

**CENTRO PARA EL DESARROLLO DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGIA
CDF**

**CARACTERIZACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE BAJA FRECUENCIA DE APARICION RECIBIDAS EN LA
UNIDAD COORDINADORA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN EL AÑO 2002**

AUTORES: *Dra. Giset Jiménez López*¹, *Dr. Noel Padrón Pérez*²

1. Especialista de segundo grado en farmacología Clínica, jefe de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF.
2. Especialista de primer grado en farmacología Clínica, especialista de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF.

Dirección: Calle 44 No 502 esq. 5ta Avenida. Miramar. Playa. Ciudad de La Habana.

Telf: 202 6447, 209 6977, 204 0924 (CDF)

Email: giset@mcdf.sld.cu

Ciudad de la Habana, Diciembre 2003

RESUMEN

Fundamento: Se realizó una investigación con el propósito de conocer el comportamiento de las reacciones adversas de baja frecuencia de aparición recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNF) durante el año 2002. La caracterización de las reacciones adversas medicamentosas (RAM), la clasificación de las mismas en tipo A y tipo B, o en no clasificables, y la descripción de los posibles mecanismos de producción de las RAM constituyeron objetivos del presente trabajo. De igual manera, se identificaron las asociaciones fármaco-reacción adversa medicamentosa posibles señales.

Método: Se trata de un estudio descriptivo y de corte transversal donde se utilizaron los reportes de sospechas de reacciones adversa de aquellas asociaciones evaluadas, y clasificadas por un grupo de expertos, como posibles asociaciones de baja frecuencia de aparición. Se trabajó con un universo de 334 reportes espontáneos que se encontraban en la base de datos de la UCNF. El período evaluado fue entre el 1 de enero del año 2002 y el 31 de diciembre de ese mismo año. Se seleccionó una muestra de 192 reportes por criterios de expertos que constituyó, finalmente, el objeto de nuestra investigación.

Resultados: Dentro de los resultados más importantes de nuestra investigación, el sexo femenino predominó en los reportes, las reacciones moderadas ocuparon el mayor por ciento respecto a las leves, graves y fatales. De las 192 RAM, las reacciones tipo B presentaron el mayor número de casos graves, incluyendo una reacción fatal. El desconocimiento etiológico de las reacciones y los mecanismos inmunológicos, en los efectos tipo B, representaron los mayores por cientos en lo concerniente al mecanismo de producción de la RAM. Del total de RAM estudiadas, las no clasificables constituyeron el mayor por ciento respecto a la tipo B y a la tipo A. Se identificaron cuatro asociaciones fármaco-RAM posibles señales en el grupo de las RAM no clasificables no descritas.

Conclusiones: Las reacciones de baja frecuencia de aparición se comportaron con igual perfil que las recibidas en la UCNF, destacándose el sexo femenino, los adultos jóvenes, la atención primaria de salud, las probables, el desenlace recuperado y las moderadas en cuanto a severidad. Se reportaron un mayor número de reacciones que pertenecen a la categoría no clasificables y que están descritas en la literatura, siendo además las RAM tipo B causas principales de reacciones graves y fatales. El mecanismo de producción fue desconocido en la mayor parte de los reportes, sin embargo el mecanismo inmunológico predominó en las reacciones tipo B y el efecto colateral en los efectos tipo A. Se encontraron cuatro asociaciones fármaco-RAM posibles señales para su seguimiento.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las RAM, en ellos se emplean técnicas de análisis poblacional con bases fármaco-epidemiológicas para la evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos cuando son usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales.¹

Cuando un fármaco lleva muchos años de utilización, o es importado de otra marca comercial, o se comienza a elaborar en el país bajo otras condiciones de producción, se debe hacer un seguimiento de este medicamento para lograr mejorar las posibles deficiencias que puedan surgir, se debe comparar su bioequivalencia o describir ciertos efectos retardados, detectar nuevos tipos de toxicidad imprevisibles debido a variables genéticas y a la interacción entre la enfermedad y el medicamento.²

La utilidad del sistema de farmacovigilancia está dada porque se puede así retener un lote de un fármaco, cambiar la categoría farmacológica de un medicamento por otra donde es más efectivo, retirar un medicamento de la red asistencial por su alta toxicidad, modificar una formulación, retroalimentar la información, impartir docencia a personal de salud, realizar estudios de estadística descriptiva e inferencial para la comparación de resultados de estudios diferentes y completar estudios epidemiológicos de los fármacos.³

En el mercado cubano, gracias a una política racional de medicamentos y a un trabajo de selección adecuada de los mismos, se comercializan 804 especialidades farmacéuticas, existiendo muy pocas combinaciones a dosis fijas. Anualmente existe una tasa de notificación de más de 1000 asociaciones fármaco-reacción por millón de habitantes.⁴

Para la búsqueda de posibles señales, el análisis de las reacciones graves y mortales, y el seguimiento de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición se hacen revisiones periódicas, con fines de caracterización y retroalimentación. Desde 1999 existe en nuestro país la UCNF, la cual tiene 5 funciones principales: identificación del riesgo (monitoreo de RAM), estimación del riesgo, evaluación del riesgo (causa-efecto), reducción del riesgo y control del riesgo. De todas las

funciones anteriormente mencionadas, se realiza mayor énfasis en la identificación.⁴ Dentro de los principales hallazgos que permite evaluar el sistema se encuentran las asociaciones Fármaco – RAM importantes y de baja frecuencia de aparición, de las cuales, en estas últimas, ha habido un incremento en el número de asociaciones de manera relevante, en total unas 228 en el año 2001 (precedidas de unas 27 en el año 2000). Sólo en el tercer trimestre del 2002 se reportaron un total de 133, con una tendencia a continuar aumentando. Por ello, las RAM de baja frecuencia de aparición, por su severidad y mecanismos de producción, revisten especial interés para la identificación de señales.⁵

La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente, permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población.

