

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA



**“REACCIONES ADVERSAS GRAVES POR MEDICAMENTOS:
CONSECUENCIAS SANITARIAS Y COSTOS. CUBA 2003 – 2013”**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la
Salud

AUTORA: Dra. Giset Jiménez López, MsC.

TUTORES: DrC. Ana María Gálvez González
DrC. Anaí García Fariñas

LA HABANA 2015

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA NACIONAL DE SALUD PÚBLICA



**“REACCIONES ADVERSAS GRAVES POR MEDICAMENTOS:
CONSECUENCIAS SANITARIAS Y COSTOS. CUBA 2003 – 2013”**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la
Salud

AUTORA: Dra. Giset Jiménez López, MsC

TUTORES: DrC. Ana María Gálvez González

DrC. Anaí García Fariñas

LA HABANA 2015

***LA CIENCIA MÁS ÚTIL ES AQUELLA CUYO FRUTO ES EL MÁS
COMUNICABLE.***

Leonardo Da Vinci

***LOS MEDICAMENTOS NO TIENEN DERECHO A EXISTIR, SINO COMO UN
INSTRUMENTO DE SERVICIO, SUEÑO DE UN DERECHO DE SALUD QUE
SEA PRIORIZADO CON RESPECTO A LOS INTERESES DEL MERCADO.***

Gianni Tognoni

AGRADECIMIENTOS

A mis tutoras Ana María Gálvez González y Anaí García Fariñas por su constante guía, enseñanza de valores, apoyo incondicional, amistad y por ser ejemplos a seguir.

A Manuel, por el tiempo dedicado a la revisión de este documento y sus siempre atinadas recomendaciones.

A mis amigas Ismary Alfonso Orta, Dulce María Calvo Barbado y María Cristina Lara Bastanzuri por compartir años de estudio, trabajo y excelentes momentos más allá del ámbito profesional.

A la Licenciada Yeny Pérez Flores por toda la ayuda prestada.

A mis compañeros de departamento de Economía de la Salud y profesores de la Escuela Nacional de Salud Pública, especialmente a los Doctores en Ciencias Aida Rodríguez Cabrera y Héctor Bayarre Veá.

A mis compañeros del departamento de Vigilancia Postcomercialización y del Cecmed por brindarme apoyo en la ejecución de la predefensa y en la etapa final del proceso doctoral.

Al doctor Julián Pérez Peña y la gran escuela que representó en mi vida profesional, el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

A los profesionales de la Red de Farmacoepidemiología, actores principales de la farmacovigilancia en el país.

A los oponentes y revisores del documento por su valiosa contribución y a todos los amigos y compañeros de trabajo que me apoyaron en cada paso de este camino recorrido.

DEDICATORIA

A mi hijo Rafael, por darme fuerzas, inspiración y felicidad en la vida.

A mis padres, por la dedicación, el cariño constante y la educación recibida siempre.

A mi Rey, por su incondicionalidad, estímulo para seguir adelante y amor permanente.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Por orden de aparición en el texto.

RAM Reacciones adversas a medicamentos

SNS Sistema Nacional de Salud

Minsap Ministerio de Salud Pública

Cecmed Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos

ARN Autoridad Reguladora Nacional

OMS Organización Mundial de la Salud

FDA Food and Drug Administration de los Estados Unidos

UMC Uppsala Monitoring Centre (Centro de Monitoreo de Uppsala)

Ucnfv Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

CDF Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Esavi Sistema de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación

OPS Organización Panamericana de la Salud

FNM Formulario Nacional de Medicamentos

WHO-ART World Health Organization Adverse Reaction Terminology
(Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud)

ATC Anatomical and Therapeutical Classification (Clasificación Anatómica Terapéutica Química)

DCI Denominación común internacional

EE Evaluación económica

ABC Activity Based Cost (Costo Basado en Actividades)

GRD Grupos Relacionados por el Diagnóstico

PNO Procedimiento Normalizado de Operaciones

RCP Resumen de las Características del Producto

Emcomed Empresa Comercializadora de Medicamentos

Aines Antiinflamatorios no esteroideos

SÍNTESIS

Introducción: los problemas de seguridad y costo de las reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves tienen un peso considerable en los sistemas de salud, pero la evidencia demostrada en los estudios publicados en Cuba, es escasa.

Objetivos: caracterizar las RAM graves, identificar las RAM evitables y determinar el costo de su tratamiento farmacológico inmediato en el país.

Método: se realizó un estudio descriptivo de farmacovigilancia en Cuba (2003 al 2013) y una evaluación parcial de tipo descripción del costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Resultados: se detectaron 74 153 RAM graves. El 97,7% fueron moderadas, con un incremento del reporte en los últimos cuatro años. Se afectó el sexo femenino y las edades pediátricas. Se clasificaron como probables el 77,3 %. El reporte de RAM de baja frecuencia tuvo un incremento en el período del estudio. Se identificaron medicamentos con cambios en el perfil de seguridad. El 5,2% de los reportes fueron evitables y el costo del tratamiento inmediato fue de \$ 62 288,05 CUP. El 57,7% del costo fue por RAM graves evitables.

Conclusiones: la obtención de más de la mitad de las RAM reportadas como graves denota que la farmacovigilancia en Cuba es sensible para su detección. Estas constituyen un problema de salud actual y una carga económica para el Sistema Nacional de Salud.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
Objetivos.....	6
Actualidad y novedad de la investigación.....	6
Estrategia metodológica	8
Aportes	8
CAPÍTULO I	10
Marco teórico y metodológico para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y sus costos.	10
1.1 Salud, salud pública y medicamentos.....	10
1.2 Farmacovigilancia.....	11
1.3 Farmacovigilancia en Cuba	13
1.3.1 Subsistema de farmacovigilancia. Rol de la Unidad Coordinadora Nacional	17
1.4 Elementos que caracterizan a las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)	19
1.5 Evaluación económica en salud	26
1.6 Aspectos conceptuales y metodológicos del costo en salud	27
Consideraciones finales del capítulo	34
CAPÍTULO II	35
Diseño metodológico	35
2.1 Tipo de estudio.....	35

2.2 Universo	35
2.3 Operacionalización de variables	36
2.4 Métodos, técnicas y procedimientos	40
2.4.1. Métodos utilizados en la investigación	40
2.4.2 Fuente de información.....	40
2.4.4 Tratamiento estadístico de la información.....	46
2.5 Consideraciones éticas	48
2.6 Alcance y límites del estudio	48
Esquema de los pasos seguidos en la investigación	50
Consideraciones finales del capítulo	51
CAPÍTULO III	52
Presentación de los resultados.....	52
3.1 Características de las RAM graves	52
3.1.1 Tipos y clasificaciones de las RAM graves	55
3.2 RAM graves evitables	65
3.3 Costo del tratamiento farmacológico de la RAM grave	67
Consideraciones finales del capítulo	72
CAPÍTULO IV.....	73
Discusión de los resultados.	73
4.1 Aspectos que caracterizan a las RAM graves en Cuba	73
4.2 Evitabilidad de las RAM graves en Cuba	87

4.3 Costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves	91
CONCLUSIONES.....	97
RECOMENDACIONES	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXOS	127



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

Los medicamentos han sido un factor clave en la prolongación de la esperanza de vida, la erradicación o el control de ciertas enfermedades y el bienestar general de la población. La importancia que reviste la utilización de medicamentos en la salud de los ciudadanos requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que los mismos puedan ocasionar¹.

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 a la toma de decisiones que permita mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible^{2, 3}.

El beneficio de un medicamento se expresa como el efecto terapéutico demostrado en los estudios clínicos. Los riesgos se refieren a la ocurrencia de reacciones adversas, entre otras implicaciones para la salud³. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), sinónimo de efectos indeseados o adversos, se definen como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas^{2, 3, 4, 5}. Este término en la actualidad incluye las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, el abuso y el uso incorrecto de medicamentos⁶. Las RAM se manifiestan como signos, síntomas, síndromes, alteraciones en los exámenes de laboratorio e incluso enfermedades.

Cuando se utiliza de forma irracional un medicamento, pueden aparecer RAM que se consideran prevenibles o evitables. Las mismas se identifican cuando se evalúa la

pertinencia de la indicación, el esquema terapéutico utilizado, las contraindicaciones y las posibles interacciones farmacológicas, entre otros aspectos⁷.

Las RAM consideradas graves incluyen: cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la misma, el aumento de la observación y/o atención de urgencia, que ocasione una discapacidad o invalidez persistente, o que origine una anomalía congénita o defecto de nacimiento^{8, 9, 10}. Por lo tanto, las RAM graves contienen aquellas que se clasifican por los sistemas de farmacovigilancia como: moderadas, graves propiamente dichas y mortales, excluyendo las que son leves^{9, 10}.

Las RAM se reconocen como un problema de salud a nivel mundial¹¹. Son especialmente frecuentes en el ámbito hospitalario y en los servicios de urgencia, ya que inciden desfavorablemente en la evolución clínica de los pacientes y aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria. La incidencia de RAM encontrada en diversos estudios en Inglaterra¹², Estados Unidos^{13, 14, 15, 16}, India¹⁷, España¹⁸, Francia¹⁹ y México¹¹ entre otros, varía entre el uno y el 30 %, como resultado de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las mismas, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos muestran que la incidencia de RAM en los pacientes hospitalizados está entre el 10 % y el 20 %¹¹.

En España, en un metanálisis de ensayos clínicos realizado en el año 2007 se obtuvo como resultado que la estimación de la aparición de RAM en pacientes españoles fue del 13 %. De ellas, las RAM graves se presentaron en el 12 % y las mortales representaron el 0,1 %. Además, se hospitalizaron procedentes de urgencias por RAM el 5,1 % de los pacientes²⁰.

En otro estudio realizado en la India en el 2011, se evidenció que los errores de medicación pueden causar efectos adversos prevenibles en el 1,4 % de los pacientes hospitalizados y que los mismos motivaron entre un 4,7 % y un 5,3 % de los ingresos hospitalarios, con un costo medio por estancia próximo a 3 000 euros²¹. En Alemania, un estudio publicado en ese mismo año tuvo como resultados que el costo en salud para tratar las RAM fue de 816 millones de euros, el 58 % de los costos fueron por hospitalizaciones y el 21 % por tratamiento y cuidados a largo plazo²².

En una revisión sistemática realizada en el año 2012 por autores españoles se concluyó que los estudios sobre los costos de las RAM tienen diseños heterogéneos, evalúan los costos directos sanitarios hospitalarios y sus resultados indican que las RAM generan costos elevados²³.

En América Latina y el Caribe, se hacen esfuerzos para documentar las RAM, pero esta actividad es relativamente reciente²⁴. En un estudio realizado en Brasil durante el periodo 2002-2007, se identificaron 230 reacciones adversas, la mayoría de ellas prevenibles. Se detectaron problemas en la preparación y la administración de medicamentos en el 64,3 %, omisión del medicamento en un 50,9 % y la indicación de dosis inadecuada en un 16,5 %²⁵. En Colombia en el año 2007 se notificaron 448 reportes de RAM en una institución de tercer nivel, de las cuales fueron prevenibles el 24,8 %²⁶. Otro estudio realizado en el 2008 en Argentina encontró que del total de las RAM detectadas, 469 (19,4 %) fueron graves, debido a que provocaron la hospitalización²⁷.

Los problemas de seguridad y costo de las RAM están descritos en la literatura internacional. Estas tienen un peso considerable en los sistemas de salud y en la sociedad, pero las evidencias se limitan al ámbito de un hospital específico o región

de un país determinado^{11, 25}. La descripción y valoración del costo de tratamiento de la RAM gana en importancia y actualidad.

En Cuba, se comercializan 808 especialidades farmacéuticas, incluidas en el cuadro básico de medicamentos del país²⁸, las cuales son objeto de seguimiento para la evaluación de su seguridad. La farmacovigilancia nacional exhibe una tasa elevada de reporte de RAM (entre 600 y 1 000 notificaciones por millón de habitantes)²⁹. En el año 2012 se encontró un 22,8 % de ingresos (709 832 casos) referidos en la base de datos nacional, reportes procedentes de los niveles de atención primaria y secundaria)²⁹.

En Cuba se cuenta con investigaciones previas específicas para el ámbito de la atención secundaria de salud (donde los medicamentos se administran de forma gratuita al paciente). En el período 2000 - 2006 se realizaron estudios de descripción de la RAM en cinco hospitales de La Habana^{30, 31, 32, 33}. Los autores reportan RAM moderadas en un rango entre 43,3 % a 52,4 %, seguidas de RAM graves en un rango de 36,8 % a 75,5 %. Las mortales se presentaron entre el 0,8 % y el 1,08 %^{32, 33}. Estas investigaciones se limitaron a servicios específicos de cada hospital y la observación se realizó durante un período corto de tiempo (menos de un año en cada estudio). Solo en una de estas investigaciones se abordó la evitabilidad de las RAM y su costo. Se concluyó que el costo del tratamiento farmacológico por tipo de RAM superó en varias veces el costo del tratamiento del medicamento que la originó y el costo por RAM evitable ocupó el 36 %, lo cual constituyó la tercera parte del costo de hospitalización por esta causa³³.

Entre el 2000 y el 2008 se realizó una caracterización de las RAM mortales en el país. Los resultados de esta investigación informan que predominaron las RAM que afectaron el organismo como un todo (37,5 %), con 82 reportes de shock anafiláctico

y el 50,4 % de las mismas fueron clasificadas como probables y de baja frecuencia de aparición³⁴. En esta investigación no se abordó la evitabilidad de las RAM ni el costo. Las publicaciones antes comentadas se ocupan de la descripción de las RAM en general para instituciones específicas cubanas. Los estudios desarrollados han sido fundamentalmente de vigilancia hospitalaria que describen el número de reportes, los medicamentos y grupos farmacológicos más notificados así como las poblaciones especiales afectadas. La evitabilidad y los costos asociados a las RAM son temas aún poco explorados y no se cuenta con datos de alcance nacional.

El constante perfeccionamiento que persigue la práctica sanitaria en Cuba, unida a la situación económica imperante, impone cada vez con más fuerza la necesidad de potenciar las decisiones informadas en la utilización de los escasos recursos disponibles. Esto implica la aplicación de instrumentos que perfeccionen los mecanismos de toma de decisiones que redunden en mejores resultados sanitarios con costos mínimos para la sociedad^{35, 36}.

