



**CENTRO PARA EL DESARROLLO DE LA FARMACOEPIDEMIOLÓGIA**  
**UNIDAD COORDINADORA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**  
**INFORME ANUAL 2004**

Durante el año 2004 se recibieron **7063** notificaciones de reacciones adversas medicamentosas (RAM), notificándose **13500** RAM a razón de **1.9** RAM por notificación, de ellas **3185** fueron "importantes" para un 45.1% (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.

Tabla 1: Total de notificaciones años 2003-2004

| Acumulado año 2003 | Acumulado año 2004 |
|--------------------|--------------------|
| 12601              | 7063               |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

En la tabla 2 se observa el comportamiento de las notificaciones en el año según grupos de edades.

Tabla 2: Distribución de notificaciones por grupo etéreo. 2004

| Grupo de edad | Notificaciones | %    |
|---------------|----------------|------|
| Pediatría     | 1381           | 19.5 |
| Adultos       | 4375           | 61.9 |
| Geriatría     | 1305           | 18.5 |
| Desconocido   | 2              | 0.02 |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

En el gráfico 1 se expone la tasa de notificación por provincias en los años 2002, 2003 y 2004.

Las provincias que tuvieron mayor tasa de notificación en este año fueron: Villa Clara (12,9 x 100000 habitantes/año), Cienfuegos (8.9 x 100000 habitantes/año), Matanzas (8.8 x 100000 habitantes/año), Santiago de Cuba (8.3 x 100000 habitantes/año), Pinar del Río (8.0 x 100000 habitantes/año) y Holguín (7.9 x 100000 habitantes/año).

Los municipios que más reportaron durante este año fueron: Holguín (522), Santiago (514), Santa Clara (432), Habana del Este (416), Camaguey (285), Pinar del Río (259), Plaza (257) y Guantánamo (204).

La calidad de reporte es elevada en las provincias Cienfuegos (71%), Santiago de Cuba (38.3%) y Villa Clara (26.5%) y la calidad de la evaluación a nivel provincial es excelente en las provincias Holguín (78.1%), Villa Clara (73.3%), Cienfuegos (71.2%) y Camaguey (68.0%).

La distribución por sexo sigue igual comportamiento que años anteriores, siendo el sexo femenino el más relacionado con sospechas de efectos adversos (4565 notificaciones, **64.6%**), mientras que el sexo masculino estuvo menos afectado.(2498 notificaciones, **35.4%**).

Se mantiene el patrón de notificación siendo los más notificados los adultos, y el sexo femenino. El nivel de atención que más reportes realiza es APS (**6003**, 85.0%), la AS reporta en un 14.9% (**1051** reportes en el año) y el tercer nivel de atención tuvo 9 reportes para un **0.1**.

En cuanto a los especialistas que notifican los médicos (**4805**, 68.0%) siguen siendo los que más reportan, siguiendo en orden de importancia los licenciados en ciencias farmacéuticas (**898**, 12.7%), los técnicos en farmacia (**485**, 6.9%), los técnicos en enfermería (**432**, 6.1%), y los licenciados en enfermería (**309**, 4.4). Además hubo participación de otros especialistas y técnicos (**74**, 1.0%), de los estomatólogos (**13**, 0.2%) y aún quedaron 47 reportes en los que no se conoció la especialidad del notificador (0.7%).

La relación de Causalidad se comportó de igual manera que en el transcurso del año siendo el **76.9%** reacciones probables Sólo el **0.4%** correspondió a reacciones no relacionadas.

Tabla 3. Distribución de las reacciones adversas según causalidad. 2004.

| <b>Causalidad</b> | <b>No</b> | <b>%</b> |
|-------------------|-----------|----------|
| Definitivas       | 215       | 3.0      |
| Probables         | 5432      | 76.9     |
| Posibles          | 1171      | 16.6     |
| Condicionales     | 219       | 3.1      |
| No Relacionadas   | 26        | 0.4      |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

En la Tabla 4 se muestran la distribución de las notificaciones según severidad durante los años 2003 y 2004.