Una variedad de mecanismos farmacológicos, inmunológicos, metabólicos o genéticos pueden ser responsables de los efectos adversos producidos por los medicamentos, y sus manifestaciones clínicas son extremadamente diversas y variables. Debido a la heterogeneidad que caracteriza a los efectos adversos, se han distinguido varios grupos de estos eventos que son frecuentemente referidos como de tipo A, B y C (atendiendo a sus mecanismos de producción), siendo importantes estos en cuanto a las medidas a tomar por el facultativo y a las orientaciones a seguir por el paciente.^{6,7}

El tipo de reacción adversa, y teniendo en cuenta la gravedad del evento, orienta a una modificación plausible de la conducta a seguir en cada caso; por lo tanto, es necesario siempre tener presente el número de eventos adversos graves para un fármaco en el momento de evaluar su relación beneficio-riesgo.

Debido a la importancia de las RAM es necesario evaluar científicamente las mismas. Es reconocido el hecho de que no siempre se utilizan correctamente los medicamentos. Diferentes factores confluyen para generar esta situación, como la innumerable cantidad de fármacos que aparecieron en las últimas décadas, la información sesgada originada casi siempre por la industria farmacéutica y la falta de un análisis crítico de la información necesaria para una correcta selección de medicamentos.

El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de RA es el de notificación espontánea de casos clínicos de sospechas de RAM. A través de las comunicaciones espontáneas de farmacovigilancia se pueden identificar y valorar los efectos adversos del uso agudo y crónico de los medicamentos en nuestro país.⁸

Con la utilización del método de notificación espontánea de sospecha RAM, reacciones ya conocidas y nuevas son registradas cada año en todo el mundo. Para la generación de hipótesis, el primer criterio a valorar es si la reacción es conocida o no. En cuanto a la valoración de la causalidad, el conocimiento respecto al efecto adverso –sus mecanismos y características- constituye un elemento de capital importancia. Para las nuevas RAM, sin embargo, el conocimiento es limitado y en muchas ocasiones no está disponible. De este modo, la imputabilidad de la causalidad es, en el caso de reacciones nuevas e inesperadas, más difícil cuando se compara con los efectos ya descritos.⁸

El curso del descubrimiento de una RAM sigue frecuentemente, llevado a un eje de coordenadas, la forma de una S (curva). Su evolución consta de 3 fases:

1. Generación de la señal (período de latencia durante el cual de manera rápida o lenta aparece la primera sospecha).
2. Fortalecimiento de la señal (etapa donde se acumula rápidamente la información).
3. Estudio de la señal (incluye valoración y seguimiento, es un período lento, prolongado durante el cual la reacción es confirmada, explicada y cuantificada).

El paso crucial en la farmacovigilancia es el de fortalecimiento de la señal. La hipótesis débil se transforma en una sospecha fuerte. Al concluir esta etapa se debe realizar una valoración preliminar de los datos. Es recomendable la elaboración de medidas regulatorias respecto al producto en cuestión o la publicación de la información recogida hasta el momento.⁹

Con el sistema de notificación espontánea de RAM se necesita un número mínimo de casos reportados, usualmente en el rango de 3 a 9, para que el efecto notificado se convierta en una señal. La rapidez en el registro de la información depende, entre otros factores, de la cantidad de pacientes que emplean el producto en cuestión, de la frecuencia del efecto adverso y de la tasa de reporte. El número de casos necesarios para proporcionar suficiente evidencia puede diferir, dependiendo de la naturaleza del efecto, de la calidad de la notificación y de las evidencias de otras fuentes. Cuando una señal es detectada, la pregunta central gira alrededor de si es cierto o no que el fármaco puede ocasionar la RA.⁶

Para realizar la valoración de una señal existen dos criterios: el criterio cuantitativo y el criterio cualitativo. Las señales en farmacovigilancia proceden de tres fuentes fundamentales: observaciones en pacientes, observaciones en poblaciones y hallazgos experimentales. La farmacovigilancia no puede relegar en un método único para estudiar una señal, por ello es importante tener presente los criterios antes expuestos para incrementar la credibilidad de las señales (etapa de

fortalecimiento), no olvidando que la tercera etapa en la evolución de estas necesitaría de estudios de rigor para completar su validación.⁹