A partir del análisis de los antecedentes se identificó el siguiente **problema de investigación**:

No se conoce cuál ha sido el comportamiento de las RAM graves a nivel nacional, su evitabilidad y su costo durante el período 2003 -2013. Disponer de evidencias al respecto resulta necesario como soporte para la toma de decisiones relacionadas con la garantía de protección a la salud en el ámbito de la seguridad de medicamentos y la eficiencia del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Sobre la base del problema de investigación planteado se formularon las siguientes **preguntas de investigación**.

1. ¿Cuáles son las características de las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba en el periodo 2003 - 2013?
2. ¿Cuál es el costo del tratamiento farmacológico inmediato de las reacciones adversas graves en Cuba durante el periodo 2003 – 2013?

Objetivos

1. Caracterizar las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba en el periodo 2003 – 2013.
2. Identificar las reacciones adversas graves y evitables en Cuba en el periodo 2003 – 2013
3. Determinar el costo del tratamiento farmacológico inmediato de las reacciones adversas graves en Cuba durante el periodo 2003 – 2013.

Actualidad y novedad de la investigación.

La actualidad de esta investigación se sustenta en los aspectos recogidos en los Lineamientos de la Política Económica y Social del VI Congreso del Partido Comunista de Cuba, aprobado el 18 de abril del 2011³⁷. Estos son la expresión de la voluntad del pueblo, contenida en la política del Partido, el Estado y el Gobierno de la República de Cuba, de actualizar el modelo económico cubano con el objetivo de garantizar la continuidad e irreversibilidad del socialismo, el desarrollo económico del país y la elevación del nivel de vida de la población. En cuanto a la salud, el lineamiento 154 expresa: “elevar la calidad del servicio que se brinda, lograr la satisfacción de la población, así como el mejoramiento de las condiciones de trabajo y la atención al personal de la salud”. Este lineamiento se traduce en garantizar la utilización eficiente de los recursos, el ahorro y la eliminación de gastos innecesarios. También los lineamientos 156 “consolidar la enseñanza y el empleo del método clínico y

epidemiológico y el estudio del entorno social en el abordaje de los problemas de salud de la población, de manera que contribuyan al uso racional de los medios tecnológicos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades” y 157 “continuar propiciando los espacios de educación para evitar la automedicación de la población e implementar otras medidas que coadyuven al uso racional de los medicamentos”, recogen la necesidad actual de desarrollar investigaciones de este tipo.

Además dentro de las Proyecciones para el Mejoramiento de la Salud de la Población Cubana hasta el 2015, documento del Ministerio de Salud Pública (Minsap) del año 2006³⁸ y el documento de las Transformaciones necesarias en la Salud Pública³⁹ se incluye dentro de sus áreas de resultados clave, que debe implementarse la vigilancia y la protección de la salud de la población así como incrementar la racionalidad y la eficiencia económica en el sector.

En el contexto actual, ante los nuevos retos de perfeccionamiento del SNS cobra mayor relevancia la necesidad de disponer de datos nacionales y considerar la RAM como una enfermedad. La misma puede ser evitable en determinadas situaciones y tiene una implicación clínica para el paciente, un impacto social y un costo económico para el SNS.

La novedad del tema reside en ser la primera investigación que aborda la caracterización de las RAM graves y sus consecuencias económicas con alcance nacional en el periodo comprendido entre los años 2003 al 2013. Además la misma da continuidad al estudio de los costos de la RAM a través de una estrategia novedosa ya que incorpora la comparación con el costo del medicamento que produjo la RAM grave, la identificación del uso irracional de los recursos mediante el costo de la RAM grave evitable. Con esta estrategia se mejora la información que aporta la

farmacovigilancia para la toma de decisiones y para la evaluación del beneficio riesgo y el costo beneficio de los medicamentos.

Estrategia metodológica

Esta es una investigación descriptiva. Se realizó una revisión bibliográfica y documental sobre farmacovigilancia y costos en salud, la epidemiología de las RAM graves, evitables y el costo de su tratamiento inmediato. Se empleó para ello el modelo Big 6. Se revisaron además, las pautas de tratamiento del medicamento sospechoso de producir dicha reacción, así como la pauta del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves. Para la recogida de la información se utilizó la base de datos nacional de farmacovigilancia durante los años comprendidos entre 2003 y 2013. Se aplicó un cuestionario internacional validado para identificar la evitabilidad de las RAM graves. Para el cálculo de los costos se utilizaron los datos provenientes de la Empresa Comercializadora de Medicamentos en el país, se aplicó la técnica de microcosteo desde la perspectiva del SNS y se estableció el costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves y evitables.

Aportes

Desde el punto de vista del nuevo conocimiento generado, la ejecución de este proyecto aporta: las características de las RAM graves para Cuba en el periodo 2003 al 2013, en términos de grupos de población afectados, medicamentos más reportados y tipos de RAM grave; se identifican medicamentos con modificaciones en su perfil de seguridad; el costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave, así como el costo potencialmente evitado para el SNS como consecuencia del costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves y evitables, con lo que se visualiza una brecha para la eficiencia.

Desde el punto de vista práctico, provee datos que contribuyen a la generación de alertas de seguridad de medicamentos debido a la ocurrencia de RAM graves no descritas, a la mayor tasa encontrada en grupos especiales de población (niños, ancianos) y por la necesidad de cambio en los patrones de prescripción de determinados medicamentos. También, se aportan evidencias para la generación de otras medidas reguladoras tales como la publicación de comunicaciones de riesgo, la limitación en el uso de un medicamento, por parte del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), autoridad reguladora nacional (ARN), la reciente inclusión en las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia en su actualización del año 2011, de la evitabilidad como indicador y la introducción del análisis de los costos de tratamiento farmacológico de la RAM de manera sistemática. La actualización de las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia constituye en sí una acción de perfeccionamiento de la actividad de farmacovigilancia en el país derivada de esta investigación.

El documento de tesis constituye una bibliografía de actualidad sobre farmacovigilancia de utilidad para la formación de profesionales sanitarios. Sirve de consulta en los cursos, diplomados y maestría en Farmacoepidemiología, Farmacia Clínica y Economía de la Salud, dirigidos a profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica cubana, así como en las especialidades de Farmacología y Epidemiología y las carreras de Medicina y Enfermería.



CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO Y METODOLÓGICO PARA EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM) Y SUS COSTOS



CAPÍTULO I

Marco teórico y metodológico para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y sus costos.

El uso de los medicamentos puede producir efectos desfavorables, además del beneficio esperado. Esto puede traer consigo consecuencias graves para los pacientes expuestos, así como el incremento de los costos de salud tanto desde la perspectiva social, institucional y para el paciente y su familia. El presente capítulo tiene el objetivo de analizar las bases teóricas y metodológicas sobre las cuales se estudiarán las RAM graves. De igual forma se presentan los aspectos generales para el abordaje de los costos en salud y su aplicación en el campo de la farmacovigilancia.

1.1 Salud, salud pública y medicamentos

La Salud, al decir del profesor Rojas Ochoa “es un punto de encuentro, ahí confluyen lo biológico y lo social, el individuo y la comunidad, la política social y la económica. Además de su valor intrínseco la salud es un medio para la realización personal y colectiva. Constituye, por lo tanto, un índice de éxito alcanzado por una sociedad y sus instituciones de gobierno, en la búsqueda del bienestar”⁴⁰. Según Terris en 1988, la salud pública se define como la ciencia y el arte de prevenir la enfermedad y la discapacidad, prolongar la vida y fomentar la salud física y mental y la eficiencia mediante esfuerzos organizados de la comunidad para el saneamiento del ambiente, control de enfermedades infecciosas y traumatismos, educación del individuo en principios de higiene personal, organización de servicios para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y para la rehabilitación y el desarrollo de la maquinaria

social que asegurará a cada individuo en la comunidad un nivel de vida adecuado para el mantenimiento de la salud^{40, 41}.

Entre las funciones esenciales de la Salud Pública se encuentra la vigilancia, la investigación y el control de riesgos y daños. De este modo, la vigilancia en salud pública consiste en la recolección continuada y sistemática, el análisis, la interpretación y la diseminación de datos de desenlaces de salud en forma oportuna, para aquellos responsables de la prevención y el control de los problemas de salud que así lo necesitan⁴¹.

Los medicamentos constituyen hoy, entre las tecnologías sanitarias, el principal recurso para el mantenimiento de la salud. Permiten al hombre alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar⁴². Sin embargo, es muy frecuente que aparejado a esto ocurran RAM, lo que complica la evolución del paciente y aumenta el gasto de recursos. Todos los medicamentos con mayor o menor frecuencia son capaces de producir RAM. Algunas de estas se detectan durante los ensayos clínicos, y otras por su baja frecuencia de aparición, requieren de una población extensa expuesta a ese medicamento y por un período de tiempo prolongado, para que se manifieste un tipo de RAM en particular. Es decir, que al introducir un medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, se dispone de una escasa información sobre su seguridad, por lo que deberá ser objeto de vigilancia⁹.

1.2 Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el conjunto de procedimientos con que se sistematiza la detección, notificación, registro, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre reacciones adversas a los

medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes⁴³. La autora es de la opinión que este concepto es muy interesante, ya que la pregunta que trató de responder la farmacovigilancia en sus inicios fue si determinado medicamento era seguro en su fase de postcomercialización. En la actualidad se incorpora el concepto de prevención de las RAM y la participación activa de la población.

La Farmacovigilancia involucra principalmente la identificación de señales de alerta o seguridad. Estas se definen como cualquier información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta⁴⁴. Para ello la farmacovigilancia se apoya en dos fases: análisis y gestión de riesgos⁴⁵. En opinión de la autora, ambas fases constituyen un hilo conductor para seguir en el tiempo medicamentos, RAM específicas y grupos de población expuestos a intervenciones terapéuticas.

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tuvo lugar en los Estados Unidos en 1937, al producirse la muerte de niños por un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol, lo que dio origen a la Administración de Drogas y Alimentos, Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés), la primera agencia reguladora de medicamentos que apareció en el mundo. La segunda advertencia ocurrió en 1961 debido a un brote de malformación congénita conocida como focomelia, surgida en Alemania y con la aparición posteriormente de casos en Gran Bretaña y Australia, en la que estudios epidemiológicos establecieron como causa, la exposición intrauterina al medicamento talidomida⁴³.

A partir del año 1960, varios países comenzaron a vigilar los medicamentos luego de la epidemia de focomelia en Europa y en 1968 la OMS propuso la formación de un centro internacional de farmacovigilancia. Este se denomina Centro de Monitoreo de Uppsala, Uppsala Monitoring Centre (UMC por sus siglas en inglés) y actualmente está localizado en Suecia. En el programa de la OMS para la vigilancia internacional de medicamentos participan 193 países miembros^{46, 47}. Cuba forma parte de esta red internacional desde el año 1994^{10, 48}.

La farmacovigilancia debe producir una respuesta visible y útil para sus destinatarios, para estimular a los individuos e instituciones a prevenir RAM y generar señales. Es una tarea internacional, sustentada en el compromiso y la participación de los profesionales. Constituye una forma de contribuir a la seguridad de los pacientes mediante una tarea científica⁹.

1.3 Farmacovigilancia en Cuba

En la Ley de la Salud Pública de la República de Cuba de 1983 y vigente⁴⁹, capítulo VII (De la producción, distribución y comercialización de medicamentos, instrumental y equipos médicos), sección sexta artículo 102 se regulan los procedimientos para contribuir a que en Cuba se comercialicen medicamentos seguros, eficaces y de calidad, lo que presupone una autorización sanitaria y registro previos a la comercialización. En la sección octava artículo 104 se regula la vigilancia farmacológica y el análisis de las RAM. En el decreto ley 189 Reglamento de la Ley de la Salud Pública⁵⁰, capítulo XV artículos 195, 196 y 199 se establecen los requisitos del registro de medicamentos y en el capítulo XIV, artículos 190, 191 y 192 se enfatiza el papel de la Comisión del Formulario Nacional en la aprobación de nuevos medicamentos. De igual forma, en el capítulo XVIII, artículos 203, 204 y 205, se

establece el deber de notificar las RAM por todos los profesionales de la salud y las funciones del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de la República de Cuba se creó por resolución ministerial el 21 de septiembre de 1976. Se ubicó en la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica del área de medicamentos que perteneció al denominado Vice Ministerio Primero del Minsap. Entre sus objetivos estaba recopilar, clasificar y procesar los reportes de RAM que se producían en todos los niveles de atención de salud y efectuar un balance beneficio-riesgo de un medicamento una vez comercializado fundamentalmente. Este centro se enlazaba con todas las direcciones provinciales de salud, a través de los jefes de departamentos de farmacias provinciales y contó con el apoyo de los directores técnicos de farmacias comunitarias, hospitalarias y de institutos nacionales, de los responsables de medicamentos de las áreas de salud y los médicos prescriptores. El método utilizado para el trabajo fue el de la notificación voluntaria⁵¹ y se apoyaba en un sistema automatizado instalado en 1989 para el control y evaluación de las RAM, compatible con el que empleaba el centro colaborador de la OMS en Upssala.

En 1996, con el surgimiento de la red de Farmacoepidemiología, se dió un impulso a la farmacovigilancia. Es en este marco que se decide, a mediados de 1999, crear la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (Ucnfv), en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), ratificada por la Resolución Ministerial 76 de julio de 2001, para dar cumplimiento a los objetivos de la farmacovigilancia en el país¹⁰. Pasados diez años y en respuesta a las transformaciones necesarias del SNS³⁹, el Ministro de Salud Pública en octubre del 2010 orientó subordinar al Área de Asistencia Médica y Social las actividades de Farmacoepidemiología, en la Dirección

de Medicamentos y Tecnologías Médicas. La farmacovigilancia, prioridad del SNS, se mantiene organizada por la Ucnfv como ente rector de esta actividad como un subsistema de vigilancia postcomercialización de la ARN.

Un hito en el fortalecimiento de la regulación sanitaria en Cuba fue la fundación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (Cecmed) en abril de 1989, como ARN, con el objetivo de centralizar y desarrollar las acciones de regulación y control para medicamentos y diagnosticadores, dispersas hasta entonces en varias dependencias del Ministerio de Salud Pública⁵².

