

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

**Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año  
2002**

-  
*AUTORES: Lic. Francisco Debesa García \*, Dra. Giset Jiménez \*\*, MSc. Teresa Bastanzuri \*\*, Tec. Jenny Av  
Pérez \*\*, Dra. Blanca González \*\*, D r. Julián Pérez Peña \*\*\**

· **Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Diplomado en Farmacoepidemiología, Jefe 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 ( Trabajo)**

**209 58 33 (Casa)**

**Email [frank@mcd.f.sld.cu](mailto:frank@mcd.f.sld.cu)**

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

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

·

**Ciudad de la Habana, 2003**

## RESUMEN

**Fundamento:** Se describe el funcionamiento y principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia durante el año 2002 en todos los niveles de salud del país..

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

**Resultados:** Se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia 18 206 notificaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que contenían 34 190 sospechas de RAM, para una tasa de notificación de 1627 reportes x 1 000 000 de habitantes, el 64.2 % de las RAM correspondió al sexo femenino y el 35.8 % al masculino.

En cuanto al nivel de asistencia, la atención primaria es la que más notifica con 79,4%, fueron resultados alentadores que en el año 2001 la relación de reacciones Leves respecto a moderadas y graves fue de (55.2%/44.8%) continua con un balance bastante bueno en relación a el reporte por severidad. Se reportaron 55 reacciones con desenlace fatal, para un 0.3%.

**Conclusiones:** Las notificaciones recibidas en nuestro unidad nos permitieron cuantificar y caracterizar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), teniendo además un gran valor para generar alertas y vigilar la seguridad de los medicamentos que circulan en nuestro país.

## INTRODUCCIÓN

"Los medicamentos son venenos útiles". De esta manera tan simple como efectiva define el farmacólogo inglés James W Black, premio Nobel de medicina, las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño si concurren circunstancias que lo favorecen.

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tuvo lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfanilamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el cual se crea la Food and Drug Administration (FDA), primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.

La 2da advertencia tiene a Europa como escenario, a comienzos de la década de los 60' cuando la llamada "revolución de los medicamentos" se encuentra en pleno apogeo y la confianza en ellos y en la posibilidad del hombre para combatir las enfermedades parecen ilimitadas. Nada menos que 70 principios activos nuevos se introducían cada año (hoy no suelen ser mas de 30). En este clima de euforia tiene lugar en Alemania un brote de una malformación congénita hasta entonces extremadamente rara llamada meromelia o focomelia. Se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, a modo de aletas. En 1958 se describía el 1er caso, en 1959 eran ya 17, 126 en 1960 y 477 en 1961.

El brote no parecía confinado a Alemania y comenzaron a aparecer casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se penso en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos.

El problema de los efectos adversos de los medicamentos no es nuevo. Desde tiempos inmemorables, la sabiduría popular afirmaba que "Hay remedios peores que la enfermedad" Sin duda, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son tan antiguas como la historia y es lógico que así sea si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno. Las primeras noticias en la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo pasado, entre algunos ejemplos que ilustran esto tenemos se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales.<sup>1</sup>

Esto no significa que las RAM fueran descubiertas de manera mas o menos rápida, transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetil salicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal..<sup>1</sup>

Es sin lugar a dudas a raíz del desastre de la talidomida que se toma conciencia a nivel mundial del peligro de un uso de medicamentos sin un sistema de vigilancia, creándose en 1970, después de un programa piloto que inicio en 1968, un sistema coordinado por la OMS de monitoreo internacional de reacciones adversas a medicamentos que utiliza como sistema de detección y cuantificación el de notificación voluntaria, realizada por el prescriptor, de las sospechas de efectos indeseables que los fármacos provocan en sus pacientes, este programa que actualmente tiene su centro coordinador internacional en Uppsala cuenta ya con 63 países miembros en activos y 6 asociados, este numero de países se ha venido incrementando de forma rápida en los últimos años a raíz de los resultados de los países que iniciaron la experiencia, nótese que hasta el año 1993 solo habían 35 países miembros.

En cada país participante hay al menos un centro nacional, en otros como Cuba y España, existen centros regionales enlazados al centro coordinador nacional, estos centros regionales reciben la información, la analizan, clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se procesa la información y se envía mensualmente al centro nacional quien realiza un análisis general en busca de

posibles señales y cada tres meses envía la información a la base de datos del centro colaborador internacional del programa en Uppsala.