RESULTADOS Y DISCUSION

De las 192 RERA evaluados, el nivel de atención primario de salud aportó el mayor número de notificaciones con un total de 160 reportes para un 83.3% (gráfico 1); el nivel secundario, sin embargo, realizó 32 reportes solamente (16.7%). Desde hace algunos años, el nivel primario de salud constituye el eslabón más importante en la red nacional de farmacovigilancia al proporcionar los mayores por cientos de notificaciones (79.4% del total recibido en el año 2002).⁵ Con relación al sexo (gráfico 2), se registraron 126 reportes correspondientes al sexo femenino (65.6%) y 66 pertenecientes al sexo masculino (34.4%). En sentido general, al realizar el balance anual en la unidad de farmacovigilancia e independientemente de la frecuencia del efecto adverso, el sexo femenino registra el mayor por ciento de casos notificados, hecho este que se corresponde con lo reportado en la literatura internacional.^{10,28,31} La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el Uppsala Monitoring Centre, recibe mayor cantidad de notificaciones de mujeres que de hombres en todos los grupos de edades.⁶

La mayoría de los efectos adversos son reportados, en mayor cuantía, en mujeres que en hombres; algunas de las reacciones indeseables en las mujeres están relacionadas con el tratamiento de condiciones ginecológicas y obstétricas, ejemplo: los contraceptivos orales incrementan la morbimortalidad por tromboembolismo, entre otros efectos. El sexo femenino, por otra parte, muestra una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto, a recibir más fármacos por este concepto.¹⁰ A pesar de estos elementos existe una variabilidad considerable en el momento de establecer determinantes precisos en cuanto a la relación sexo-RAM. Aunque no se debe considerar el sexo como un factor de riesgo para un efecto adverso, desde el punto de vista estadístico existe una tasa mayor de RAM en el sexo femenino, ejemplo: las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación digitálica, la tos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ocurre con mayor frecuencia en mujeres, no se conocen los mecanismos que provocan estos efectos. Es posible que las hormonas sexuales contribuyan como un factor predisponente en la producción de RA.¹⁰ Kellerman y cols¹¹ demostraron que el tiempo de vida media de la fenazona (antipirina) varió considerablemente con la fase del ciclo menstrual de las mujeres que consumieron el producto. Por otro lado, Giudicelli y cols,¹² y Wilson K,¹³ han corroborado que la farmacocinética puede sufrir modificaciones significativas con relación al género. Los factores genéticos ligados al sexo constituyen otras variables a considerar que pueden marcar diferencias, tal es el caso de las hemólisis ocasionadas por fármacos oxidantes en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia que afecta predominantemente a varones.¹⁰

Con relación a la causalidad, tabla 3, el 88.5 % de las reacciones fueron probables, el 6.8 % definitivas, el 4.2% (8 RAM) posibles y solamente una RAM (0.5%) tuvo una imputabilidad condicional. Este comportamiento es similar si se compara con el resto de las RAM que no son de baja frecuencia de aparición, fundamentalmente en lo referente a las RAM probables. En el tercer trimestre del 2002 la UCNF registró un total de 6826 (80.9%) reportes de reacciones probables, 10.6% (895 reportes) de reacciones posibles, 7.2% definitivas (608 reportes), 1.2% (101 reportes) de reacciones condicionales y 0.1% (8 reportes) de condiciones no relacionadas.²⁰ Desde el punto de vista práctico, se consideran RA o sospechas de RA aquellas asociaciones que posean una causalidad posible, probable o definitiva. Cuando la causalidad es condicional o no relacionada se reconoce el fenómeno como un acontecimiento adverso, aunque últimamente la primera se ha considerado como posible RAM y no se desecha porque generalmente se necesita más información y pudieran constituir en determinadas condiciones posibles señales.⁶ En nuestra investigación, la imputabilidad condicional se correspondió con una RA, artralgia, ocasionada por piroxicam (supositorio) en una mujer de 30 años que consumió el fármaco para el tratamiento de una sacrolumbalgia. La artralgia no está descrita en la literatura para este fármaco; además, el modelo no poseía la información suficiente para establecer correctamente el algoritmo de causalidad.

Referente al desenlace (tabla 4), el 93.8% de los pacientes afectados (180) se recuperaron de la reacción presentada, 10 casos no se recuperaron (5.2%) y se produjo una reacción mortal (aplasia medular severa por cloranfenicol) y una recuperación con secuela.

El cuanto a la edad, el grupo de edad que predominó en las notificaciones fue el comprendido entre 30 y 39 años (Tabla 5), 19.8%, seguido del grupo de 40 a 49 años (16.7%). En los informes anuales de la UCNF, y considerando todos los tipos de reacciones independientemente de su frecuencia de aparición, el grupo que ocupa los mayores porcentajes en las notificaciones es el comprendido entre 40 y 59 años.⁵ Es importante señalar que los reportes en menores de un año, 15.1% (29 notificaciones) del total, contribuyen a incrementar el conocimiento de las RAM en este selecto grupo que

posee características especiales en el orden farmacocinético. La frecuencia de reportes, considerando los grupos de edades más afectados, que se registra en la base de datos del centro de monitoreo internacional de la OMS, probablemente refleja patrones generales del uso de fármacos. Las tasas de reportes son menores en el grupo de edad de 10 a 19 años; sin embargo, a partir de este último grupo la tasa de reportes se incrementa paulatinamente hasta alcanzar su máxima expresión entre los 60 y 69 años de edad.⁶