La estructura actual del sistema de vigilancia postcomercialización de medicamentos, está compuesta por varios efectores y tiene al Cecmed, como efector principal. Está ordenada en tres niveles: el básico, con los notificadores y las entidades y redes que recopilan la información, el segundo de coordinación, control y procesamiento y un tercero para la evaluación y toma de medidas sanitarias⁵³. De esta forma se garantiza la representatividad de sus componentes, ya que participan los diferentes subsistemas y actores que intervienen en la cadena de fabricación, importación, distribución y uso de los medicamentos, vacunas y biotecnológicos. BioCubaFarma centra la vigilancia de la calidad y el seguimiento de la seguridad de productos específicos durante los ensayos clínicos y en fase de postcomercialización. La Ucnfv, el Programa Ampliado de Inmunización y el Sistema de Toxicovigilancia se ocupan de la vigilancia relacionada con el uso. Cada uno de estos subsistemas cuenta con redes bien estructuradas a lo largo de todo el país. Los profesionales sanitarios y los pacientes son fuentes de información adicional. (Anexo 1).

Entre los subsistemas de vigilancia de la ARN cabe destacar el de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación (Esavi). Cuba tiene implementado un

efectivo Programa Nacional de Inmunización desde 1962, dirigido principalmente a los niños e incluye 11 vacunas (ocho de producción nacional) que protegen contra 13 enfermedades. En 1999, Cuba comenzó un programa de vigilancia de Esavi para evaluar la seguridad del programa de inmunización, los procedimientos de vacunación, y los productos utilizados. Este sistema exhaustivo exige conocimientos y procedimientos especiales para el análisis, por expertos multidisciplinarios, de los eventos adversos raros, graves y de los errores del programa⁵⁴.

La actividad del sistema de vigilancia postcomercialización de medicamentos se sustenta en una regulación rectora aprobada en 2007. El Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano Durante la Comercialización⁵⁵, ahora en fase de actualización, establece las pautas y las responsabilidades de cada efector, interrelaciones, operatividad, régimen de medidas y brinda una plataforma para otras disposiciones como las referidas a comunicaciones expeditas y periódicas⁵⁶, investigación de (ESAVI)⁵⁷ e informes periódicos de seguridad⁵⁸. Las estructuras y bases metodológicas de la vigilancia postcomercialización son funcionales y han evolucionado a través del tiempo y en la actualidad se encuentra en fase de consolidación como sistema a través de un proceso de perfeccionamiento e integración⁵⁹. (Anexo 1).

En el año 2010 la ARN recibió una evaluación de su desempeño por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la que se revisó la organización y funcionamiento de la farmacovigilancia en el país como parte de las funciones de regulación y control. El Cecmed ha logrado un desempeño competente y eficiente en las funciones de regulación sanitaria recomendadas por OMS/OPS para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos y productos biológicos, por lo que ha sido

reconocida como Autoridad de Referencia Regional de las Américas⁶⁰. (Anexo 2).

1.3.1 Subsistema de farmacovigilancia. Rol de la Unidad Coordinadora Nacional

El subsistema de farmacovigilancia se organiza en la Red de Farmacoepidemiología. Está integrado por la Ucnfv y un total de 16 responsables de farmacovigilancia provinciales y al menos un farmacoepidemiólogo municipal. En los policlínicos, hospitales e institutos un miembro del comité farmacoterapéutico se responsabiliza con la actividad. Los profesionales de la red se subordinan a los departamentos provinciales de medicamentos que a su vez están dirigidos por el Área de Asistencia Médica del Minsap. La actividad de farmacovigilancia tiene bases comunes en sus Normas y Procedimientos con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados a los medicamentos comercializados¹⁰.

La Ucnfv tiene entre sus funciones más relevantes coordinar la actividad y métodos de trabajo de farmacovigilancia en el país; prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM y administrar la base de datos nacional FarmaVigiC, entre otras actividades de investigación y formación de recursos humanos¹⁰.

El método fundamental de trabajo es la notificación de sospechas de RAM, a través del programa de notificación espontánea. Estas son enviadas por los notificadores (profesionales sanitarios de la Red de Farmacoepidemiología, los profesionales de la industria biotecnológica y farmacéutica y los pacientes) mediante el modelo oficial del Ministerio de Salud Pública 33-36-02⁶¹. Este es un formulario estandarizado de recogida de datos que se evalúa, codifica y registra en una base de datos local, que alimenta a la base central FarmaVigiC, gestionada por los profesionales de la Ucnfv. La información contenida en esta base de datos se evalúa periódicamente por los

especialistas en cada una de las instancias (municipal, provincial y nacional), con el fin de garantizar la calidad y el completamiento de los datos así como, identificar de forma precoz, problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos, los cuales son enviados a la ARN (Cecmed), en donde el reporte se somete a una última evaluación^{10, 62, 63, 64}.

Además del método de notificación espontánea, se realizan otras estrategias como la vigilancia activa o intensiva, orientada a medicamentos específicos, por ejemplo aquellos con menos de cinco años en el mercado, poblaciones especiales, RAM graves y aquellas consideradas como de reporte obligatorio según las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia (necrosis tóxica epidérmica, shock anafiláctico, síndrome de Steven Johnson y otra que afectan a sistemas de órganos especiales como el hepatobiliar, hemolinfopoyético entre otros)^{10, 64}.

En el país las RAM graves se notifican en las primeras 24 horas de ocurrencia y el resto se reportan con frecuencia quincenal^{10, 64}. Además de la intensidad, las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia¹⁰ establecen para la evaluación de las notificaciones de RAM que estas se clasifiquen de acuerdo a: la imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción. Para en análisis de la imputabilidad prevalece la clasificación que tenga concordancia entre todos los evaluadores en la base de datos nacional. En relación con la frecuencia, la norma cubana añadió el escaque No descritas, para aquellas RAM inesperadas, que no aparecen referidas para un medicamento en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM)⁶⁵ o en el Resumen de las Características del Producto. Estos efectos adversos serían las “nuevas” RAM de los medicamentos comercializados en el país y por eso se revisan de manera periódica por los especialistas de la Ucnfv y por el Cecmed al igual que aquellas

clasificadas como de baja frecuencia de aparición (sumatoria de las RAM ocasionales, raras y no descritas)¹⁰.

El subsistema de farmacovigilancia evalúa la actividad de los responsables provinciales mediante indicadores como: la tasa de reporte de RAM que debe ser entre 160 - 200 notificaciones x 100 000 habitantes / provincia / año, la detección de un 50 % de RAM moderadas, graves y mortales, la identificación de un 40 % de RAM de baja frecuencia, entre otros¹⁰. En los últimos cinco años se ha prestado especial atención a las RAM prevenibles o evitables, que son aquellas que ocurren cuando el medicamento ha sido utilizado de forma inadecuada^{10, 48, 66}.

1.4 Elementos que caracterizan a las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)

La OMS define la RAM como: reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica^{3, 5, 7, 9, 10}. En el Real Decreto 1 344 / 2007 de España, se amplía esta definición e incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluye las causadas por la utilización fuera de las condiciones autorizadas y por errores de medicación^{7, 67, 68}. Es importante conocer las diferencias en la terminología utilizada para definir las RAM y otros problemas relacionados con medicamentos entre los que están: evento adverso, acontecimiento adverso y error de medicación⁴⁴.

El estudio de las RAM conlleva a la clasificación y codificación de las mismas. La codificación de las RAM se realiza de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS, (WHO-ART por sus siglas en inglés)⁶⁹, que contiene la terminología para

codificar la información clínica en relación con la terapéutica con medicamentos. El WHO-ART comprende aproximadamente 1 200 términos “preferentes” que son los que se utilizan para describir las reacciones notificadas. Estos se agrupan en términos de “alto nivel” que tienen sus dianas en aparatos o sistemas de órganos (piel, músculo esquelético, hepatobiliar entre otros).

Los medicamentos sospechosos de producir RAM se clasifican de acuerdo con la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) por sus siglas en inglés. Este es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un medicamento. A cada medicamento le corresponde un código ATC, y éste se especifica en el resumen de las características del producto del medicamento. Los niveles corresponden el primero al Grupo anatómico principal, el segundo al grupo terapéutico principal, el tercero al Subgrupo terapéutico, el cuarto al Subgrupo químico/terapéutico y el quinto al grupo químico que incluye el ingrediente activo en cuestión o sus asociaciones^{70, 71}. A los efectos de esta investigación se ha utilizado el nombre del medicamento según su Denominación Común Internacional (DCI), nombre genérico exclusivo asignado a casi todos los principios activos utilizados en los medicamentos de todo el mundo por el grupo de expertos en DCI de la OMS⁷².

La magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo se relaciona con la intensidad, severidad o gravedad de la misma^{9, 44} y se debe tener en cuenta su duración y el contexto general en el que se produce^{9, 10}. En los glosarios de farmacovigilancia se habla de intensidad o severidad (en inglés severity, gravedad en español) de una reacción adversa y se distingue del concepto de efecto adverso serio

(en inglés serious), que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente. La intensidad o gravedad puede calificarse como: leve, moderada, grave o mortal, según afecte o no, y en qué medida, el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente⁹. Con el objetivo de contar con estadísticas sobre las consecuencias clínicas del uso de medicamentos para Cuba, las RAM se clasifican de acuerdo a la intensidad en^{10, 48}.

Leve: la reacción no interfiere con la actividad cotidiana del paciente (ejemplos: sabor metálico por metronidazol, cefalea por nifedipino).

Moderada: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (ejemplos: distonía aguda, hepatitis colestásica).

Grave: la reacción amenaza directamente la vida del paciente o causa incapacidad permanente (ejemplos: shock anafiláctico, sordera).

Mortal: contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente (ejemplos: muerte súbita, paro cardiorespiratorio).

La intensidad del efecto adverso a juicio de la autora es la primera clasificación a realizar por el profesional que se dedica a la farmacovigilancia, ya que depende de esta la inmediatez de la medida a tomar. En el presente estudio se consideran las RAM graves como aquellas que engloban las moderadas, graves propiamente dichas y mortales. Estas son las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, ocasionan incapacidad permanente o sustancial, requieren o prolongan el tiempo de hospitalización, atención de urgencia y originan anomalías congénitas o procesos malignos⁹.

El establecimiento de una conexión de imputabilidad con el medicamento es fundamental para el entendimiento de la RAM y en ese sentido, la farmacovigilancia brinda herramientas para valorar la imputabilidad del medicamento sospechoso de producir la RAM, en forma individual. Para esta evaluación se han diseñado diferentes algoritmos, estos pueden ser de escala cualitativa o cuantitativa; los más utilizados por los sistemas de farmacovigilancia son los de Karch y Lasagna y el de Naranjo; ambos tienen aspectos comunes tales como⁴⁸: la relación temporal entre la exposición al medicamento y la sospecha de RAM, los datos previos a la asociación, la evolución de la sospecha de RAM al suspender y al readministrar el medicamento y el rol de las enfermedades de base o concomitantes en la generación de la RAM. El algoritmo de Karch y Lasagna y las categorías utilizadas por la OMS permiten clasificar las reacciones adversas a los medicamentos según su imputabilidad en^{10, 48, 73}:

Definitiva: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser positiva y el acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico y utilizar, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

Probable: un acontecimiento clínico, que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento sospechoso se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta clasificación.

Posible: un acontecimiento clínico que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifieste con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Condicionales: el hecho clínico se reporta como una reacción adversa, sobre la cual son necesarios más datos para un veredicto adecuado, o los datos adicionales están en estudio.

No relacionada: un acontecimiento clínico, que incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

Otro aspecto a valorar es la frecuencia de aparición de la RAM. Son frecuentes aquellas que la literatura reporta que afectan entre el 1 % y el 10 % de los expuestos al medicamento. Se entiende como RAM de baja frecuencia de aparición las reportadas en la literatura como ocasionales o infrecuentes ($\geq 0,1$ % y < 1 %), como raras ($\geq 0,01$ % y $< 0,1$ %) y como muy raras ($< 0,01$ %) ^{10, 48}.

Las RAM pueden ser prevenibles en la medida en que su aparición se deba al uso incorrecto de los medicamentos. Diferentes factores confluyen para generar esta situación, entre ellos: la información sesgada originada casi siempre en la industria farmacéutica, la falta de un análisis crítico de la información necesaria para una correcta selección y por tanto un uso incorrecto de los medicamentos por parte de los profesionales sanitarios y la automedicación por parte de los pacientes⁷⁴. Las reacciones adversas según sean prevenibles o no se clasifican por Hallas^{75, 76} como:

Definitivamente evitables: cuando el efecto adverso se debe a un tratamiento farmacológico que no coincide con lo aceptado actualmente como buenas prácticas médicas, o resulta manifiestamente infundado, tiene en consideración las circunstancias conocidas.

Posiblemente evitables: la reacción adversa pudo haber sido evitada por un esfuerzo superior a las exigencias obligatorias de la buena práctica médica, de acuerdo a los conocimientos actuales.

No evitables: la reacción adversa no hubiera podido ser evitada por ningún medio razonable.

Estos conceptos están “abiertos” debido a que cada sistema podría entender de manera diferente “lo aceptado actualmente como buenas prácticas médicas”. Por ello para este estudio, la autora puntualiza que la RAM será clasificada en evitable o no evitable ya que en su opinión no es necesario diferenciar si la reacción adversa es definitivamente o posiblemente evitable, solo con establecer si es evitable o no se hace una distinción para acciones futuras de prevención. Para la evaluación de la evitabilidad existen a nivel internacional algoritmos validados como el de Shumock y Thornton^{10, 77} (anexo 3). Estos autores propusieron un esquema de siete preguntas orientadas a establecer si las RAM podían ser prevenidas o no a partir de respuestas dicotómicas, bastando solo una respuesta afirmativa para considerar la reacción adversa evitable.

En esta investigación la RAM evitable se entiende como aquella que no hubiese ocurrido si el medicamento se hubiera utilizado de forma racional, es decir, cuando el mismo se prescribió en la indicación, dosis y pauta adecuadas, cuando no existió contraindicación en su uso, interacción medicamentosa perjudicial, asociación

irracional ni automedicación irresponsable.