Tabla 4. Distribución de notificaciones de RAM según severidad. 2003-2004.

| <b>Severidad</b> | <b>Año 2003</b> | <b>%</b> | <b>Año 2004</b> | <b>%</b> |
|------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| Leves            | 6574            | 52.2     | 3412            | 48.3     |
| Moderadas        | 5706            | 45.3     | 3517            | 49.8     |
| Graves           | 267             | 2.1      | 111             | 1.6      |
| Mortales         | 54              | 0.4      | 23              | 0.3      |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

En la Tabla 5 se muestran los fármacos a los cuales se notificó el mayor número de reacciones adversas y la gravedad de las mismas.

Tabla 5. Distribución de fármacos mas notificados durante el año 2004 según severidad

| <b>Fármacos</b>       | <b>No Reportes</b> | <b>%</b> | <b>Leves</b> | <b>%</b> | <b>Moderadas</b> | <b>%</b> | <b>Graves</b> | <b>%</b> | <b>Mortales</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|--------------------|----------|--------------|----------|------------------|----------|---------------|----------|-----------------|----------|
| Penicilina Rapilenta  | 489                | 6.9      | 155          | 31.7     | 320              | 65.3     | 13            | 2.6      | 2               | 0.4      |
| Captopril             | 405                | 5.7      | 278          | 68.6     | 117              | 28.9     | -             | -        | -               | -        |
| Cotrimoxazol          | 259                | 3.7      | 114          | 44.0     | 145              | 55.9     | 1             | 0.4      | -               | -        |
| Penicilina cristalina | 228                | 3.2      | 70           | 30.7     | 144              | 63.2     | 11            | 44.8     | 3               | 01.3     |
| Dipirona              | 194                | 2.7      | 91           | 46.9     | 99               | 51.0     | 4             | 2.0      | -               | -        |
| Amoxicilina           | 191                | 2.7      | 102          | 53.4     | 88               | 46.1     | 1             | 0.5      | -               | -        |
| Nifedipina            | 183                | 2.6      | 104          | 56.8     | 78               | 42.6     | 1             | 0.5      | -               | -        |
| Ciprofloxacina        | 183                | 2.6      | 77           | 42.1     | 103              | 56.3     | 3             | 39.9     | -               | -        |
| Ibuprofeno            | 177                | 2.5      | 97           | 54.8     | 77               | 43.5     | 3             | 1.7      | -               | -        |
| Indometacina          | 177                | 2.5      | 83           | 46.9     | 93               | 52.5     | 1             | 0.6      | -               | -        |
| Piroxicam             | 173                | 2.4      | 72           | 41.6     | 101              | 58.4     | -             | -        | -               | -        |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

Los sistemas de órganos más afectados durante el año fueron Piel y anejos (**2159**, 30.6%), Gastrointestinal (**1377**, 19.5%), Sistema nervioso central y periférico (**1079**, 15.3%), Cardiovascular (**717**, 10.1%) y Cuerpo como un todo (**688**, 9.7%).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron rash eritematoso, vómitos, epigastralgia, cefalea, taquicardia, fiebre, mareos, disnea, tos y náuseas. En su mayoría leves y conocidas.

La tabla 6 muestra el comportamiento por grupos farmacológicos, el cual no ha variado en el año y concuerda con años anteriores.

Tabla 6. Distribución de notificaciones según grupo farmacológico. 2004

| <b>GRUPO FARMACOLOGICO</b>     | <b>No</b>   | <b>%</b>    |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Antimicrobianos</b>         | <b>2326</b> | <b>32.9</b> |
| <b>Analgésicos no opioides</b> | <b>1145</b> | <b>16.2</b> |
| <b>Antihipertensivos</b>       | <b>839</b>  | <b>11.9</b> |
| <b>Vacunas</b>                 | <b>454</b>  | <b>6.4</b>  |
| <b>Antiasmáticos</b>           | <b>247</b>  | <b>3.5</b>  |
| <b>Antiparasitarios</b>        | <b>246</b>  | <b>3.4</b>  |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

Se reportaron un total de 140 notificaciones a técnicas de Medicina Natural y tradicional para un 1.9% en el año.