En la tabla 6 se muestra la distribución de las RAM según su localización somática. Las afectaciones del sistema nervioso central y periférico ocupan el mayor porcentaje (28.1%) con un total de 54 RAM. Las principales reacciones que se notifican consisten en: abombamiento de fontanela, vértigos, convulsiones y alteraciones psiquiátricas. Las alteraciones hematopoyéticas ocuparon el segundo lugar en los sistemas afectados, 16.6% (32 reportes). Las manifestaciones predominantes se relacionan con la presencia de signos físicos resultantes de alteraciones cuantitativas de las plaquetas y de los factores plasmáticos de la coagulación, estas son: petequias, hematomas y lesiones purpúricas. En menor grado se presentaron alteraciones de la serie granulopoyética, neutropenia y granulocitopenia, y anemias. Las manifestaciones digestivas (13.5%) siguieron en el orden decreciente de las localizaciones somáticas. La hemorragia gastrointestinal y la ictericia con 12 y 5 reportes respectivamente constituyeron las RAM más importantes dentro del aparato digestivo. Las reacciones sistémicas, 21 notificaciones (10.9%), ocuparon el cuarto lugar de las localizaciones. En las manifestaciones sistémicas se produjeron 15 edemas angioneuróticos, 2 reacciones anafilácticas y 4 shock anafilácticos. Las manifestaciones cardiovasculares, renales y de piel y anejos, con 12 reportes (6.3%) cada una, y las alteraciones de los órganos de los sentidos (4.7%, 9 reportes) siguieron en el orden descendente de las localizaciones de las RAM. El aparato respiratorio, con 5 RAM (2.6%), el sistema osteomioarticular (4 RAM, 2.1%), el sistema endocrino (4 RAM, 2.1%) y el aparato reproductor (0.5%) concluyeron, por ese orden, el total de localizaciones de las RAM.

El comportamiento con respecto a la severidad fue el siguiente (gráfico 7): 22.9% de las reacciones fueron leves, el 67.7% fueron reacciones moderada, el 8.9% fueron reacciones graves y se produjo una reacción fatal (0.5%). Con estos datos podemos confirmar que el mayor por ciento pertenece a las moderadas, seguido de las leves y las graves. En la práctica conocemos que las reacciones leves son las predominantes, pero en esta investigación solamente incluimos las reacciones de baja frecuencia de aparición reportadas a la UCNF en el año 2002, y después de haber sido evaluadas previamente por un grupo de expertos. Es por ello que las reacciones moderadas ocupan el mayor por ciento en la severidad de la RAM. Las reacciones leves son reacciones menores, que no requieren antídoto ni prolongación de la hospitalización, son síntomas y signos fácilmente tolerados. Se prefiere buscar las reacciones adversas moderadas, las cuales ocupan el primer lugar como señalamos anteriormente y son reacciones que si requieren cambio de terapia o aumento de la observación, y hay malestar suficiente que puede causar interferencia con la actividad usual.⁸ Debemos señalar que las reacciones graves pueden ser potencialmente amenazadoras para la vida, pueden causar daño permanente, prolongar la hospitalización o requieren de un cuidado médico intensivo o provocar una acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales. De las reacciones mortales podemos destacar que ocupan el menor por ciento, aspecto importante este si conocemos que estas contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente. La reacción que provocó el desenlace fatal fue una anemia aplásica severa por cloranfenicol.

Son resultados alentadores que la relación de moderadas y graves respecto a leves, en el año 2002 la relación fue 76.6%/ 22.9%¹⁹, continúa siendo favorable al aumento de notificaciones de severidad entre moderadas y graves, lo cual habla de la calidad alcanzada por el sistema.

En la tabla 8 se muestra la distribución de la severidad de las RAM según el sexo. En el sexo femenino predominaron las reacciones moderadas (67.5%, 85 reportes), seguidas de las leves (23.0%), las graves (8.7%) y las mortales (0.8%). El sexo masculino tuvo similar comportamiento, mayor por ciento para las RAM moderadas (68.2%), seguidas de las leves (22.7%) y las graves (9.1%), no tuvieron reacciones con desenlace fatal.

Según la clasificación de Rawlin y Thompson (gráfico 9), podemos comentar que de las 192 RAM, 13 reacciones (6.8%) pertenecen a los efectos tipo A y 50 reacciones (25.5%) a los efectos tipo B. El resto de las reacciones que no cumplen con los criterios de la clasificación se distribuyen como sigue: 40.6% (78 reacciones) pertenecen a la categoría de RAM no clasificable descrita y el 26.6 % (51 reacciones) corresponden a la categoría no clasificable no descrita. La categoría no clasificable la subdividimos en no clasificable descrita y no clasificable no descrita, considerando si los efectos están reportados en las búsquedas realizadas en el Martindale, Meyler's, Physician Desk Reference, Textos de Farmacología y nuestro Formulario Nacional de Medicamentos.¹⁴⁻²⁰ Las RAM no clasificables, estén descritas o no en los textos consultados, predominaron sobre las tipo A y tipo B, incluso considerando los dos tipos. Las RAM no clasificables no se ajustan a los criterios para incluirlas en las categorías A o B, su mecanismo es desconocido por el momento, aunque en un futuro estas pudieran formar parte de un grupo clasificatorio determinado una vez que se haya

demostrado que el efecto se relaciona con el mecanismo de acción del fármaco, o se demuestre alguna reacción inmunológica involucrada en la producción del mismo. Las reacciones no clasificables no descritas, en dependencia de la cantidad de notificaciones recibidas de un mismo fármaco, pudieran constituir señales, requiriendo, por tanto, un seguimiento más exhaustivo.

