

CENTRO PARA EL DESARROLLO DE LA FARMACOEPIDEMOLOGIA (CDF)

Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004

AUTORES: *Lic. Francisco Debesa García **, *Dra. Giset Jiménez ***, *Tec. Jenny Avila Pérez ***, *Dra. Blanca Gc ***, *Dr. Julián Pérez Peña ****, *DrC Rogelio Fernández Arguelles*****

Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Diplomado en Farmacoepidemiología, Vicedirector. CDF. Dirección: Calle 44 No 502 esq. 5ta Avenida. Miramar. Playa. Ciudad de La Habana.

Telf: 202 6447, 209 6977, 204 0924 (Trabajo) 209 58 33 (Casa)

Email frank@mcdcf.sld.cu

*** Especialistas Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF*

**** Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología*

***** Universidad Autónoma de Nayarit.*

RESUMEN

Fundamento: Se describen los principales resultados alcanzados por el sistema cubano de Farmacovigilancia durante el año 2004.

Métodos: Durante 12 meses, los casos se identificaron mediante el sistema de notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Resultados: Se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia 7 063 notificaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que contenían 13 500 a razón de **1.9** RAM por notificación, de ellas **3185** fueron "importantes" para un 35.1% (según criterios para determinar RAM importantes de la UCNFv, en las Normas y procedimientos de trabajo del Sistema cubano de Farmacovigilancia). La tasa de notificación anual fue de **628** notificaciones por millón de habitantes.. El 64.6 % de las RAM correspondió al sexo femenino y el 35.4 % al masculino. En cuanto al nivel de asistencia, la atención primaria es la que más notifica con 85%. La relación de reacciones leves respecto a moderadas y graves fue de (48.3%/51.4%), que continúa con un balance muy bueno en relación al reporte por severidad. Se reportaron 23 reacciones con desenlace fatal, para un 0.3%.

Conclusiones: A pesar de la disminución en cuanto al número de notificaciones recibidas en nuestra unidad, con respecto al año anterior, aun se encuentra entre las tasas de notificación mas altas de los países miembros del sistema internacional de monitoreo de reacciones adversas a los medicamentos, por otra parte dada la calidad de las mismas permitieron cuantificar y caracterizar las RAM, teniendo además un gran valor para generar alertas y vigilar la seguridad de los medicamentos que circulan en nuestro país.

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible^(1, 2, 3).

La Unidad coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, ubicada en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, ya cumplió sus 5 primeros años de actividad, la creación de la misma en el año 2000 dio un gran impulso al desarrollo de esta actividad en nuestro país y ha permitido que cada vez más los resultados de este trabajo se tomen como bandera en muchos países que ven como con pocos recursos y muchos deseos y empeño se pueden lograr también grandes resultados^(4, 5, 6).

MÉTODOS

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

RESULTADOS

Durante el año 2004 se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovilancia 7063 notificaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que contenían 13 500 a razón de **1.9** RAM por notificación, de

ellas **3185** fueron “importantes” para un 35.1% (según criterios para determinar RAM importantes de la UCNFv, en las Normas y procedimientos de trabajo del Sistema cubano de Farmacovigilancia).

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

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

AÑO	1977	1980	1984	1988	1990	1991	1992	1993	1994	1995
RAM	33	207	596	738	585	321	266	147	282	494
AÑO	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
RAM	1180	4283	8226	20 000	28 450	16 695	18 206	12 601	7 063	

Fuente: Archivos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

En la tabla 2 se muestra la distribución de las reacciones por subgrupos terapéuticos y fármacos más reportados, siendo los antimicrobianos (32.9%), analgésicos no opioides (16.729%), antihipertensivos (11.9%), vacunas (6.4%); antiasmáticos (3.5%) y antiparasitarios (3.4%) los que más produjeron efectos adversos.

Los sistemas de órganos más afectados se presentan en la tabla 3, siendo estos piel y apéndices (30.6%), gastrointestinal (19.5%), sistema nervioso central y periférico (15.3%), cardiovascular (10.1%) y cuerpo como un todo (9.7%).

La distribución según sexo, fue de un 64.6 % de RAM para el sexo femenino y un 35.4 % para el masculino.

El comportamiento por grupo etáreo mantuvo un mayor número de RAM reportadas para los adultos con un 61.9% de las notificaciones.

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

Los médicos especialistas MGI, los que más notifican siguiendo en orden de importancia a los licenciados en Ciencias Farmacéuticas y los técnicos en enfermería

La relación de reacciones leves respecto a moderadas y graves para el periodo estudiado fue de 48.3%/51.4% (Tabla 4).

Se detectaron por parte de nuestro sistema un total de 23 reacciones adversas con desenlace fatal, para un 0.3%.

Las reacciones de baja frecuencia de aparición detectadas fueron 1989 para un 28.2%

La relación de causalidad se comportó de igual manera que en años anteriores, con un 79.9% de reacciones definitivas y probables y sólo un 0.3% de reacciones no relacionadas

DISCUSIÓN

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

Sería bueno señalar que el comportamiento en cuanto al sexo se ha mantenido sin grandes variaciones en los

últimos 4 años, lo cual habla a favor de una estabilidad en el reporte.