La evaluación de los reportes de RAM desde la perspectiva de la prevención, a partir de la detección de RAM evitables, es novedosa y permite identificar áreas neurálgicas que pueden intervenir, con el fin de reducir su aparición, lo que a su vez, se traduce en un ahorro de recursos dentro del SNS. Los ejes de clasificación hasta ahora expuestos para la evaluación de RAM en general, es decir intensidad, imputabilidad, frecuencia y evitabilidad son aplicables a las RAM graves y se utilizan en esta investigación para describir y caracterizar sus implicaciones para la salud.

En farmacovigilancia la forma de gerenciar los riesgos tiene etapas que son interrelacionadas e iterativas⁷⁸: la caracterización del perfil de seguridad del medicamento, incluyendo qué es lo conocido y qué es lo desconocido, el planeamiento e implementación de minimización de los riesgos y la evaluación de la efectividad de estas actividades. En la presente investigación, a partir de la descripción de RAM por sus sistemas de órganos y la clasificación de frecuencia, se identifican aquellos medicamentos con RAM graves no descritas, las que le confieren una posible modificación a su perfil de seguridad, aspecto novedoso para el perfeccionamiento del sistema y la retroalimentación de profesionales sanitarios y de la industria biofarmacéutica.

Un elemento que no se observa en los estudios revisados es la descripción del tratamiento farmacológico de la RAM grave, la autora considera que en el presente estudio se debe identificar la cuantía del tratamiento farmacológico, al menos en las primeras 24 horas de detectada la RAM grave, momento en el cual se hace la notificación. Esta información además sirve como base para la descripción del costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves notificadas en el país.

1.5 Evaluación económica en salud

La evaluación económica (EE) se define como un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigido a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad. La misma determina los efectos que se derivarían de seguir cada una de las opciones o subsiguientes cursos de acción posibles en una situación de elección y compararlas en términos de su eficiencia social, es decir, de su contribución a la maximización del bienestar de la sociedad. Además la EE se trata de un proceso analítico que persigue establecer criterios que puedan resultar útiles para la elección racional entre las diferentes alternativas u opciones^{36, 79, 80}.

Las EE en salud pueden ser completas y parciales⁸¹. Los análisis parciales son investigaciones que no cumplen las condiciones básicas de examinar de forma simultánea costos y consecuencias; y/o comparar dos o más alternativas de acción para el mismo objetivo. En sentido general se puede decir que no permiten medir la eficiencia. Dentro de los análisis parciales más utilizados se citan⁷⁹:

Descripción de consecuencias: sólo se examinan las consecuencias sobre la salud o productos correspondientes a una única alternativa. No se introducen en el estudio, ni se tienen en cuenta los costos de dicha alternativa, por lo que resultan útiles para medir efectos del uso de medicamentos.

Descripción de costos: se examinan solo los costos correspondientes a una única alternativa. No se introducen en el estudio ni se tienen en cuenta las consecuencias para la salud debidas a la actividad objeto de análisis. Resulta útil para medir costos en sentido espacial o temporal.

Descripción de costos y consecuencias: se examinan de forma simultánea los costos

y las consecuencias, referidos ambos a una única alternativa. No se tiene en cuenta más que la opción analizada, sin compararla con otras vías o alternativas para alcanzar el objetivo sanitario deseado.

Evaluación de la eficacia o de la efectividad: se examinan solamente las consecuencias o productos de un programa, comparando dos o más alternativas o procedimientos para llevarlo a cabo. No se tienen en cuenta los costos de las opciones comparadas y resulta útil para comparar efectividad, pero no eficiencia.

Análisis de costos: se comparan los costos de dos o más alternativas. No tiene en cuenta las consecuencias para la salud de ninguna de las opciones analizadas.

A juicio de la autora, los análisis parciales son de gran beneficio, pues aunque no sean del todo útiles para medir la eficiencia, permiten cuantificar costos, identificar recursos mal empleados, información que en la actualidad retoma su importancia para los directivos de las instituciones del SNS. Adicionalmente, la información sobre costos en salud es de utilidad para la planificación y constituyen la base para realizar evaluaciones completas. En el contexto cubano, aún son pocas las EE completas⁸² por lo que persiste la necesidad del paso previo.

1.6 Aspectos conceptuales y metodológicos del costo en salud

El empleo de un recurso en una determinada actividad impide que este sea empleado en otra actividad alternativa diferente, y se pierden los beneficios asociados a su uso alternativo¹. Esto se llama costo de oportunidad⁸⁰.

¹ El costo de oportunidad de invertir en una intervención de asistencia sanitaria, se mide mejor por los beneficios en salud que se podían haber logrado habiendo gastado el dinero en la mejor intervención alternativa y se pueden expresar como la cantidad de otros bienes que hay que sacrificar por la elección realizada⁸¹.

En Economía de la Salud, el costo se refiere al valor de los recursos utilizados durante la provisión de cuidados de salud. Los costos deben ser valorados en términos monetarios, y se estiman multiplicando las cantidades de recursos utilizados por el costo unitario de estos recursos a precios constantes^{81, 83}.

En un estudio de costos deberán incluirse todos los costos que se consideren relevantes, de acuerdo a la perspectiva empleada^{79, 81}. La perspectiva es el punto de vista desde el cual se realiza la EE y trata de recoger especialmente todos los costos y también los beneficios que han de tenerse en cuenta desde el posicionamiento adoptado. Los posibles puntos de vista a emplear son el de la sociedad, el Ministerio de Salud, el centro hospitalario, la institución financiadora o el paciente. Siempre que sea posible se debe aplicar el punto de vista de la sociedad, ya que es el más amplio y relevante⁸⁴.

Para calcular los costos es importante también tener en cuenta el horizonte temporal o el período durante el cual éstos se evalúan. Es importante que la extensión del horizonte temporal permita la inclusión de los principales efectos económicos y sanitarios de la intervención. El horizonte temporal se determina por la naturaleza del problema clínico en estudio, por su perspectiva asumida y por el período de interés para el agente que promueve la EE^{79, 81, 83}.

Otro aspecto a considerar es el relacionado con las preferencias temporales^{79, 85}. La pérdida de capacidad adquisitiva del dinero con el paso del tiempo, hace necesario el cálculo del “valor actual” de los costos que se asumirán en el futuro, es decir, se realiza un ajuste temporal. La merma de la capacidad adquisitiva viene dada por dos factores, la tasa de inflación, que hace que el dinero se devalúe porque los precios suben, y el costo de capital que hace que el dinero que se está invirtiendo en un programa de

salud no se esté invirtiendo en otro sitio y esté perdiendo una rentabilidad⁸³. Cuando el horizonte temporal es igual o mayor de un año es necesario utilizar tasas de descuento que permiten actualizar los costos al valor presente. Más allá del referente teórico sobre su cálculo y uso, los analistas suelen utilizar una tasa de descuento entre un 3 % y un 5 %, aplicable también a los beneficios en salud⁸⁶.

Los costos a incluir en una EE pueden clasificarse en: costos directos e indirectos, fijos y variables, sanitarios y no sanitarios y costos intangibles^{83, 87}.

Los costos directos son aquellos claramente relacionados con el objeto de evaluación. Pueden ser costos sanitarios y no sanitarios. Los costos sanitarios son aquellos relacionados con la intervención y su posterior evolución y tratamiento, incluyen el tiempo de los profesionales sanitarios; el precio de los medicamentos y productos sanitarios utilizados y el costo de las pruebas diagnósticas, entre otras. Es necesario distinguir que estos pueden ser costos fijos, que son independientes del volumen de la actividad, o variables, que sí dependen de dicho volumen. La autora concuerda con el tipo de costo variable correspondiente al tratamiento resolutivo de las RAM que se observa en el anexo 4, sección A⁸⁸. Este es el costo que se pretende describir en la presente investigación, al aplicar la EE a los estudios de farmacovigilancia.

Por otra parte, los costos no sanitarios suelen ser costos a cargo del paciente y su familia (tiempo, transporte, cuidados sanitarios informales) o a cargo de otras entidades públicas o benéficas^{70, 88}. Los costos indirectos son los relacionados con cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo (por enfermedad o muerte). Sobre estos costos no hay una postura bien definida si deben ser incluidos en las evaluaciones económicas. Los costos

intangibles son los costos relacionados con el dolor y sufrimiento de los pacientes.

Estos últimos no se incluyen de rutina en el cómputo global de una EE.

Además se pueden distinguir los costos totales y unitarios. Los costos unitarios se refieren al costo de producir una unidad, entre ellos: el costo medio (costo total de un tratamiento o programa dividido por la cantidad total de unidades de tratamiento proporcionados), marginal (costo adicional por unidad extra de efecto sobre la salud producido) e incremental (diferencia entre el costo de una intervención, programa o tratamiento y el de otro utilizado como control)⁸⁹. En el anexo 4, sección B se muestra la clasificación general de los costos.

En la literatura se reconocen tres pasos sucesivos para determinar los costos de las intervenciones: identificación, cuantificación y valoración^{81, 83, 87}.

Identificación: consiste en listar los recursos por tipo empleados en una intervención tan explícitamente como sea posible, de forma que se puedan tomar decisiones sobre la estructura del estudio. Esta decisión depende de la perspectiva del estudio.

Medida: se refiere a la cuantificación de las cantidades para cada tipo de recurso identificado previamente.

Valoración: se valora en unidades monetarias las cantidades de los recursos empleados. Usualmente se emplean los precios para recursos como materiales gastables, medicamentos, entre otros, salario para la valoración del tiempo dedicado por cada tipo de recursos humanos y la depreciación para los costos de capital como los inmuebles, el transporte y el equipamiento. También se pueden emplear los costos unitarios institucionales por servicios o por procedimientos que se relacionan con la estadía en el servicio y/o el uso de los procedimientos.

Existen dos estrategias principales para el cálculo del costo: microcostos y costos brutos^{83, 84, 90}. Los microcostos hacen referencia a un análisis detallado (en el caso de salud, por paciente) de los cambios en el uso de recursos debido a una intervención particular. Esta recogida detallada de datos (abajo-arriba) sobre el uso de recursos, puede ser necesaria cuando se están haciendo cambios en los servicios existentes. Este es el método que entrega mayor precisión en la información^{83, 84}.

En el caso de costos brutos se asigna un presupuesto total a servicios específicos tales como estancias en hospital o visitas del médico, de acuerdo a ciertas normas. La simplicidad de asignar costos (arriba-abajo), puede ser contrarrestada por la falta de sensibilidad, que a su vez depende de los datos de rutina existentes⁸³. Considerar el costo promedio diario asociado al tratamiento en cada servicio es menos preciso que el anterior⁸⁶. La elección entre estas dos estrategias depende de las necesidades del análisis.

Otras estrategias metodológicas son⁸⁶:

- Costo Basado en Actividades (ABC por sus siglas en inglés): es una metodología de costo que surge con la finalidad de mejorar la asignación de recursos a cualquier objeto de costo (producto, servicio, cliente, mercado, dependencia, proveedor) y tiene como objetivo medir el desempeño de las actividades que se ejecutan en una empresa y la adecuada asignación de costos a los productos o servicios a través del consumo de las actividades; lo cual permite mayor exactitud en la asignación de los costos y permite la visión de la empresa por actividad.
- Costo por procesos: el enfoque sistémico o por procesos, parte del principio de que el proceso es la forma natural de organización del trabajo y surge en contraposición de las organizaciones piramidales o verticales, estructuradas con base

en las funciones (enfoque funcional). Esta metodología tiene como objetivo calcular el costo de cada uno los procesos misionales u operativos que componen el negocio, para a partir de él, tomar las decisiones necesarias.

- Costo por paciente/patología: esta metodología parte de los costos variables y fijos. Por un lado el sistema deberá calcular los costos variables por paciente que serán todos aquellos gastos que se originan por la atención al paciente, por ejemplo, medicamentos, material de uso médico, análisis, honorarios específicamente para ese paciente y por otro lado, se deben calcular los costos fijos o costos por utilización de los servicios del hospital, como pueden ser el costo del día/cama en cada tipo de sala de cuidados (convencional, intermedio, intensivo), el costo de utilización del quirófano y el costo de la consulta por especialidad, entre otros.
- Costo por protocolos: un protocolo desde el punto de vista clínico, es una secuencia ordenada de procedimientos utilizables ante un individuo con un determinado cuadro clínico o sobre la actitud terapéutica más adecuada ante un problema de salud. El costo por protocolos aunque es muy utilizado en el área de la salud, más que una metodología de costo, es una herramienta que permite calcular estándares de consumo ante determinado procedimiento, los cuales son utilizados por el ABC al momento de calcular el costo real de la prestación del servicio y por el costeo estándar para proyectar el comportamiento de los servicios.
- Costo por Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD): es un método de agrupación de pacientes basado en las características significativas de los diagnósticos emitidos al momento del ingreso, las cuales permiten predecir el nivel de recursos que consumen los diagnósticos y tratamientos posteriores hasta el momento del alta. Las características significativas del diagnóstico provienen del paciente y de

la enfermedad. Un GRD es el conjunto de pacientes con una enfermedad clasificada etiológicamente (por su causa y sus manifestaciones), que demanda diagnósticos y tratamientos similares y consume cantidades similares de recursos.

El cálculo de los costos puede ser prospectivo, retrospectivo a partir de registros ya existentes o basarse en modelos que utilicen ambos tipos de información^{81, 83}.

Otro elemento importante a tener en cuenta es la incertidumbre inherente a los datos. Para su manejo se realiza el análisis de sensibilidad. La obtención de los datos siempre está sometida a ciertos errores, estos pueden proceder de la aleatoriedad, de las asunciones del modelo o de los errores no aleatorios o sesgos que toda recogida de datos puede llevar asociada. Drummond refiere que el método preferido para el manejo de la incertidumbre depende de la fuente de obtención de los datos y entre los métodos para manejar la incertidumbre a nivel de los pacientes, está el análisis estadístico cuando la fuente de incertidumbre reside en la variabilidad propia de las unidades de observación contenidas en la muestra. Si la incertidumbre es de origen metodológica o por propósitos de generalización de los resultados, se recomienda un análisis de sensibilidad propiamente dicho⁹¹. El razonamiento básico de los análisis de sensibilidad consiste en someter los resultados alcanzados en el estudio (considerada situación base), a variaciones en las variables con incertidumbre y luego de recalcular, revisar si se mantienen las conclusiones iniciales⁸¹.