En la tabla 10 se muestra la distribución de la severidad de las RAM según los grupos clasificatorios antes mencionados. Las reacciones moderadas predominaron en los grupos de RAM no clasificables descritas, no clasificables no descritas, tipo A y tipo B con 68.0%, 70.6%, 69.2% y 64% respectivamente. Continuaron en orden decreciente las reacciones leves, graves y mortales en cada grupo. Como se puede observar en la tabla, de las reacciones tipo A (13 en total) 2 fueron graves, ello representa el mayor porcentaje (15.4%) comparado con el resto de los grupos. Las reacciones clasificadas como tipo B (50 en total) presentaron 7 reacciones graves (14%). Las no clasificables descritas y no descritas tuvieron un menor porcentaje con 6.4 y 5.9% respectivamente. La RAM fatal se consideró como un efecto tipo B. Este hecho, refiriéndonos a las reacciones graves y mortales, confirma lo reportado en la literatura respecto a que los efectos tipos B son dosis independientes, son impredecibles e inesperados y son generalmente reacciones serias pues abarcan reacciones de hipersensibilidad e idiosincrásicas.^{6,8}

Al considerar los mecanismos de producción de las RAM, tabla 11, los mecanismos inmunológicos y desconocidos acapararon los mayores porcentajes con un 24.5% (47 reacciones) y un 67.2% (130 reacciones) respectivamente. Este hallazgo corrobora el hecho que cuando se trabaja con reacciones de baja frecuencia de aparición los mecanismos son poco conocidos.^{6,8}

En la tabla 12 se puede apreciar la distribución de las RAM según severidad y los mecanismos de producción. Las RAM graves fueron producidas por mecanismos inmunológicos (41.2%) y desconocidos (47.0%) fundamentalmente. Las reacciones moderadas y leves tuvieron similar comportamiento que las graves, predominó el mecanismo desconocido e inmunológico por ese orden. El evento fatal se produjo por una reacción idiosincrásica, en una mujer de 60 años de edad que consumió cloranfenicol en dosis de 1.5 gramos por vía oral para tratar una conjuntivitis bacteriana.

En la tabla 13 representamos las reacciones que constituyen asociaciones fármaco-RAM posibles señales teniendo en cuenta el número de reportes recibidos.

El centro de monitoreo internacional de la OMS recibe cada año aproximadamente 250000 reportes, ello quiere decir que el volumen de información que procesan es enorme.^{28,31} Desde el año 1998 se ha usado, en este centro, un método automatizado con el objetivo de optimizar el funcionamiento del sistema en la identificación de combinaciones fármaco-RAM. Se trata del empleo de la Red Neuronal Bayesiana (del inglés the Bayesian Confidence Propagation Neural Network, BCPNN) que mide o determina la dependencia entre variables (fármacos y reacciones adversas) en la base de datos, y como estas dependencias varía en el tiempo.^{6,8} Estas dependencias son seleccionadas utilizando una medida de disproporcionalidad denominada componente de información (IC). Los valores positivos de IC indican que existe una combinación particular que es reportada en la base de datos con una mayor frecuencia de lo esperado; por otra parte, un valor de cero significa que no existe dependencia cuantitativa en la combinación. A pesar haber implementado hace algunos años el BCPNN, junto a otros métodos, para lograr una mejor aproximación en la detección de señales, se ha identificado la mayor limitación del sistema. Se trata del enorme volumen por procesar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zapata MA. Farmacovigilancia. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. Farmacología general. La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-146.
2. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 16:355-365.
3. Laporte JR. Principios básicos de la investigación clínica. 2. ed. Barcelona: Astrazeneca; 2001.
4. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos. La Habana; 1998.
5. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual del año 2002: Centro para el desarrollo de Farmacoepidemiología en Cuba; 2002.
6. Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Achievements and prospects in worldwide drug safety. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
7. Pérez HB. Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. Farmacología general. La Habana: ECIMED; 2002. p. 124-138.
8. Adis International. Drug safety: pharmacovigilance in focus. New Zealand: Adis International, ltd; 2001.
9. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 16:374-389.
10. Einarson TR, Bergman U, Wiholm BE. Principles and practice of pharmacoepidemiology. Avery's drug traetment. 4th ed. New Zealand: Adis International Limited; 1997. p. 371-392.
11. Kellerman G, Luyten-Kellerman M, Homing MG. Elimination of antipyrine and Benzo(a)pyrene metabolism in cultured human lymphocytes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1976; 20:72.
12. Giudicelli JF, Tillement JP. Influence of sex on drug kinetics in man. *Clinical Pharmacokinetics* 1977; 2:157.
13. Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetics* 1984; 9:189.
14. Martindale. The complete drug reference. 32. ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
15. Meyler's side effects of drugs. An Enciclopedia of adverse reactions and interactions. 12 ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1992.
16. Physician Desk Referente. 55th ed. New Jersey: Medical economics; 2001.
17. Goodman GA. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9. ed. Ciudad México: McGraw-Hill Interamericana; 1996.
18. Flórez J. Farmacología Humana. 3^a ed. Barcelona: Masson; 1997.
19. Rang PH, Dale MM, Ritter MJ. Farmacología. 4^a ed. Madrid: Harcourt S.A; 2000.
20. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la farmacoepidemilogía en Cuba. Formulario nacional de medicamentos. La Habana: ECIMED; 2003.