Tabla 7: Fármacos que más produjeron RAM graves. 2004.

| <b>Fármaco</b>         | <b>Notificaciones</b> | <b>RAM</b>   |
|------------------------|-----------------------|--|
| Penicilina rapilenta   | 13                    | Shock anafiláctico, broncoespasmo, convulsiones, edema de la glotis, apnea, pérdida de conciencia, anafilaxia, taquicardia y crisis vagal. |
| Penicilina cristalina  | 10                    | Shock anafiláctico, pérdida de conciencia, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, paro cardiorrespiratorio y disnea                     |
| Penicilina Benzatínica | 8                     | Hipotensión, edema de la glotis, convulsiones, disnea, paro cardiorrespiratorio y shock 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.  |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

Los fármacos ácido acetilsalicílico, ácido nalidíxico, cefotaxima, ceftriaxona, clorpromazina, diatrizoato compuesto, estreptoquinasa, estreptoquinasa recombinante, lidocaína con epinefrina e intacglobin tuvieron cada uno 2 reacciones graves en el año y los fármacos albúmina humana 20 %, amikacina, amoxicilina, ampicilina, vacuna antipolio, azitromicina, carbamazepina, carboplatino, cefalexina, cimetidina, cotrimoxazol, diatrizoato de meglumina, dimenhidrinato, ergofeina , espasmoforte, estreptoquinasa , gentamicina, glóbulos, vacuna hib, ifosfamida, indometacina, inmunoglobulina humana,

kogrip, metronidazol, nifedipina, ofloxacina, paclitaxel, paracetamol, puriesteril 340, salazosulfapiridina, teofilina, tiopental, valproato de magnesio y vancomicina presentaron 1 reacción grave cada uno para completar 111 notificaciones de RAM graves las cuales fueron reportadas en las primeras 24 horas de su conocimiento.

En la tabla 8 se muestran las sospechas de reacciones adversas medicamentosas con desenlace mortal en el año 2004.

Tabla 8: Sospechas de Reacciones Mortales Año 2004

| <b>FARMACO<br/>(No de casos)</b> | <b>REACCIÓN<br/>(No de casos)</b> | <b>OTROS FARMACOS</b> | <b>IMPUTABILIDAD</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| 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             |
|                                  | Shock anafiláctico (1)            | -                     | Probable             |
| Ampicilina (1)                   | Shock anafiláctico (1)            | -                     | Definitiva           |
| Cimetidina (1)                   | Cetoacidosis                      | Prednisona            | Probable             |
| Cisplatino (1)                   | Insuficiencia Renal Aguda         | Etopoxido             | 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)                    | Necrosis Tóxica Epidérmica        | -                     | Probable             |
| Hierro Dextran (1)               | Paro cardiorrespiratorio          | Eritropoyetina        | Probable             |
| Paracetamol (1)                  | Necrosis Tóxica Epidérmica        | -                     | Probable             |
| Sangre transfusión (1)           | Paro cardiorrespiratorio          | -                     | Probable             |
| Viagra (1)                       | Hipotensión                       | Digoxina              | Posible              |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

En total el presente año cerró con 23 sospechas de reacciones adversas mortales, el perfil de medicamentos que causan las muertes se comporta entre los antimicrobianos, las vacunas y los antineoplásicos e inmunosupresores siendo los que más se destacaron en el año.

Entre las asociaciones Fármaco – RAM muy importantes y con baja frecuencia de aparición se reportaron en total unas 1989 (**28.2%**) en el año, lo cual evidencia otro salto cualitativo respecto al año anterior (11.3% de RAM de baja frecuencia de aparición). Los fármacos que más produjeron estos efectos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Fármacos que más se relacionaron con efectos adversos de baja frecuencia de aparición. 2004.

| FARMACO          | No de Casos (%)* | REACCION ADVERSA   |
|------------------|------------------|--|
| Dipirona         | 146 (75.3)       | Cianosis, disnea, disuria, edemas, edema angioneurótico, rash, urticaria, pérdida de conciencia.   |
| Piroxicam        | 113 (65.3)       | Alteraciones de la visión, crisis hipertensiva, depresión, dermatitis, disnea, edemas, eritema multiforme, edema angioneurótico, hipertensión, petequias, rash, 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, rash, prurito, lesiones purpúricas, alteraciones de la visión.    |
| Paracetamol      | 69 (82.1)        | Cianosis, depresión respiratoria, dermatitis, disnea, eritema fijo, edemas, lipotimia, necrosis tóxica epidérmica, pérdida de conciencia, rash, 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, rash.                      |
| Acido Nalidixico | 50 (43.5)        | Abombamiento de fontanela, afonía, alucinaciones, cianosis, petequias, rash, urticaria, alteraciones de la visión.   |

\* Del total de reportes del fármaco.