## PRINCIPALES RESULTADOS DEL SISTEMA CUBANO DE FARMACOVIGILANCIA.

Durante el año 2002 se recibieron en la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia **18 206** notificaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que contenían 34 190 sospechas de RAM, para una tasa de notificación de 1627 reportes x 1 000 000 de habitantes, reportándose en general aproximadamente 2 sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) por notificación, *cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, como las mismas han aumentado considerablemente en cantidad a partir de 1996 fecha en que comienza a funcionar la red nacional de Farmacoepidemiología*

### **Comportamiento de las notificaciones recibidas en el Centro Nacional de vigilancia Farmacológica desde el año 1977 hasta Diciembre de 2002**

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		
	RAM	1180	4283	8226	20 000	28 450	16 695	18 206		

**Fuente:** Archivos de la Unidad Coordinadora nacional de Farmacovigilancia

En la **tabla 1** se muestra la distribución de las reacciones por subgrupos terapéuticos y fármacos más reportados, siendo los Antimicrobianos, AINES, Antihipertensivos, Vacunas y Antiasmáticos los mas afectados.

Los sistemas de órganos más afectados se presentan en la **tabla 2**. Siendo estos Piel y apéndices, Sistema Nervioso Central y periférico, Gastrointestinales, Sistema nervioso autónomo, Cuerpo como un todo (Generales), Cardiovasculares generales y Respiratorio

La distribución según sexo se comporta con un **64.2 %** de RAM para el sexo femenino y el **35.8 %** al masculino.

El comportamiento por grupo etáreo mantuvo un mayor número de RAM reportadas para los adultos (entre 21 y 39 años), dado porque es el grupo poblacional que más se atiende en la atención primaria

En cuanto al nivel de asistencia, la atención primaria continua siendo la que más notifica con un **79.4%** y la atención secundaria ha comenzado a tener un discreto aumento reportando este año un **16.9%**.

Los médicos especialistas MGI los que más notifican siguiendo en orden de importancia los licenciados en Ciencias Farmacéuticas y las enfermeras

La relación de reacciones leves respecto a moderadas y graves para el periodo estudiado fue de **55.2%/44.8%** (Tabla 3)

Se detectaron por parte de nuestro sistema un total de 55 reacciones adversas con desenlace fatal, para un 0.3%.

La relación de Causalidad se comportó de igual manera en todo el año siendo de 82.7% reacciones probables

## DISCUSIÓN

Cuando se realiza un análisis de los medicamentos mas reportados, se observa como el Captopril ocupa el primer lugar debido al alto número de reacciones de tipo leve, predominando en primer lugar, la tos, seguida por cefalea y rubor, no siendo el mismo caso de la Benzilpenicilina procaínica, fármaco con un alto porcentaje de reacciones entre moderadas y graves, sobre todo del tipo de hipersensibilidad. El caso de los Antiinflamatorios no esteroideos (Piroxicam, Paracetamol, Indometacina y Naproxeno), 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.

Además de estos fármacos, otros 8 sobrepasaron las 500 reacciones notificadas, en el orden siguiente: Ciprofloxacina (778), Vacuna DPT (707), Espasmofoforte (696), Atenolol (688), Nifedipina (667), Eritromicina (664), Metoclopramida (627) y Metronidazol (520).

Fueron reportados fármacos sospechosos, derivados de la sangre, vacunas y medios diagnósticos, resaltando el número de reportes a productos de medicina natural (1026 para un 5.6%), los que han presentado un incremento en las notificaciones como sospechosos de producir efectos indeseables.

A nuestra Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia han llegado reportes a los siguientes productos naturales: Caña Santa jarabe, Guayaba tintura, Thuya (Homeopatía), Ají tintura, Acupuntura, Aloe, Añil Cimarron tintura, Cayeput, Calabaza papelillos, Caléndula, Cañandonga, Imefasma, Jengibre tintura Naranja agria tintura, Orégano jarabe, Pasiflora, Propolisina, Propóleo, Manzanilla crema, Mangle Rojo mellito, Menta tintura, Poción sedante, Pino macho tintura, Quita dolor, Hierba Buena (extracto fluido), Hipolip, Llantén, Tilo, Toronjil de menta, Naranja dulce, Calcárea carbónica (homeopatía), Fango medicinal, Electroacupuntura, Moxibustión, Terapia neural y Magnetoterapia.

Seria bueno señalar que el comportamiento en cuanto al sexo se ha mantenido sin grandes variaciones en el año 2002 en relación con años anteriores.

La atención primaria continua siendo la que más notifica al sistema cubano de farmacovigilancia, no obstante se observa un discreto incremento en el nivel secundario de salud, esto se debe a la labor que se viene realizando para rescatar la notificación de sospechas de RAM en el ámbito hospitalario por parte de todas las unidades provinciales de farmacovigilancia y la Unidad Coordinadora Nacional.