ANEXOS

Gráfico 1

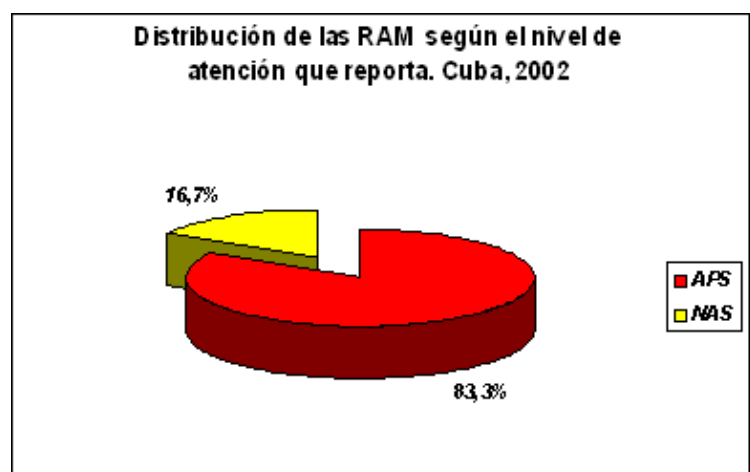


Gráfico 2

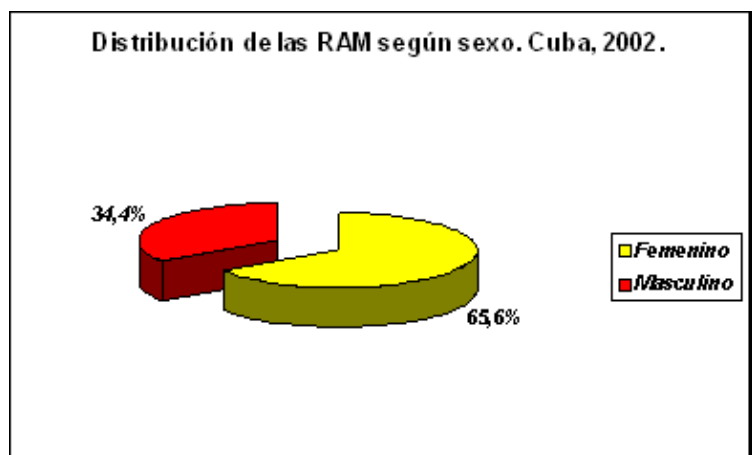


Tabla 3. Distribución de las RAM según la causalidad. Cuba, 2002.

CAUSALIDAD	No.	%
<i>DEFINITIVA</i>	<i>13</i>	<i>6.8</i>
<i>PROBABLE</i>	<i>170</i>	<i>88.5</i>
<i>POSIBLE</i>	<i>8</i>	<i>4.2</i>
<i>CONDICIONAL</i>	<i>1</i>	<i>0.5</i>
<i>Total</i>	<i>192</i>	<i>100</i>

Tabla 4. Distribución de las RAM según el desenlace. Cuba, 2002.

DESENLACE	No.	%
<i>RECUPERADO</i>	<i>180</i>	<i>93.8</i>
<i>RECUPERADO CON SECUELA</i>	<i>1</i>	<i>0.5</i>
<i>NO RECUPERADO</i>	<i>10</i>	<i>5.2</i>
<i>MORTAL</i>	<i>1</i>	<i>0.5</i>
<i>Total</i>	<i>192</i>	<i>100</i>

Tabla 5. Distribución de las RAM según la edad. Cuba, 2002.

EDAD	No.	%
<i><1 año</i>	<i>29</i>	<i>15.1</i>
<i>1-9</i>	<i>12</i>	<i>6.2</i>
<i>10-19</i>	<i>11</i>	<i>5.7</i>
<i>20-29</i>	<i>19</i>	<i>9.9</i>
<i>30-39</i>	<i>38</i>	<i>19.8</i>
<i>40-49</i>	<i>32</i>	<i>16.7</i>
<i>50-59</i>	<i>27</i>	<i>14.1</i>
<i>60 ó +</i>	<i>24</i>	<i>12.5</i>
<i>Total</i>	<i>192</i>	<i>100</i>

Tabla 6. Distribución de las RAM según la localización. Cuba, 2002.