Fuente: Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

La tabla 10 presenta las notificaciones graves más relevantes en pediatría.

Tabla 10: Notificaciones graves relevantes en pediatría. 2004.

| Edad | Sexo | Fármaco sospechoso      | Reacción Adversa         | Severidad | Causalidad |
|------|------|-------------------------|--------------------------|-----------|------------|
| 7a   | m    | Dipirona                | rash                     | moderada  | probable   |
| 1a   | m    | Metoclopramida          | extrapiramidalismo       | moderada  | probable   |
| 2a   | m    | Factor de transferencia | Adenopatías              | moderada  | posible    |
| 5a   | m    | Dipirona                | disnea                   | moderada  | probable   |
| 5m   | m    | Acido Nalidixico        | hipertensión endocraneal | grave     | probable   |
| 1a   | m    | Piperazina              | angioedema               | moderada  | probable   |
| 12a  | f    | Teofilina               | urticaria                | moderada  | probable   |
| 6a   | m    | Penicilina rapilenta    | convulsiones             | grave     | probable   |
| 3a   | m    | Valproato de magnesio   | pancreatitis aguda       | grave     | probable   |

|     |   |                        |                            |          |                |
|-----|---|------------------------|----------------------------|----------|----------------|
| 5m  | m | Transfusión de sangre  | paro cardiorrespiratorio   | mortal   | probable       |
| 11m | m | Epinefrina             | púrpura                    | moderada | probable       |
| 3m  | m | Cefalexina             | fontanela abombada         | moderada | probable       |
| 5a  | m | Salbutamol             | reacción extrapiramidal    | leve     | probable       |
| 3a  | m | Ketotifeno             | gingivorragia              | moderada | condicional    |
| 15a | f | Cosedal                | lenguaje tropeloso         | moderada | probable       |
| 7a  | m | Azitromicina           | cianosis                   | grave    | probable       |
| 8m  | f | Prednisona             | hematemesis                | leve     | probable       |
| 11a | m | Ciprofloxacina         | paro cardiorrespiratorio   | grave    | probable       |
| 4a  | f | Penicilina rapilenta   | petequias                  | leve     | probable       |
| 3a  | m | Albúmina humana 20%    | taquicardia                | grave    | probable       |
| 1m  | m | Vancomicina            | cianosis                   | moderada | probable       |
| 2a  | f | Kogrip                 | midriasis                  | moderada | probable       |
| 4a  | f | Prednisona             | síndrome de cushing        | moderada | probable       |
| 7a  | f | Homatropina            | alucinaciones              | moderada | posible        |
| 2a  | m | Paracetamol            | eritema fijo medicamentoso | moderada | probable       |
| 4m  | f | Lidocaina+epinefrina   | shock anafiláctico         | grave    | probable       |
| 1a  | m | Penicilina cristalina  | paro respiratorio          | mortal   | probable       |
| 7a  | f | Ceftriaxona            | extrapiramidalismo         | moderada | definitiva     |
| 1a  | m | Dipirona               | edema angioneurótico       | grave    | definitiva     |
| 4a  | m | Inmunoglobulina humana | cianosis                   | grave    | probable       |
| 6a  | m | Kanamicina             | quemosis conjuntival       | moderada | posible        |
| 8a  | f | Benzoato de bencilo    | disnea                     | moderada | condicional    |
| 14a | m | Carbamazepina          | Necrólisis tóxica          | grave    | posible        |
| 6a  | m | Eritromicina           | edema angioneurótico       | moderada | probable       |
| 10a | m | Tiopental              | paro cardiaco              | grave    | posible        |
| 14a | m | Acido Nalidixico       | petequias                  | leve     | condicional    |
| 15a | m | Salazosulfapiridina    | edema angioneurótico       | grave    | posible        |
| 1a  | f | Penicilina cristalina  | petequias                  | leve     | no relacionada |
| 3a  | f | Cefotaxima             | shock anafiláctico         | grave    | posible        |

*Fuente:* Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

Hubo un total de 39 reacciones adversas graves en edades pediátricas (2.8%) del total de las RAM pediátricas.