No obstante aun 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 el año 2002 la relación de reacciones moderadas y graves respecto a leves se encuentra casi igual en el número de reportes, lo que indica que el trabajo que se ha venido realizando con las Unidades provinciales de farmacovigilancia en el último periodo ha redundado en una mayor calidad de las notificaciones en la búsqueda de las más graves.

En cuanto a las reacciones con desenlace fatal, el mayor peso lo tiene el Shock anafiláctico, producido por Penicilinas (Sódica, Procaínica y Benzatínica) con 15 de los casos, 5 casos producidos por Estreptoquinasa, 3 casos por Fentanyl, 2 por Intacglobin, 2 por Fenoximetilpenicilina, 2 Globulos y un grupo de 26 fármacos con 1 reacción percapita, Además hubo 24 casos con relación de causalidad Posible, por la existencia de causas alternativas y/o por estar implicado el fármaco de forma indirecta en la muerte del paciente, 11 se clasificaron como condicionales por necesidad de continuar la investigación y 2 fueron clasificadas como no relacionadas al concluir la investigación.

El hecho de que sólo el 0.2% 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 han aumentado de forma considerable con respecto al año anterior en el que estas asociaciones eran muy pocas, 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.

## CONCLUSIONES

Se puede apreciar claramente, cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, como las mismas han aumentado considerablemente en cantidad a partir de 1996 fecha en que comienza a funcionar la red nacional de Farmacoepidemiología. 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 mas una mayor calidad en el ya número elevado de notificaciones que estamos recibiendo anualmente. En este año se ha logrado que

continúe la tendencia al aumento de la calidad de las notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora manteniéndose elevado el número de notificaciones que sitúa en Cuba entre los primeros países que más notificación recibe en su sistema nacional, Todos estos resultados nos llenan de optimismo y pensamos que se viene sedimentando poco a poco una cultura en la notificación de sospechas de reacciones adversas fundamentalmente en la atención primaria de salud que ha sido en este periodo el eslabón fundamental en el desarrollo de esta actividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1.- Laporte J.R, Tognoni G.; Principios de Epidemiología del medicamento. 2da Edición Barcelona, Masson-Salvat Medicina, 1993: 271.

## ANEXOS

**Tabla 1:** Distribución de las reacciones por subgrupos terapéuticos y fármacos más reportados

<b>ATC</b>	<b>SUBGRUPO TERAPEUTICO</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>J01</b>	<b>Antimicrobianos</b>	<b>9361</b>	<b>27.3</b>
	<i>Benzilpenicilina procaínica</i>	2527	13.9
	<i>Co-trimoxazol</i>	1102	6.0
	<i>Penicilina sódica</i>	1029	5.6
<b>M01A</b>	<b>AINES</b>	<b>6629</b>	<b>19.4</b>
	<i>Naproxeno</i>	1254	6.9
	<i>Indometacina</i>	1120	6.1
	<i>Piroxicam</i>	1100	6.0
<b>C01</b>	<b>Antihipertensivos</b>	<b>4665</b>	<b>13.6</b>
	<i>Captopril</i>	3161	17.4
	<i>Atenolol</i>	723	4.0
<b>J07</b>	<b>VACUNAS</b>	<b>1580</b>	<b>4.6</b>
	<i>Vacuna Triple Bacteriana (DPT)</i>	947	5.2
	<i>Vacuna Antisarampion</i>	231	0.7
<b>R02</b>	<b>Antiasmáticos</b>	<b>1943</b>	<b>5.8</b>
	<i>Aminofilina</i>	1096	6.0

**Tabla 2:** Sistema /Organo de las reacciones notificadas.

<b>SISTEMA / ORGANO</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Piel y apéndices	7743	22.6
Sistema nervioso central	5655	16.5
Gastrointestinal	4520	13.2
<i>Sistema nervioso autónomo</i>	4438	13.0
Generales	3405	9.9
Cardiovascular	3027	8.8
Respiratorio	1817	5.3

**Tabla 3:** Reacciones adversas según severidad durante los años 2000, 2001 y 2002.

<b>RAM SEVERIDAD</b>	<b>2000 NO (%)</b>	<b>2001 NO (%)</b>	<b>2002 NO (%)</b>
<i>Leves</i>	27724 (69.7)	6575 (40.6)	10 050 (55.2%)
<i>Moderadas</i>	11058 (27.8)	8534 (52.7)	7282 (40.0%)
<i>Graves</i>	975 (2.4)	1053 (6.5)	819 (4.5%)
<i>Mortales</i>	20 (0.05)	33 (0.2)	55 (0.3%)