LOCALIZACIÓN DE LA RAM	RAM	TOTAL	
		No. n=192	%
Cardiovascular	Hipertensión arterial	7	3.7
	Hipotensión arterial	1	0.5
	Taquicardia	3	1.6
	Trombosis venosa profunda	1	0.5
Subtotal		12	6.3
Digestivo	Candidiasis oral	1	0.5
	Colitis asociada a antibióticos	1	0.5
	Disgeusia	1	0.5
	Estomatitis	1	0.5
	Gingivitis	2	1.0
	Gingivorragia	1	0.5
	Glositis	1	0.5
	Hemorragia gastrointestinal	12	6.3
	Hiperplasia gingival	1	0.5
Ictericia	5	2.6	
Subtotal		26	13.5
Endocrino	Ginecomastia	1	0.5
	Hipoglicemia	3	1.6
Subtotal		4	2.1
Órganos de los sentidos	Anopsia bilateral temporal	1	0.5
	Cambios en la percepción de los colores	1	0.5
	Midriasis	3	1.6
	Ulceras corneales	1	0.5
	Visión borrosa	3	1.6
Subtotal		9	4.7
Piel y anejos	Alopecia	2	1.0
	Dermatitis alérgica	1	0.5
	Eritema polimorfo	1	0.5
	Fotosensibilidad	1	0.5
	Necrólisis tóxica epidérmica	1	0.5
	Rash cutáneo	4	2.1
	Síndrome de stevens-johnson	1	0.5
Rash cutáneo	1	0.5	
Subtotal		12	6.3
Renal	Cistitis	2	1.0
	Disuria	2	1.0
	Insuficiencia renal aguda	1	0.5
	Oliguria	3	1.6
	Orinas turbias	1	0.5
	Poliuria	1	0.5
	Tenesmo	1	0.5
	Hematuria	1	0.5
Subtotal		12	6.3
Reproductor	Sangramiento vaginal	1	0.5
Subtotal		1	0.5
Respiratorio	Depresión respiratoria	1	0.5
	Epistaxis	3	1.6
	Espasmo bronquial	1	0.5
Subtotal		5	2.6
SNC y periférico	Abombamiento de la fontanela	26	13.5
	Alucinaciones	2	1.0
	Confusión mental	1	0.5
	Convulsiones	5	2.6
	Depresión	3	1.6
	Efecto paradójico	2	1.0
	Estado estuporoso	1	0.5
	Hipo	1	0.5
	Incontinencia urinaria	3	1.6
Psicosis tóxica	1	0.5	

	<i>Somnolencia</i>	1	0.5
	<i>Vértigos</i>	4	2.1
	<i>Confusión mental</i>	3	1.6
	<i>Convulsiones</i>	1	0.5
<i>Subtotal</i>		54	28.1
<i>SOMA</i>	<i>Artralgia</i>	2	1.0
	<i>Polimialgia</i>	1	0.5
	<i>Tenodinia (tendón de aquiles)</i>	1	0.5
<i>Subtotal</i>		4	2.1
<i>Sistémicas</i>	<i>Edema angioneurótico</i>	15	7.8
	<i>Reacción anafiláctica</i>	2	1.0
	<i>Shock anafiláctico</i>	4	2.1
<i>Subtotal</i>		21	10.9
<i>Hemolinfopoyético</i>	<i>Anemia aplásica</i>	1	0.5
	<i>Anemia hemolítica</i>	1	0.5
	<i>Aplasia medular severa</i>	1	0.5
	<i>Equimosis</i>	1	0.5
	<i>Granulocitopenia</i>	1	0.5
	<i>Lesiones purpúricas en extremidades</i>	1	0.5
	<i>Leucopenia</i>	2	1.0
	<i>Neutropenia</i>	1	0.5
	<i>Petequias</i>	12	6.2
	<i>Trombocitopenia</i>	2	1.0
<i>Hematomas</i>	9	4.7	
<i>Subtotal</i>		32	16.6

Gráfico 7

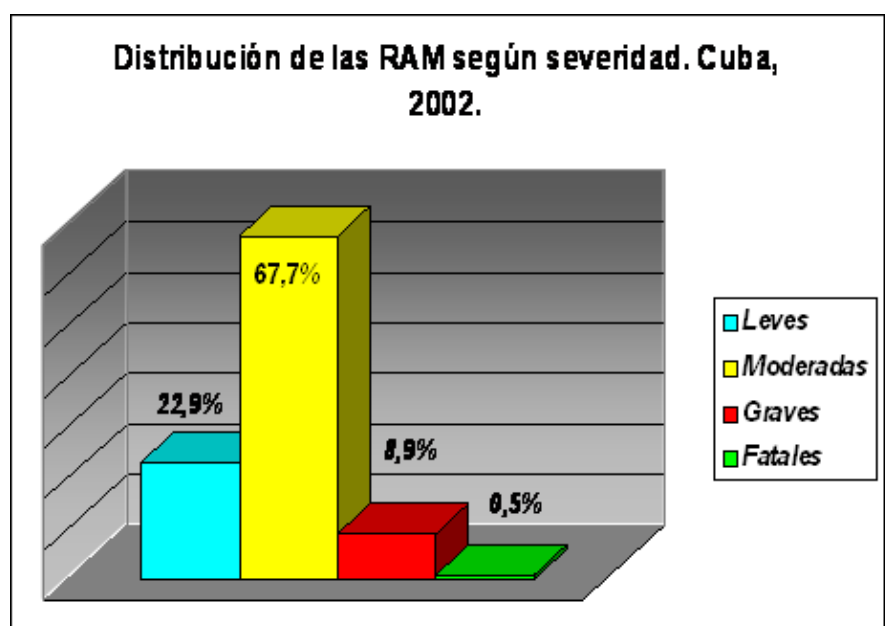


Tabla 8. Distribución de la severidad de las RAM según el sexo. Cuba, 2002.