Por último la autora desea destacar que el aumento sostenido de los costos de la atención de salud es hoy una preocupación mundial y no sólo debido al nivel alcanzado, sino a la incertidumbre en cuanto a eventuales crecimientos futuros y a la inexistencia de un límite conocido y un referente "ideal"⁹². De aquí que por una parte la demanda de servicios de salud se hace cada vez mayor mientras que los recursos

con los que se cuentan no son suficientes. Por ello deben ser priorizados sobre la base de su uso eficiente.

En salud la eficiencia se refiere a la producción de servicios de salud, al menor costo social posible. Se plantea además que la eficiencia se entiende como la medida en que las consecuencias de un proyecto de salud, deseables o no, estén justificados o no desde el punto de vista económico⁹³. La autora considera que es importante destacar que a través de los estudios de evaluación económica parcial, es posible identificar aspectos potenciales para mejorar la eficiencia (brechas para alcanzar la eficiencia) como por ejemplo un recurso sobredimensionado o factores que impiden alcanzar un resultado determinado.

Consideraciones finales del capítulo

El estudio de las RAM y su caracterización permite generar señales de alerta a los sistemas sanitarios acerca de la seguridad y utilización de los medicamentos. Dichas RAM constituyen un problema de salud a nivel mundial, por lo que la identificación de efectos graves y evitables es crucial en cualquier sistema de salud. En el entorno de la farmacovigilancia, la identificación de RAM evitables, es un aspecto sensible para el seguimiento de la seguridad de los medicamentos en el mercado, aporta un conocimiento en la evaluación de los mismos y provee una estrategia de prevención. Las RAM vistas como causa importante de morbilidad y mortalidad en la población pueden ser analizadas desde la arista de la EE, al aplicar la metodología de descripción de costos desde la perspectiva del SNS.



CAPÍTULO II

DISEÑO METODOLÓGICO



CAPÍTULO II

Diseño metodológico

Este capítulo se presenta la estrategia metodológica utilizada para contestar las preguntas de investigación. Contiene la clasificación de la investigación, la operacionalización de las variables empleadas, la descripción de las técnicas, los instrumentos y el proceso seguido para la obtención de los resultados, las consideraciones éticas y las limitaciones del estudio.

2.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de farmacovigilancia, en los años comprendidos entre el 2003 y el 2013, en Cuba. Según el eje de clasificación de las evaluaciones económicas dada por Drummond⁷⁹ es una evaluación económica parcial de tipo descripción de costos.

2.2 Universo

Se trabajó con el universo, compuesto por 74 153 notificaciones de pacientes con RAM graves reportadas en la base de datos de farmacovigilancia FarmaVigiC. Se incluyeron todas las moderadas, graves propiamente dichas y mortales, es decir, las que requirieron admisión hospitalaria, atención de urgencia, reposo o aumento en la observación por más de tres días y que pusieron en peligro la vida del paciente o causaron la muerte, en el período comprendido entre el primero de enero del año 2003 hasta el 31 de diciembre del año 2013. Se excluyeron aquellas notificaciones en las que no se reportó un medicamento sospechoso (dispositivos intrauterinos, materiales gastables, condones), debido a que estos productos no se encuentran descritos en el FNM⁹⁴, literatura de referencia para evaluar las RAM en el país¹⁰.

2.3 Operacionalización de variables

Objetivo 1

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Intensidad	Cualitativa ordinal	Moderada Grave Mortal	Magnitud del efecto provocado por una RAM según esté o no afectado y en qué medida el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Las categorías se corresponden a las referidas en las Normas y Procedimientos 2011
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico del paciente que sufre la RAM grave en el reporte de la base de datos nacional de farmacovigilancia
Grupo de edad	Cualitativa nominal politómica	Menor de 1 año 1- 4 años 5-19 años 20 a 59 años 60 años y más	Según años cumplidos del paciente que sufre la RAM grave en el reporte de la base de datos nacional de farmacovigilancia
Grupos especiales de población	Cualitativa nominal politómica	Embarazadas Mujeres que brindan lactancia materna	Referencias en la base de datos de embarazo o práctica de la lactancia materna durante la aparición del efecto adverso grave, en los campos antecedentes patológicos personales, motivo de prescripción, observaciones y/o comentarios
Provincia	Cualitativa nominal politómica	Pinar del Río La Habana Santiago de Cuba Otras	Según división político administrativa de Cuba y procedencia de la notificación de la RAM grave
Tipo de RAM grave	Cualitativa nominal politómica	<u>Shock</u> anafiláctico Necrosis tóxica epidérmica Hemorragia digestiva Otras	Síntomas, signos, síndromes y/o enfermedades que aparecen en la base de datos como RAM principal. Las categorías se corresponden con la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART 2012)

Sistema de órganos	Cualitativa nominal politómica	Cardiovascular Respiratorio Piel Otros	Parte del organismo afectada por la reacción adversa. Las categorías se corresponden con la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART 2012)
Medicamento sospechoso	Cualitativa nominal politómica	Captopril Ciprofloxacino Ceftriaxona Otros	Denominación común internacional del medicamento notificado como sospechoso de producir determinada RAM.
Grupo farmacológico	Cualitativa nominal politómica	Antimicrobianos Analgésicos opioides Antihipertensivos Otros	Conjunto de medicamentos que presentan similar mecanismo de acción, acciones farmacológicas e indicaciones terapéuticas. Las categorías se corresponden con las emitidas en el sistema de clasificación ATC 2010 y las que aparecen en el FNM 2011
Imputabilidad	Cualitativa ordinal	Definitiva Probable Posible Condicional No relacionada	Grado de relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción adversa. Las categorías se corresponden con las utilizadas por la Ucnfv según Normas y Procedimientos 2011
Frecuencia	Cualitativa ordinal	Frecuente Ocasional Rara No descrita	Número de veces que se repite la RAM por pacientes expuestos y por unidad de tiempo, según categorías utilizadas por la Ucnfv en las Normas y Procedimientos 2011 y la descripción en el FNM 2011
Modificación en el perfil de seguridad	Cualitativa nominal dicotómica	Si. Cuando se reportó una RAM grave no descrita para el medicamento No. Cuando las RAM graves reportadas están descritas para el medicamentos	Cambio en el perfil de seguridad de un medicamento dado por el reporte de RAM graves no descritas para el medicamento que no aparecen ni en el FNM de 2011 ni en el Resumen de las Características del Producto.
Tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente	Si existen o no referencias en la base de datos nacional de farmacovigilancia de medicamentos administrados para neutralizar la RAM grave, descritos en el campo observaciones y/o comentarios.

Objetivo 2

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Evitabilidad	Cualitativa nominal dicotómica	Si: cuando fue posible contestar afirmativamente una o más de las preguntas del cuestionario. No: cuando las preguntas del cuestionario tuvieron respuesta negative.	Aquel efecto adverso grave que no debió ocurrir si el medicamento se hubiera utilizado de forma correcta aplicando el cuestionario de <u>Schumock y Thorton</u>
Motivos de evitabilidad	Cualitativa nominal politómica	Indicación Inapropiada: cuando el medicamento que originó la RAM grave fue prescrito para una indicación no recomendada en el FNM Pauta terapéutica inapropiada: cuando la vía, dosis, frecuencia y duración tratamiento del medicamento sospechoso no está acorde a la información del FNM Contraindicación: cuando el medicamento que originó la RAM grave fue indicado a pesar de tener una contraindicación explícita en el FNM Interacción medicamentosa: cuando en la notificación dos o más medicamentos (medicamento sospechoso u otros que consume el paciente) provoquen interacción descrita en el FNM Combinaciones irracionales: cuando se describe en la literatura de referencia que la asociación de uno o más medicamentos puede ocasionar o potenciar un efecto adverso y estos están presentes en el reporte de RAM Automedicación: cuando está referido en el campo observaciones o comentarios en la base de datos que el paciente se autoadministró el medicamento	Razones por las cuales la RAM pudo no ocurrir en función del uso del medicamento (indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones, combinaciones irracionales y/o automedicación) descritos en el FNM 2011

Objetivo 3

Variable	Tipo	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Sumatoria del costo de cada uno de los medicamentos utilizados para tratar cada RAM grave, referidos en el campo observaciones de la base de datos nacional, de acuerdo con el esquema de tratamiento farmacológico utilizado en las primeras 24 horas
Costo total del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Sumatoria del costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave reportada en el periodo de estudio
Costo unitario del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Cociente de la sumatoria del costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave reportada en el periodo de estudio entre total de RAM graves reportadas.
Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave y evitable	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Sumatoria del costo de cada uno de los medicamentos utilizados para tratar cada RAM grave y evitable, referidos en el campo observaciones de la base de datos nacional, de acuerdo con el esquema de tratamiento farmacológico utilizado en las primeras 24 horas
Costo total del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave y evitable	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Sumatoria del costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave y evitable reportada en el periodo de estudio
Costo unitario del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave y evitable	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Cociente de la sumatoria del costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave y evitable reportada en el periodo de estudio entre total de RAM grave y evitable reportadas.
Costo del tratamiento del medicamento origen de la RAM grave	Cuantitativa continua	Pesos cubanos (CUP)	Costo de la pauta terapéutica del medicamento sospechoso de producir la RAM grave

2.4 Métodos, técnicas y procedimientos

2.4.1. Métodos utilizados en la investigación

Se aplicaron métodos empíricos que permitieron la caracterización de las RAM graves a través de la observación y la medición.

2.4.2 Fuente de información

La fuente de información fundamental fue la base de datos nacional de farmacovigilancia, FarmaVigiC. La misma está estructurada con campos primarios del formato de reporte de RAM (datos del notificador, del paciente, del medicamento sospechoso y de la reacción adversa) y campos de clasificación (intensidad, imputabilidad, frecuencia de aparición) y calidad de las notificaciones recibidas en la Ucnfv. Esta base almacena los datos contenidos en el modelo oficial de notificación de sospechas de RAM y datos de evaluación de dichos efectos adversos. La confiabilidad de la misma se basa, en la calidad de la notificación, la cual tiene cuatro filtros de revisión, llevada a cabo por profesionales de la salud, entrenados en la actividad de farmacoepidemiología, a nivel municipal, provincial, nacional y por especialistas de farmacovigilancia de la ARN.

Los profesionales que participan en la actividad de farmacovigilancia a nivel municipal y provincial están en su mayoría diplomados en Farmacoepidemiología, reciben entrenamiento anual en farmacovigilancia y cuentan con años de experiencia de trabajo, supervisados por la Ucnfv. Mientras que los profesionales a nivel nacional y de la ARN, son máster en ciencias, especialistas de segundo grado en Farmacología, investigadores auxiliares y tienen más de diez años de experiencia en la actividad.

La gestión de la base de datos se realiza conforme al Procedimiento Normalizado de Operaciones (PNO) 004 del año 2007, avalado por la Resolución 70/2008 del

Cecmed⁹⁵. Los responsables a nivel nacional, en la Ucnfv, homogenizan los datos de la FarmaVigiC, según estándares de calidad del Centro Internacional de Monitoreo de RAM de Uppsala⁹⁶.

FarmaVigiC cumple con la definición de una base de datos (anexo 5), es un conjunto de datos que pertenecen al mismo contexto, almacenados sistemáticamente para facilitar las funciones de acceso, búsqueda y actualización, generalmente en formato electrónico, en este caso referida a reacciones adversas a medicamentos (RAM). Se encuentra protegida por contraseña, que cambia cada tres meses y tiene respaldo de salva en los servidores con control de acceso. Los campos de la base como el nombre del paciente y del notificador son de carácter confidencial. Tiene un instructivo de llenado y un Procedimiento Normalizado de Operaciones (PNO 04-2008) que establece su gestión, reconocido por la ARN.

La actividad de farmacovigilancia, incluida la base de datos FarmaVigiC se revisó por expertos de la OPS como parte de la evaluación de la ARN en el año 2010, y el Cecmed obtuvo el nivel 4, con lo cual se considera autoridad de referencia para la región de las Américas. Este hecho avala y certifica la base de datos como fuente de información secundaria de calidad para el SNS. (Anexo 6).

2.4.3 Técnicas y procedimientos de obtención y análisis de los resultados

Se realizó una revisión bibliográfica y documental. Se utilizó el Modelo Big 6⁹⁷. Este es un proceso sistemático de solución de problemas de información apoyado en el pensamiento crítico. Se emplearon como palabras clave para la estrategia de búsqueda: farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas, efectos adversos prevenibles, costos, evaluación económica, drug surveillance, economic evaluation, drug surveillance costs, preventable adverse drug reaction. Se revisaron las bases de

datos PubMed, Cochrane, LILACS, EBSCO e Hinari así como las revistas electrónicas nacionales e internacionales que publican estudios relacionados con el tema objeto de estudio y los sitios web de las autoridades reguladoras internacionales y del Centro Internacional de Monitoreo de RAM de Uppsala.

La base de datos FarmaVigiC fue filtrada según el campo intensidad (gravedad), para cada año entre 2003 y 2013 tal que se seleccionaron los reportes en los que la RAM principal fue moderada, grave o mortal. Todos estos reportes se incluyeron con independencia de la imputabilidad y la frecuencia de descripción de la RAM grave. Con estos reportes se confeccionó una nueva base de datos secundaria, que conservó todos los campos presentes en la FarmaVigiC. Esta tarea se realizó por un profesional de la Ucnfv, especialista de segundo grado en Farmacología, máster en Economía de la Salud con más de diez años de experiencia en la actividad. No se modificaron las clasificaciones y juicios de valor de las diferentes variables presentes en FarmaVigiC. Para dar salida al primer objetivo, se describió la intensidad de la RAM grave (especificada en moderada, grave o mortal)¹⁰ por año de reporte. Además el sexo, grupos de edad y grupos especiales de población afectados por RAM graves. Se estableció la distribución por provincias con referencia la valor nacional. Se describió el tipo de RAM grave⁶⁹, el sistema de órganos afectado⁶⁹, el medicamento^{71, 72}, el grupo farmacológico⁷¹, la imputabilidad¹⁰ y la frecuencia⁹⁴. Además se describieron aquellos medicamentos con modificaciones en su perfil de seguridad una vez analizadas las variables anteriores. Finalmente, se identificaron las RAM graves con reporte de aplicación de tratamiento farmacológico en las primeras 24 horas, en la base de datos.

