doxiciclina. MEDISAN. 2018; 22(2): 158-65.
 15. Organización Mundial de la Salud. Estudio de cohortes para determinar la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en profesionales sanitarios en la Región de Europa de la OMS. [Internet]. Ginebra: OMS; 2021. [citado 24/09/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340837/WHO-EURO-2021-2141-41896-57484-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 16. Sánchez Serrano JL, Tenias Burillo JM, Arias Arias Á, Muñoz Carreras MI, Valenzuela Gámez JC. Riesgo cardiovascular asociado al consumo de antiinflamatorios no esteroideos: estudio de cohortes retrospectivo en un área de salud, 2008-2012. Rev. Esp. Salud Pública. 2015; 89(6): 607-13.
 17. Morales D, Pacurariu A, Slattery J, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Association Between Peripheral Neuropathy and Exposure to Oral Fluoroquinolone or Amoxicillin-Clavulanate Therapy. JAMA Neurol. 2019; 76(7): 827-33.
 18. Cuba. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. [Internet]. La Habana: CNCEC; 2021. [citado 03/03/2021]. Disponible en: <file:///C:/Users/Curso/Downloads/Registro%20P%C3%ABlico%20Cubano%20de%20Ensayos%20Cl%C3%ADnicos%20-%20Registro%20P%C3%ABlico%20Cubano%20de%20Ensayos%20Cl%C3%ADnicos%20-%202023-03-03-2.pdf>
 19. Velasco Martín A, Velasco Sendra M. Reacciones adversas medicamentosas (RAM). An Real Acad Med Cir Vall. 2018; 55: 243-67.
 20. Murali M, Suppes SL, Feldman K, Goldman JL. Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free standing children's hospital. PLoS ONE. 2021; 16(1): e0245368.
 21. Arellano AL. Reacciones adversas a medicamentos con desenlace mortal en pacientes hospitalizados: análisis descriptivo y comparación de dos métodos para la detección de casos. [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2022. [citado 16/08/2022]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2022/hdl_10803_675520/alaa1de1.pdf.

-
22. Rodríguez Duque R, Gómez Leyva B, Rodríguez Moldón Y, Díaz Armas MT. Las reacciones adversas como causa de hospitalización. CCM. 2019; 23(1): 223-44.
23. Orjuela Rodríguez T, Rojas Cortés R, Vergara V, Aldunate F, Jiménez G, Orta IA, et al. Reacciones adversa a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. Rev Panam Salud Pública. 2022; 46: e178.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de Autoría

Dasha María García Arias: Diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información, redacción, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final.

Luis Armando Martínez Barreiro: Diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información, revisión crítica del artículo y aprobación del informe final.

Andrés Saavedra Castellanos: Diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información y aprobación del informe final.

Manuel Antonio Céspedes Arrebola: Diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información y aprobación del informe final.

Lilia Esther León Vila: Diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información y aprobación del informe final.