<i>SEXO</i>	<i>FEMENINO</i>		<i>MASCULINO</i>	
	<i>No. n=126</i>	<i>%</i>	<i>No. n=66</i>	<i>%</i>
<i>SEVERIDAD</i>				
<i>Leves</i>	29	23.0	15	22.7
<i>Moderadas</i>	85	67.5	45	68.2
<i>Graves</i>	11	8.7	6	9.1

<i>Fatales</i>	<i>1</i>	<i>0.8</i>	<i>0</i>	<i>0.0</i>
----------------	----------	------------	----------	------------

Gráfico 9

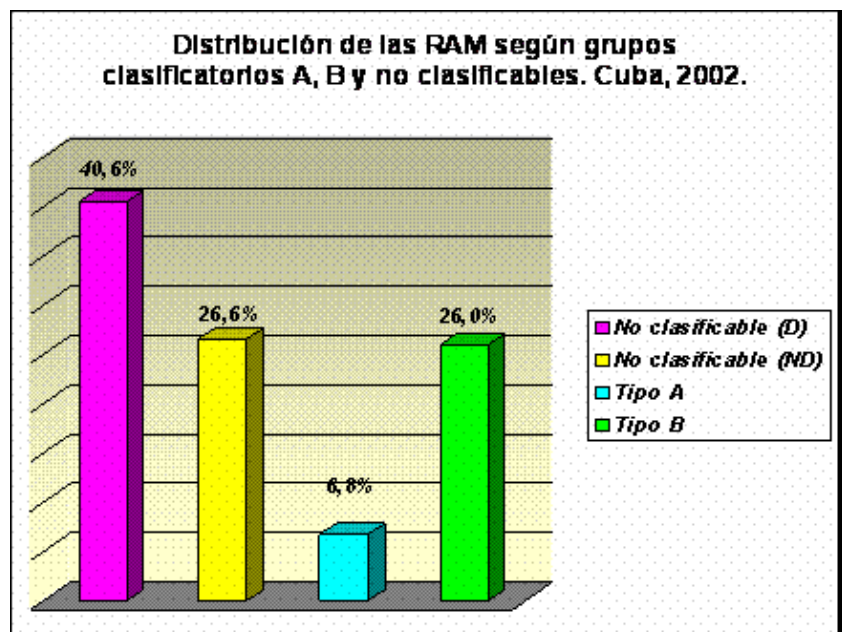


Tabla 10. Distribución de la severidad de las RAM según los grupos clasificatorios A, B y no clasificables. Cuba, 2002.

CLASIFICACIÓN DE LA RAM	NO CLASIFICABLE (D)		NO CLASIFICABLE (ND)		TIPO A		TIPO B	
	No. n=78	%	No. n=51	%	No. n=13	%	No. n=50	%
<i>Leves</i>	20	25.6	12	23.5	2	15.4	10	20.0
<i>Moderadas</i>	53	68.0	36	70.6	9	69.2	32	64.0
<i>Graves</i>	5	6.4	3	5.9	2	15.4	7	14.0
<i>Fatales</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0

Tabla 11. Distribución de las RAM según los mecanismos de producción. Cuba, 2002.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN	No.	%
<i>Desconocido</i>	129	67.2
<i>Efecto colateral</i>	7	3.7
<i>Efecto paradójico</i>	2	1.0
<i>Efecto secundario</i>	5	2.6
<i>Idiosincrasia</i>	1	0.5
<i>Interacción medicamentosa</i>	1	0.5
<i>Mecanismo inmunológico</i>	47	24.5
<i>Total</i>	192	100

Tabla 12. Distribución de las RAM según la severidad y los mecanismos de producción. Cuba, 2002.

SEVERIDAD	LEVES	MODERADAS	GRAVES	FATALES

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN								
	No. n=44	%	No. n=130	%	No. n=17	%	No. n=1	%
<i>Desconocido</i>	32	72.7	89	68.5	8	47.0	0	0.0
<i>Efecto colateral</i>	2	4.6	5	3.8	0	0.0	0	0.0
<i>Efecto paradójico</i>	0	0.0	2	1.5	0	0.0	0	0.0
<i>Efecto secundario</i>	0	0.0	4	3.1	1	5.9	0	0.0
<i>Idiosincrasia</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100
<i>Interacción medicamentosa</i>	0	0.0	0	0.0	1	5.9	0	0.0
<i>Mecanismo inmunológico</i>	10	22.7	30	23.1	7	41.2	0	0.0

Tabla 13. Frecuencia de las RAM no clasificables no descritas posibles señales de acuerdo al fármaco sospechoso. Cuba, 2002.

RAM	FÁRMACO SOSPECHOSO	NÚMERO DE REPORTE
<i>Hematomas</i>	<i>Indometacina</i>	2
<i>Hipertensión arterial</i>	<i>Ciprofloxacino</i>	2
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	<i>Dinitrato de isosorbide</i>	2
<i>Ictericia</i>	<i>Paracetamol</i>	5