Para el segundo objetivo se identificaron las RAM graves que cumplieron con los criterios de evitabilidad según el algoritmo de Shumock y Thorton⁷⁷. Se discutieron sus causas a partir de la revisión de la literatura de referencia que fue el FNM⁹⁴. Esta es una publicación nacional que se actualiza cada dos años, elaborada a partir de fuentes de información basada en evidencias, sin conflicto de intereses y reconocida por el SNS. Para los medicamentos de reciente introducción en el cuadro básico del país que no estuvieran incluidos en el FNM se utilizó el Resumen de Características del Producto (RCP), disponible en el archivo de la ARN, información indispensable para el registro sanitario en el país.

Para el tercer objetivo se calculó el costo del tratamiento farmacológico inmediato desde la perspectiva del SNS y para un horizonte temporal de las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas de la RAM grave. Los costos se expresaron en pesos cubanos (CUP) y se emplearon los precios corrientes, es decir vigentes para el año del reporte. Estos se obtuvieron de forma retrospectiva, por lo que no procedió el ajuste temporal de los costos. Se aplicó una técnica de microcosteo, por lo que cada RAM grave se consideró como una unidad de costo.

El costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave se obtuvo de la siguiente manera⁸¹:

a) se identificaron los medicamentos empleados para el tratamiento de la RAM grave: la información sobre el tratamiento farmacológico de la RAM impuesto al paciente (tipo de medicamento, dosis, intervalo de administración para las primeras 24 horas) se tomó de la base de datos nacional FarmaVigiC a partir de lo contenido en los campos Observaciones y Comentarios. Se tomaron explícitamente los medicamentos consignados con su pauta terapéutica.

b) se midió (cuantificó) la cantidad de cada medicamento que se utilizó en cada caso: se revisó la pauta de tratamiento (incluye dosis, intervalo de administración y duración de tratamiento, aunque este último aspecto se limitó a las primeras 24 horas).

c) se valoró (asignar valor monetario a los recursos empleados) el tratamiento farmacológico inmediato de la RAM: se realizó la sumatoria del producto: cantidad de medicamento descrita en el inciso b) por el precio unitario para cada medicamento empleado en el tratamiento de la RAM grave.

La información sobre el precio de los medicamentos utilizados para el tratamiento farmacológico de la RAM se obtuvo del listado de precios para hospitales e instituciones de salud, vigente para cada año del estudio, suministrado por la Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED) de BioCubaFarma. EMCOMED trabaja el sistema de precios a partir de una página web con acceso a clientes y administración por un especialista en gestión económica de la institución. Dicha página web contiene la información de las resoluciones de precio de empresa que emiten los laboratorios productores y las de precio público del Minsap. (Anexo 7, sección A).

El precio unitario se determinó a partir de la división del precio de la presentación, que se encontró en el listado, entre la cantidad de unidades utilizadas en las primeras 24 horas de tratamiento. Cuando la presentación fue unidosis el precio referenciado se tomó como unitario.

Costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave (CTRAMG):

$$\text{CTRAMG} = \sum \text{No. de unidades de cada medicamento} \times \text{precio unitario}$$

Para el cálculo del costo por RAM grave evitable se procedió de manera similar pero específicamente con la RAM clasificada como evitable. Este valor se consideró como costo potencialmente evitado.

El costo del tratamiento farmacológico sospechoso de originar cada RAM grave se obtuvo de la siguiente manera:

a) se identificaron los medicamentos sospechosos de originar la RAM grave: la base FarmaVigiC se utilizó también para identificar la pauta del medicamento sospechoso de producir la RAM grave (tipo de medicamento, dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento) a partir de lo referido en los campos Dosis diaria, Fecha de inicio y Fecha de fin del tratamiento. Se tomaron explícitamente los medicamentos consignados con su pauta terapéutica.

b) se midió (cuantificó) la cantidad de cada medicamento que se utilizó en cada caso: se revisó la pauta de tratamiento (incluye dosis, intervalo de administración y duración de tratamiento).

c) se valoró (asignar valor monetario a los recursos empleados) el tratamiento con el medicamento que originó la RAM: se realizó la sumatoria del producto: cantidad de medicamento descrita en el inciso b) por el precio unitario para cada medicamento sospechoso de originar la RAM grave.

La información sobre el precio del medicamento sospechoso de producir la RAM grave estuvo ligada al campo Nivel de atención en FarmaVigiC. Cuando el reporte provino de APS se tomó el listado oficial de precios a la población suministrado por el Departamento de Servicios Farmacéuticos de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del Minsap. (Anexo 7, sección B). Cuando el reporte provino de atención secundaria o terciaria se utilizó el listado de precios para hospitales e instituciones de salud, vigente para cada año del estudio (anexo 7, sección A).

El precio unitario se determinó a partir de la división del precio de la presentación, que se encontró en el listado, entre la cantidad de unidades utilizadas a partir del campo

Dosis diaria de FarmaVigiC. Cuando la presentación fue unidosis el precio referenciado se tomó como unitario.

Costo del tratamiento farmacológico sospechoso de originar cada RAM grave (CFSTRAMG):

$$\text{CFSTRAMG} = \sum \text{No. de unidades de cada medicamento} \times \text{precio unitario}$$

Se reportó el costo total y unitario del tratamiento farmacológico inmediato de RAM graves para el país, por año y por provincias, el costo total y unitario por tipo de RAM grave más frecuente, costo total y unitario según intensidad de la RAM y costo total y unitario por RAM grave evitable. Se calculó, además, la razón costo del tratamiento farmacológico de la RAM grave entre el costo del medicamento que produjo la RAM grave.

Otros análisis

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado. Para ello se descompuso la variable final costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave en sus dos componentes, la pauta terapéutica y el precio de los medicamentos con el fin de evaluar la incertidumbre específica. La pauta terapéutica no fue identificada como información con incertidumbre dado que se trabajó con el esquema de tratamiento de cada paciente en particular. Los precios tampoco se consideraron inciertos, ya que se utilizaron los valores reales válidos, conocidos y oficiales en el país para cada año. Sobre esta base se consideró que el costo calculado fue robusto.

Drummond refiere que para el manejo de la incertidumbre de los datos a nivel de los pacientes, como es el caso de la presente investigación, la metodología a aplicar son los análisis de estadística descriptiva^{79, 98}.

2.4.4 Tratamiento estadístico de la información

Para resumir la información se emplearon las medidas de tendencia central y

dispersión propias de variables cuantitativas como la media, la desviación estándar, la mediana, los valores mínimo y máximo así como el intervalo intercuartílico. Para las variables cualitativas se emplearon las medidas de frecuencia absoluta y relativa. Para las variables sexo y grupo de edad se calculó la tasa de período, para dos quinquenios (2004 al 2008 y 2009 al 2013). Se consignó en el numerador la cantidad de reportes de RAM graves y en el denominador, al ser un período de años de observación impar, se consideró la población por sexos y por grupos de edades correspondiente al año central. En el caso de la variable provincias se consideraron los años 2003-2010 debido a que posterior a esa fecha hubo una nueva división político administrativa en el país y se calculó de igual forma la tasa de período para los cuatrienios 2003 al 2006 y 2007 al 2010. Al ser un período par se utilizó en el denominador la semisuma de los años centrales.

Para el análisis longitudinal de la información se constató que la serie cumpliera con los requisitos básicos para su estudio⁹⁹, ¹⁰⁰: la consistencia, comparabilidad, estabilidad, existencia de valores aberrantes y periodicidad. La consistencia de la serie estuvo dada por la invariabilidad en el método de observación y recolección. No se produjeron cambios en las definiciones y clasificaciones de las RAM empleadas. No existieron cambios en la forma de recogida y procesamiento de los datos. El método de observación se mantuvo invariable durante todo el período de estudio. Aunque se trabajó con las frecuencias absolutas, se consideró a la serie comparable, pues la población en el periodo de estudio se mantuvo invariable¹⁰¹. Para que la serie contara con estabilidad, se utilizaron intervalos de tiempo mayores (anuales). La periodicidad fue anual y se verificó la presencia de datos aberrantes⁹⁹. Estos fueron utilizados, pues pueden reflejar propiedades de un fenómeno (la variable) o modificaciones en su

magnitud real.

En el análisis de la tendencia se utilizó la media móvil para un período de dos años.

Los resultados se presentaron en tablas, gráficos y mapas para su mejor comprensión.

2.5 Consideraciones éticas

La investigación tuvo en cuenta los principios de la ética para la investigación en salud^{102, 103}. En todo momento se respetó el anonimato de los pacientes que sufrieron

RAM graves y la no difusión de los datos personales presentes en la base de datos.

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el Consejo Científico del CDF. Se solicitó a su director, la utilización de la base de datos FarmaVigiC con fines de investigación (anexo 8).

Los resultados de este estudio no pretenden dañar el prestigio de los centros asistenciales, ni los logros alcanzados en medicina en el país. Investigaciones similares a ésta han sido publicadas, ya que son necesarias para argumentar científicamente que el uso racional de los medicamentos permite evitar efectos adversos innecesarios y por ende el gasto que estos ocasionan al SNS.

2.6 Alcance y límites del estudio

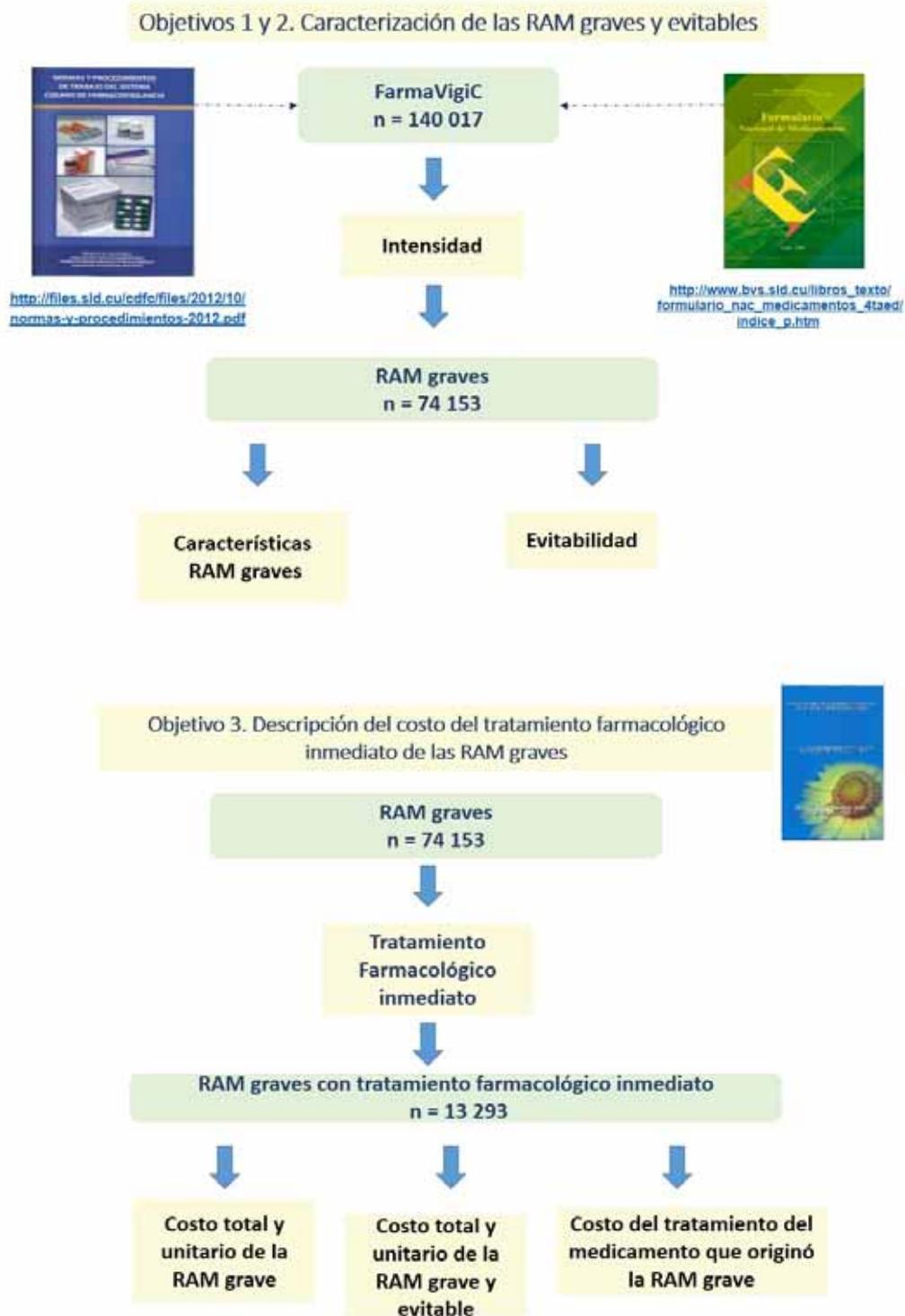
El estudio tiene alcance nacional, se describen las 74 153 RAM graves reportadas para cualquier medicamento. Estas se caracterizan de manera integral y a lo largo del tiempo, desde lo demográfico y clínico, las principales clasificaciones propias del estudio de la RAM, hasta la descripción de modificaciones en el perfil de seguridad de los medicamentos que las ocasionan. Se profundiza y amplía en la evitabilidad de las RAM graves, así como en aspectos del abordaje farmacológico de las RAM graves en general. Esta investigación contribuye a formar una base histórica de los resultados en farmacovigilancia en Cuba para el último decenio.

En el trabajo se determinan los costos del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves, lo cual constituye un primer acercamiento a este tema a partir de información disponible en el subsistema de farmacovigilancia y con alcance nacional. Se contribuyó a la visualización de los tipos de RAM graves con mayores costos asociados, así como las provincias que los concentran. Los resultados revelaron, además, un área potencial para el mejoramiento de la eficiencia del SNS a partir del costo asociado a la RAM grave evitable. La información brindada permite la priorización de las áreas de investigación futura en lo que a costos de la RAM grave se refiere.