En cuanto a otras actividades desarrolladas por la UCNFv en el año 2004 se presenta un resumen de las mismas en la tabla 11.

Tabla 11. Seguimiento y Retroalimentación. Año 2004.

| <b>PARAMETROS</b>                                       | <b>2003</b> |
|---|-------------|
| <i>No de contactos con la Industria y otros centros</i> | 12          |
| <i>No de notificaciones anuladas</i>                    | 38 (0.5%)   |

|  |    |
|--|----|
| <i>Teleconferencia</i>                             | 7  |
| <i>No de Boletines emitidos</i>                    | 2  |
| <i>No Búsquedas en la base de datos e Internet</i> | 44 |
| <i>No de investigaciones en ejecución</i>          | 4  |
| <i>No de investigaciones terminadas</i>            | 2  |
| <i>Participación en Eventos</i>                    | 3  |
| <i>Cursos impartidos y recibidos</i>               | 5  |
| <i>No de publicaciones</i>                         | 1  |

Fuente: Unidad Nacional Coordinadora Farmacovigilancia.

De un total de 4 objetivos trazados como proyecciones en el año 2003 para el 2004, se cumplieron 3 (75%) que fueron: el ampliar el conocimiento de las sospechas de reacciones adversas con desenlace fatal teniendo en cuenta que estuvieran las discusiones de grupos de expertos y las necropsias confirmando el diagnóstico, (de las 23 RAM mortales el 82.6% tuvo discusión de grupo de expertos y en el 56.5% de los casos hubo necropsia confirmatoria), la detección de un número importante de sospechas de RAM moderadas y graves lo cual se midió teniendo el 40% o más de las notificaciones detectadas como moderadas y graves (Hubo un total de 3628 reportes clasificados como RAM moderadas y graves para un 51.4%) y por último la detección o registro en el año de efectos adversos de baja frecuencia de aparición no descritos en la literatura y/o de mecanismo desconocido (al menos 5 asociaciones fármaco – RAM que puedan representar posibles señales) (Hubo un total de 1989 reportes de RAM de baja frecuencia de aparición para un 28.2%, y en ellos hay más de 5 asociaciones posibles señales). La última proyección relacionada con la implantación de la nueva base de datos nacional de Farmacovigilancia con formato Access no pudo ser cumplida por problemas de recursos materiales y humanos.

#### **Limitaciones en el año**

Las principales limitaciones en el año siguieron siendo la automatización del sistema, ya que aún hay provincias que carecen de una PC por lo que los reportes deben ser introducidos por los especialistas de la UCNFV y el escaso contacto con las provincias por los recursos financieros, de 3 talleres regionales planificados solo pudo llevarse a cabo uno, que fue el de las provincias centrales y se hizo un ajuste para las occidentales y solo se dio un taller en Ciudad Habana.

#### **Proyecciones 2005**

Las Proyecciones para el 2005 del área de Farmacovigilancia se mantendrán basadas en 5 objetivos fundamentales:

##### **Objetivo No 1**

Ampliar el conocimiento de las sospechas de reacciones adversas con desenlace fatal.

##### Criterio de medición



Número de sospechas de reacciones adversas medicamentosas con discusiones de grupos de Expertos (provincial y nacional) y necropsia que confirme las conclusiones acerca de la causalidad del evento.

**Objetivo No 2**

Detección de un número importante de sospechas de reacciones adversas medicamentosas moderadas y graves.

Criterio de medición

Porcentaje de más de un 40% de notificaciones detectadas clasificadas en cuanto a severidad como moderadas y graves.

**Objetivo No 3**

Detección de efectos adversos de baja frecuencia de aparición no descritos en la literatura y/o de mecanismo de producción desconocido.

Criterio de medición

Registro en el año de no menos de 5 asociaciones fármaco-RAM que puedan representar posibles señales en el país.

**Objetivo No 4**

Mantener envíos de la Vigibase Cuba al Centro Internacional de Uppsala.

Criterio de medición

Mantener envío actualizado del año en curso con periodicidad semestral.

**Objetivo No 5**

Mantener la actividad de formación en Farmacovigilancia para conservar los índices alcanzados.