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

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

Son resultados alentadores que en este año 2004 la relación de reacciones moderadas y graves respecto a leves se encuentra casi igual en el número de reportes, con mayoría para las moderadas y graves que son realmente las que busca el sistema por su posible incidencia en la morbimortalidad, lo que indica que el trabajo que se ha venido realizando ha redundado en una mayor búsqueda de las reacciones más graves. Este resultado se ha mantenido con este comportamiento en los últimos años como se muestra en la tabla no 4 .

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

El hecho de que sólo el 0.4% del total de las reacciones recibidas correspondió a reacciones no relacionadas confirma la calidad de los reportes y de los evaluadores en los centros provinciales de farmacovigilancia.

Las asociaciones fármaco – RAM muy importantes y con baja frecuencia de aparición 1989 (28.2%) en el año, han aumentado más del doble con respecto al año anterior, demostrándose así el conocimiento de las RAM y sus mecanismos de producción por parte de los notificadores y el entrenamiento en los cursos recibidos, y en cuanto a la información de retroalimentación brindada. (8)

Cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, se puede apreciar, como las mismas han aumentado considerablemente en cantidad a partir de 1996, fecha en que comienza a funcionar la Red Nacional de Farmacoepidemiología y como ha disminuido este año. No obstante ha sido prioridad, a partir de julio de 1999, con el inicio del trabajo de la Unidad Coordinadora, la tarea de comenzar a trabajar arduamente en lograr cada vez más una mayor calidad en el ya elevado número de notificaciones que estamos recibiendo anualmente. En este año se han tenido que elaborar un grupo de iniciativas debido a la salida, de la red de Farmacoepidemiología, de un número elevado de especialistas médicos a brindar su ayuda solidaria en la mejora de la salud de pueblos hermanos y por tanto hemos cubierto estos espacios con otros profesionales y técnicos de salud que vienen haciendo un gran esfuerzo por mantener y mejorar nuestros indicadores de proceso, de manera que continúe la tendencia al aumento de la calidad de las notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora, manteniendo el número de notificaciones que hoy sitúa a Cuba entre los primeros países que más notificaciones recibe en su sistema nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. Madrid 2000.
2. Viewpoint. Parte 1 Vigilando hacia medicinas más seguras. The Uppsala Monitoring Centre 2003
3. Capella D, Laporte JR. La notificación de reacciones adversas a medicamentos. En Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2 ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 147-70
4. News from around the world. Uppsala Reports. 2004 July; 26: 12
5. Debesa F, Llovet S. La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. Resumed 2000; 13(5):216-24
6. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Estrategia de la Farmacoepidemiología y de la Farmacia Principal Municipal (FPM); febrero 1999.
7. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Avila J. La estrategia de la Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Fármacos [serie en internet]. 2001 [citado 23 mayo 2004]; 4(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/042001/coverpage.htm>

8. Debesa F, Jiménez G, Avila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I, Bastanzuri T. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Revista Cubana de Farmacia 2002; 36 (suplemento especial No 2): 214.
9. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Pérez J, Avila J. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2001. [serie en internet]. 2003 [citado 23 mayo 2004] 19 (4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mqi/vol19_4_03/mqi13403.htm
10. De Abajo J F. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión en los objetivos de la Farmacoepidemiología. Rev. Esp. de Salud Publica 2001; 75 (4): 281-84.

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

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

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

Tabla 3: Sistema /Organo de las reacciones notificadas. Cuba 2004.

SISTEMA / ORGANO	No.	%
Piel y apéndices	2159	30.6
Gastrointestinal	1377	19.5
Sistema nervioso central y Periférico	1079	15.3
Cardiovascular	717	10.1
Cuerpo como un todo. Generales	688	9.7

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

Tabla 4: Reacciones adversas según severidad durante los años 2002, 2003 y 2004.

RAM SEVERIDAD	2002. NO (%)	2003 NO (%)	2004 NO (%)
Leves	10 050 (55.2%)	6574 (52.2%)	3412 (48.3%)
Moderadas	7282 (40.0%)	5706 (45.3%)	3517 (49.8%)
Graves	819 (4.5%)	267 (2.1%)	111 (1.6%)
Mortales	55 (0.3%)	54 (0.4%)	23 (0.3%)

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

Tabla 5: Reacciones graves. Año 2004

Fármaco	Notificaciones	RAM
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.

Tabla 6: Reacciones mortales 2004.

FARMACO (No de casos)	REACCIÓN (No de casos)	OTROS FARMACOS	IMPUTABILIDAD
enicilina 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
enicilina 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
streptoquinasa R (1)	Disnea	-	Probable
Fenitoína (1)	Necrosis Tóxica Epidérmica	-	Probable
Hierro Dextran (1)	Paro cardiorrespiratorio	Eritropoyetina	Probable
Paracetamol (1)	Necrosis Tóxica Epidérmica	-	Probable
angre transfusión (1)	Paro cardiorrespiratorio	-	Probable
Viagra (1)	Hipotensión	Digoxina	Posible

Tabla 7: Reacciones 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 Nalidíxico	50 (43.5)	Abombamiento de fontanela, afonía, alucinaciones, cianosis, petequias, rash, urticaria, alteraciones de la visión.