La investigación se basa en la notificación espontánea de RAM, la cual tiene como desventaja la infranotificación, la heterogeneidad de los notificadores y que solo brinda alertas al SNS, por lo que no es posible estimar incidencias de RAM graves. Por otra parte, los análisis de las RAM se hacen de forma general, sin especificar grupos especiales de medicamentos, como las vacunas, que tienen una gestión y un sistema de vigilancia propio en el país.

Para la evaluación parcial de costos, el horizonte temporal está circunscrito a las primeras 24 horas de tratamiento farmacológico y se incluyen sus costos directos. No se incluyeron otros costos directos como los insumos utilizados, el tiempo dedicado por el profesional sanitario, el salario del mismo, los costos de consultas médicas entre otros aspectos; ni los costos indirectos o los intangibles debido a la no disponibilidad del dato paciente a paciente para estas partidas en la fuente de información utilizada. El SNS cuenta con bases de datos de costos diseñadas por áreas de responsabilidad, estos sistemas de datos no brindan información paciente a paciente, por lo tanto no se ajustan al método seleccionado en la presente investigación.

Esquema de los pasos seguidos en la investigación



Consideraciones finales del capítulo

En este capítulo se han descrito las variables y estrategias metodológicas que fueron utilizadas en la investigación. El estudio combina para la caracterización de las RAM graves, la aplicación de algoritmos de evaluación y la consulta de disímiles fuentes de información para la lectura crítica de sus resultados. Desde el punto de vista económico se utiliza el método de microcosteo. Aunque se identificaron limitaciones, las cuales deben ser tomadas en consideración para estudios futuros, es importante realzar el alcance logrado y la aplicación de la descripción de costos como tipo de EE en el contexto de las investigaciones actuales sobre farmacovigilancia.



CAPÍTULO III

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.



CAPÍTULO III

Presentación de los resultados.

Este capítulo tiene como objetivo exponer los resultados de la investigación. Contiene la descripción de las variables demográficas, clínicas y las específicas de las RAM graves. Además la identificación de efectos adversos con tratamiento farmacológico, la descripción de las RAM graves prevenibles y sus motivos de evitabilidad. De igual forma aborda el costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave y la RAM grave evitable.

3.1 Características de las RAM graves

Entre los años 2003 al 2013 se reportaron, de acuerdo a la base de datos FarmaVigiC, un total de 140 017 notificaciones. De ellas 74 153 fueron RAM graves, las que ocuparon el 52,9 % de los reportes.

De acuerdo a la intensidad de la RAM grave, se observó que las RAM moderadas predominaron con 72 416 casos reportados (97,7 %). Se reportaron 1 431 RAM que pusieron en peligro la vida de los pacientes para un 1,9 %. La mortalidad global en el estudio fue de un 0,4 % (306 reportes), que si se une a los efectos que amenazan la vida o causan discapacidad, estos llegan al 2,3 % en el período de tiempo analizado. El comportamiento de acuerdo a la intensidad por años se muestra en la figura 1. Se encontró un crecimiento en el número de RAM graves en el país, en los últimos cuatro años, a expensas de las moderadas (sección 1.A). Por otra parte, se observó que con el transcurso de los años, las RAM que ponen en peligro la vida u ocasionan discapacidad o la muerte, disminuyeron (sección 1.B).

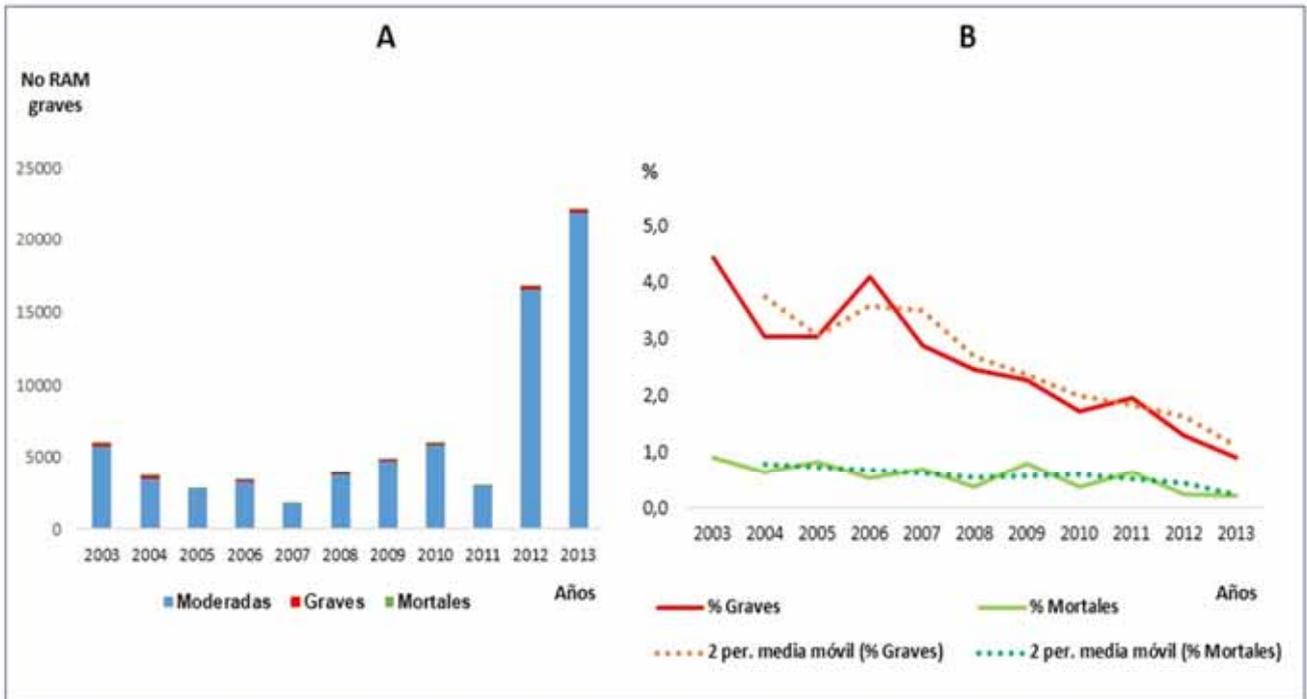


Figura 1. Comportamiento de la RAM grave según intensidad. Cuba 2003-2013.

Fuente. Anexo 9

La tabla 2 muestra la distribución de RAM graves según aspectos demográficos y grupos especiales de población. Este fenómeno fue más frecuente en el sexo femenino (63,3 %) y en los adultos entre 20 y 59 años (70,5 %). Sin embargo, al obtener la tasa de reporte para los dos quinquenios, esta aumentó en ambos sexos con un mayor valor para el sexo femenino, que pasó de 17,6 RAM graves por cada 10 000 mujeres en el primer quinquenio a 59,4 por cada 10 000 féminas en el segundo quinquenio.

En cuanto al grupo de edad, se observó un cambio en el comportamiento. Los menores de un año pasaron a ser los de mayor tasa de reporte. Además se encontró un incremento en el valor de la tasa para el segundo quinquenio (64,8 por 10 000 niños menores de un año a 432,5 por 10 000 niños menores de un año en el segundo quinquenio). Los adultos mayores de 60 años presentaron una tasa de reporte que aumentó de 16,0 a 49,2 RAM graves por 10 000 habitantes de un quinquenio a otro.

Al considerar de conjunto las embarazadas y mujeres que brindan lactancia materna, la proporción de RAM graves en los once años del estudio fue cercana al 2 %.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con RAM graves según sexo, grupo de edad y grupos especiales de población. Cuba 2003 - 2013

Parámetros	Número n = 74 153	Porcentaje	Tasa de reporte* 2004 - 2008	Tasa de reporte* 2009 - 2013
Sexo				
Femenino	46 906	63,3	17,6	59,4
Masculino	27 247	36,7	10,1	34,8
Grupo de edad				
Menor de 1 año	3 410	4,6	64,8	432,5
1 – 4 años	1 828	2,5	16,8	67,3
5 – 19 años	2 822	3,8	7,7	25,2
20 - 59 años	52 291	70,5	14,1	43,7
60 años y más	13 769	18,6	16,0	49,2
Grupos especiales de población				
Mujeres embarazadas	1 250	1,7	-	-
Mujeres que brindan lactancia materna	43	0,06	-	-

*tasa por 10 000 habitantes (tasa de período quinquenal)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

La tasa de reporte de RAM graves por provincias se muestra en la figura 2. Se observó para el país un incremento en la tasa de reporte de RAM graves al pasar de 94,4 a 97,9 x 100 000 habitantes del primer al segundo cuatrienio. Por encima de la tasa de reporte nacional en el período 2003 – 2006 se encontraron Pinar del Río (113,1 x 100 000 habitantes, 1 240 reportes), Matanzas (155,2 x 100 000 habitantes, 1 576 reportes), Cienfuegos (184,3 x 100 000 habitantes, 1 103 reportes), Villa Clara (229,6

x 100 000 habitantes, 2 811 reportes), Holguín (159,9 x 100 000 habitantes, 2 378 reportes) y Santiago de Cuba (111,3 x 100 000 habitantes, 1 743 reportes). Figura 2, sección A.

En el segundo cuatrienio, 2007 – 2010, las provincias que notificaron RAM graves por encima de la tasa nacional fueron Matanzas (224,1 x 100 000 habitantes, 2 309 reportes), Cienfuegos (99,6 x 100 000 habitantes, 596 reportes), Villa Clara (169 x 100 000 habitantes, 2 020 reportes), Holguín (179,5 x 100 000 habitantes, 2 771 reportes) y Granma (207,3 x 100 000 habitantes, 2 578 reportes). Figura 2, sección B.

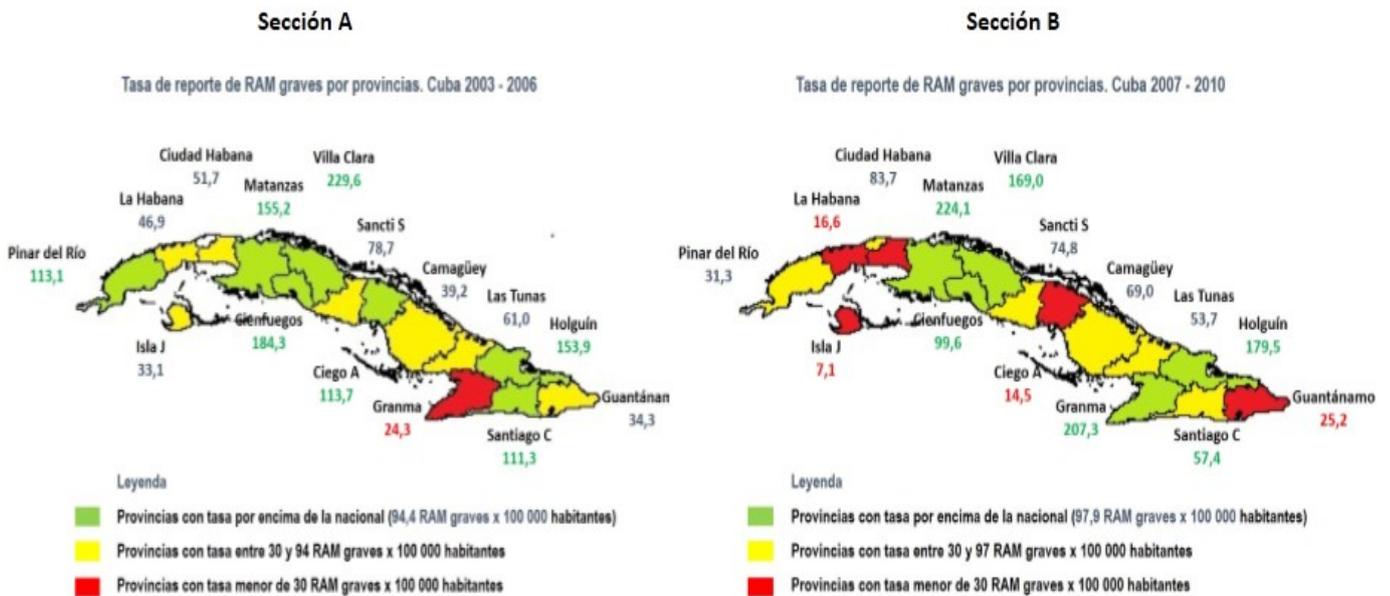


Figura 2. Tasa de reporte de RAM graves por provincias. Cuba 2003 – 2013

Fuente: anexo 10

3.1.1 Tipos y clasificaciones de las RAM graves

En relación con los tipos de RAM graves, la tabla 3 muestra los diez más reportados en el período de estudio y medicamentos relacionados. Estas constituyeron el 52 % de todos los efectos indeseables graves.

Se observó que la erupción cutánea (14,5 %) predominó sobre otras RAM graves como la fiebre (8,4 %), los vómitos (8,2 %), la taquicardia (4,1 %) y la cefalea (4 %).

Tabla 3. Primeras diez RAM graves más reportadas según tipo y medicamentos relacionados. Cuba 2003 – 2013

Tipo de RAM grave	No	%	Medicamentos relacionados
erupción cutánea	10 769	14,5	amoxicilina, penicilina rapilenta
fiebre	6 263	8,4	Pandemrix®*, Heberpenta®**
vómitos	6 098	8,2	ciprofloxacino, eritromicina
taquicardia	3 013	4,1	Espasmoforte®*, nifedipino
cefalea	2 968	4,0	dinitrato de isosorbide, nifedipino
eritema	2 036	2,7	cotrimoxazol, dipirona
urticaria	2 010	2,7	captopril, cotrimoxazol,
mareo	1 886	2,5	captopril, Espasmoforte®***
disnea	1 856	2,5	captopril, dipirona
hipotensión	1 787	2,4	aminofilina, Espasmoforte®
Subtotal	38 542	52,0	
Otras	35 611	48,0	
Total	74 153	100	

* Pandemrix® (Vacuna A H1N1)

** Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib)

*** Espasmoforte® (camilofinina / metamizol)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

Los diez tipos de RAM graves relacionados con peligro para la vida y aquellas que provocaron la muerte se observan en la figura 3. Estas ocuparon el 65,9 % del total de RAM graves propiamente dichas y mortales.