Criterio de medición.

Hacer en el año al menos un curso, una capacitación a personal de la red y una publicación en el año.

UNIDAD COORDINADORA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

6 de Enero 2005

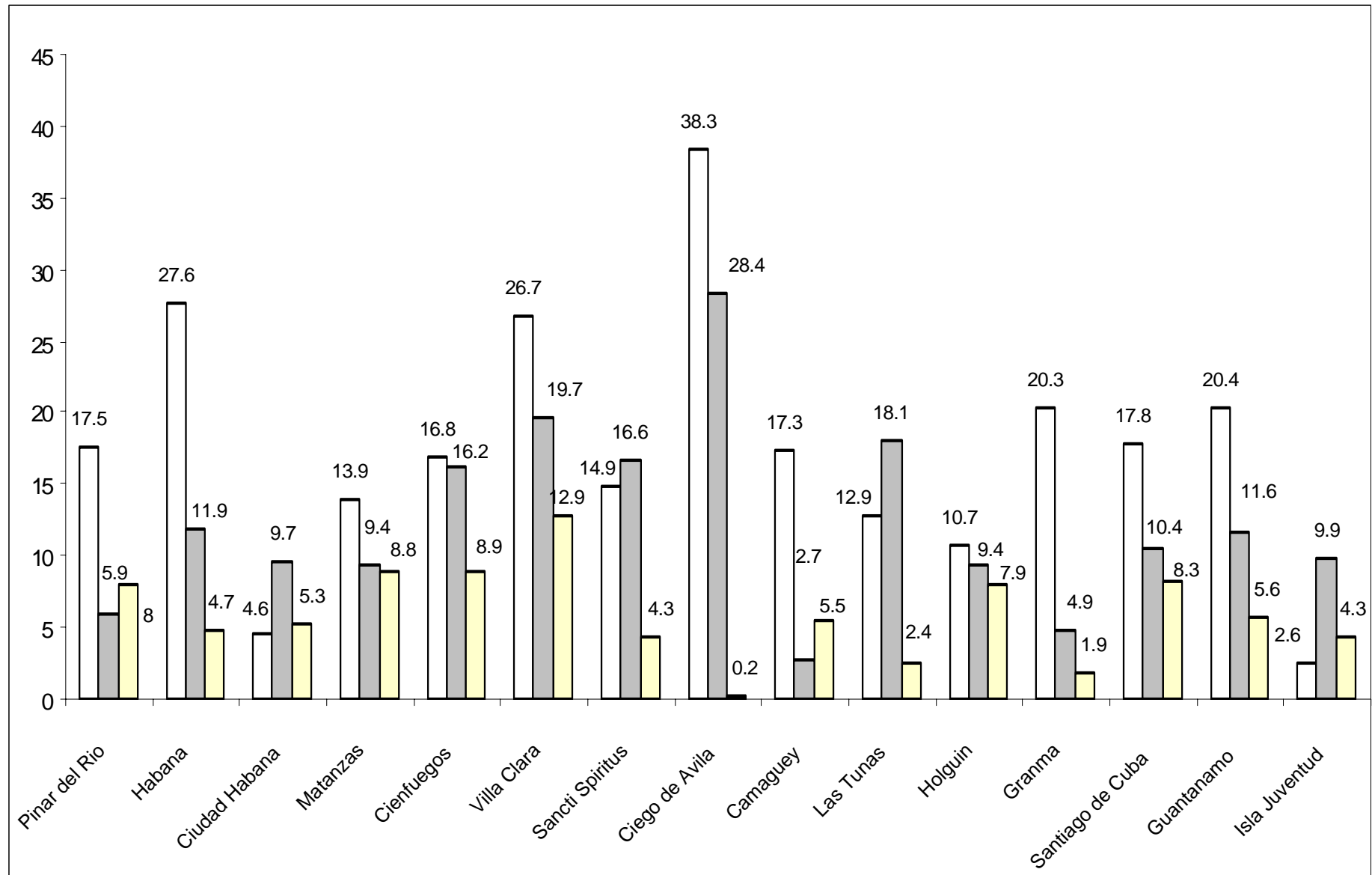


Gráfico 1: Tasa de notificación por provincias 2002, 2003-2004.