El shock anafiláctico y el paro cardiorespiratorio, sobrepasaron el 15 % de las RAM fatales. Estos se correspondieron con las penicilinas y otros betalactámicos como las

cefalosporinas. Otros medicamentos como la dipirona y el ibuprofeno también se relacionaron con estos peligrosos efectos. El paro cardiorespiratorio estuvo relacionado con anestésicos como: mepivacaína, lidocaína, tiopental, ketamina, bupivacaína y propofol. Además se destacaron el broncoespasmo (5,9 %) y la necrosis tóxica epidérmica (6,2 %) en la mortalidad. Para esta última RAM grave los medicamentos más relacionados fueron: cotrimoxazol, dipirona, carbamacepina, ciprofloxacino, ceftriaxona, fenitoina y paracetamol.

Entre las RAM que amenazaron la vida de los pacientes tuvieron valores cercanos al 10 % el broncoespasmo, el shock anafiláctico y la anafilaxia. Además, se encontró la hemorragia digestiva (5,8 %) que se reportó con el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno, el piroxicam, el naproxeno y la indometacina.

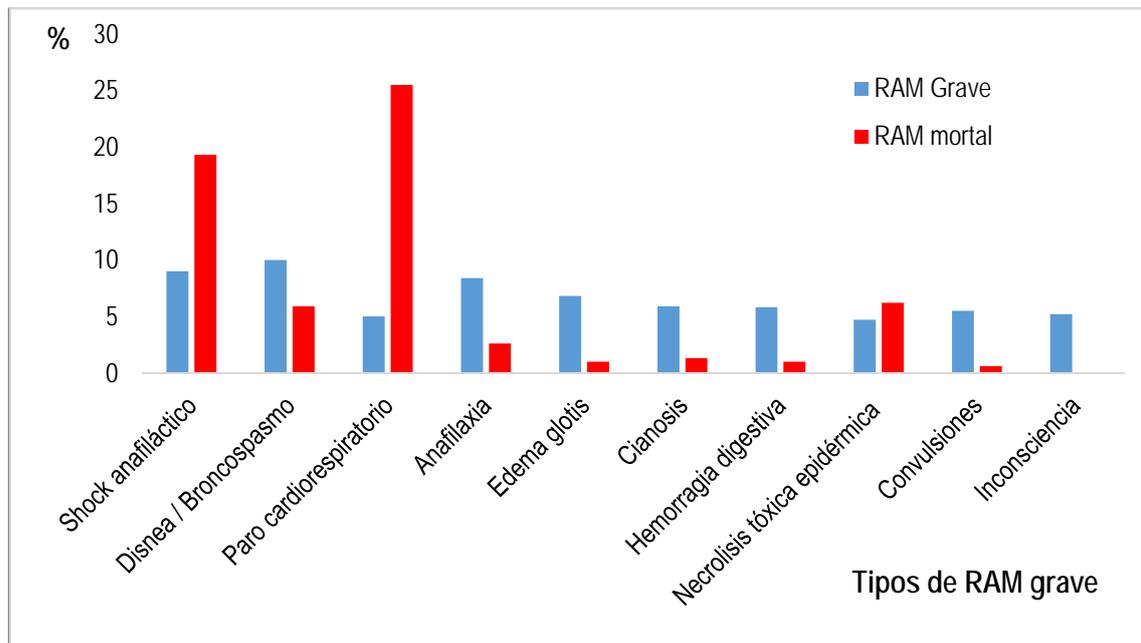
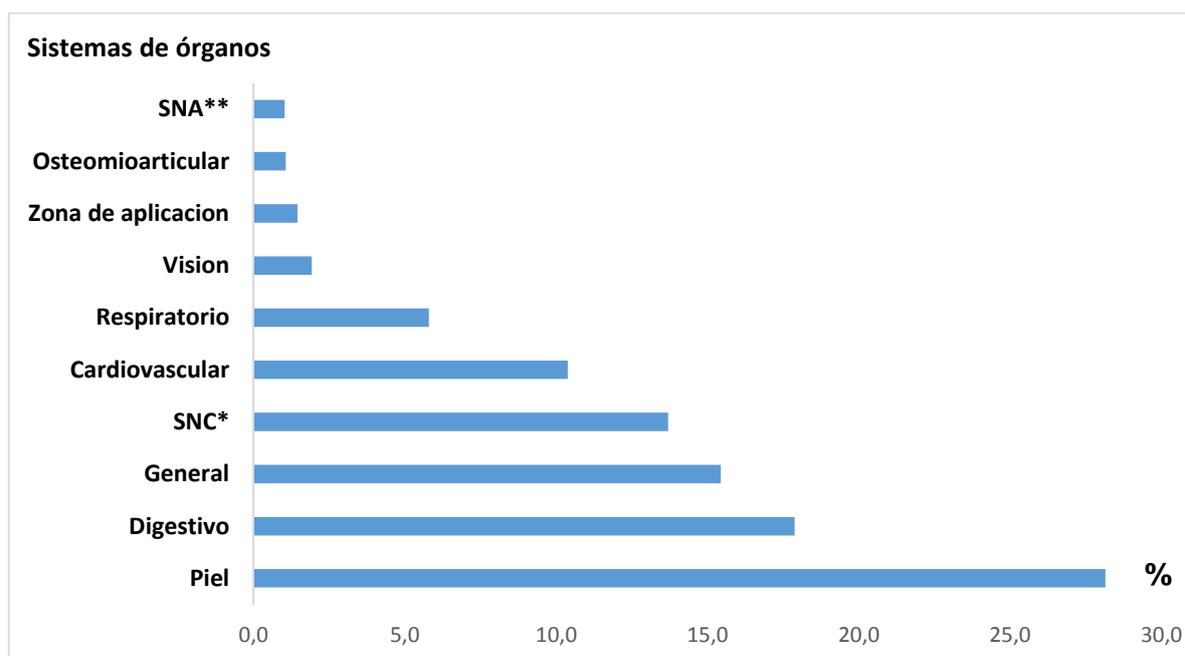


Figura 3 Primeros diez tipos de RAM graves y mortales. Cuba 2003 – 2013

Fuente: anexo 11

Los diez sistemas de órganos más afectados se muestran en la figura 4, lo que representó el 96,7 % de las RAM graves. En primer lugar se encontró la piel (28,1 %), seguido del sistema digestivo (17,9 %), las manifestaciones generales (15,4 %), el sistema nervioso central (13,7 %) y el sistema cardiovascular (10,4 %).



* SNC (sistema nervioso central)

** SNA (sistema nervioso autónomo)

Figura 4. Primeros diez sistemas de órganos afectados por RAM graves y mortales. Cuba 2003 – 2013

Anexo 12

Los diez medicamentos más relacionados con la ocurrencia de RAM graves pueden observarse en la tabla 4. Estos ocuparon el 32,2 % del total de dichas reacciones. Entre ellos se pueden mencionar en primer lugar a la Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib) con un 5,4 %, la amoxicilina con un 4,8 % y la penicilina rapilenta con un 4,6 %. Le siguen en orden de frecuencia el ciprofloxacino (3,5 %) el captopril (3,0 %) y el ibuprofeno (2,9 %).

Tabla 4 Primeros diez medicamentos productores de RAM graves. Cuba 2003 - 2013

Medicamento	Número	%	Tipo de RAM grave
Vacuna Pentavalente®*	4 035	5,4	fiebre, irritabilidad, cianosis
amoxicilina	3 545	4,8	erupción cutánea, urticaria, diarrea
penicilina rapilenta	3 399	4,6	erupción cutánea, disnea, shock anafiláctico
ciprofloxacino	2 584	3,5	vómitos, erupción cutánea, taquicardia
captopril	2 232	3,0	tos, angioedema, disnea
ibuprofeno	2 185	2,9	epigastralgia, hipertensión arterial, vómitos
penicilina cristalina	1 930	2,6	erupción cutánea, disnea, shock anafiláctico
Espasmoforte®**	1 591	2,1	alucinaciones, bradicardia, edema glotis
azitromicina	1 287	1,7	erupción cutánea, disnea, lipotimia
vacuna antimeningocócica BC	1 121	1,5	fiebre, irritabilidad, cianosis
Subtotal	23 909	32,2	-
Otros	50 244	67,8	
Total	74 153	100	

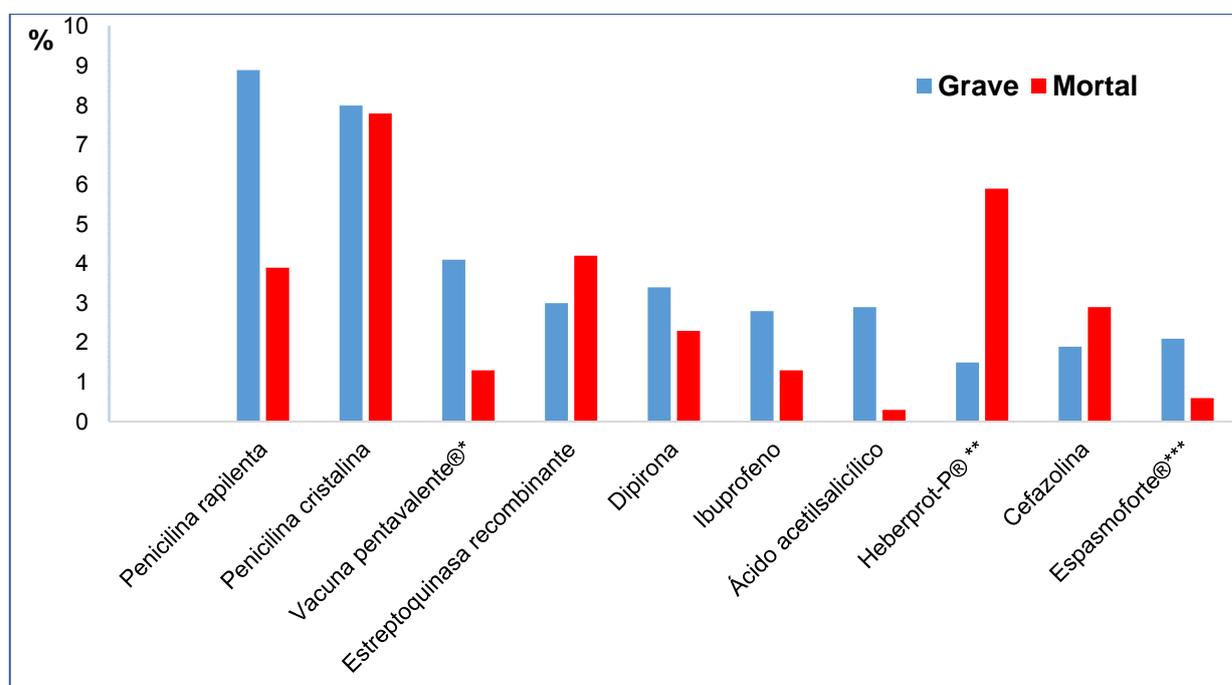
* Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib)

** Espasmoforte® (camilofinina / metamizol)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

En la figura 5 se observan los primeros diez medicamentos implicados en la aparición de RAM graves con peligro para la vida y muerte. Los medicamentos que más ocasionaron muerte fueron la penicilinas cristalina (7,8 %) seguida del Heberprot-P® (factor de crecimiento epidérmico) con un 5,9 %, de la estreptoquinasa recombinante con un 4 %, la penicilina rapilenta (3,9 %) y la cefazolina (2,9 %).

Entre los medicamentos con RAM graves propiamente dichas se destacaron las penicilinas cristalina y rapilenta (8,9 % y 8% respectivamente) y la Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib) con el 4,1 %.



Medicamentos

* Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib)

** Heberprot-P® (Factor de crecimiento epidérmico)

*** Espasmoforte® (camilofinina / metamizol)

Figura 5 Primeros diez medicamentos productores de RAM graves y mortales. Cuba 2003 – 2013

Fuente: anexo 13

La tabla 5 muestra los primeros diez grupos farmacológicos que ocasionaron RAM graves en el período de la investigación. Estos representaron el 77,5 % del total de notificaciones. Entre los más reportados se encontraron: los antibacterianos (29,5 %), seguido de los analgésicos no opioides (13,9 %), las vacunas (11,6 %) y los antihipertensivos (8,4 %).

Tabla 5. Primeros diez grupos farmacológicos relacionados con RAM graves. Cuba 2003-2013

Grupo farmacológico	Número	Porcentaje
Antibacterianos	21 889	29,5
Analgésicos no opioides	10 282	13,9
Vacunas	8 612	11,6
Antihipertensivos	6 208	8,4
Antiasmáticos	2 252	3,0
Antiparasitarios	1 895	2,6
Hormonas	1 879	2,5
Antipsicóticos	1 665	2,2
Antieméticos	1 477	2,0
Antineoplásicos e inmunosupresores	1 331	1,8
Subtotal	57 490	77,5
Otros	16 663	22,5
Total	74 153	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

Anexo 14

Al evaluar las RAM graves de acuerdo a su imputabilidad, se encontró el mayor porcentaje para aquellas calificadas como probables (77,3 %). El 93,2 % de las RAM graves se consideró de alta imputabilidad (sumatoria de las RAM graves clasificadas como definitivas, probables y posibles). El 6,6 % fueron condicionales, cifra última importante ya que significa que no están descritas en el FNM ni en el RCP. (Tabla 6). Entre las RAM graves definitivas se pueden mencionar las ocasionadas por los citostáticos. Las RAM graves por antibacterianos se consideraron probables en su mayoría. Entre las RAM graves posibles se puede mencionar la hipoglicemia por glibenclamida.

Por último, las RAM graves clasificadas como no relacionadas (0,2 %) se correspondieron con las reportadas al Heberprot-P® y a la Estreptoquinasa recombinante.

Tabla 6. Distribución de las RAM graves según imputabilidad. Cuba 2003 – 2013

Imputabilidad	Número	Porcentaje
Definitiva	1 499	2,0
Probable	57 350	77,3
Posible	10 244	13,8
Condicional	4 897	6,6
No relacionada	163	0,2
Total	74 153	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

La tabla 7 muestra los resultados referentes a la frecuencia y la intensidad de las RAM graves. Las clasificadas como frecuentes ocuparon el 56,3 %. Por otra parte, las RAM de baja frecuencia de aparición, representaron el 43,7 %. Es importante advertir que un 31,6 % de las RAM clasificadas como raras, fueron graves y un 33,3 % mortales. De igual forma, entre las no descritas el 9,5 % fueron graves y el 13,1 % mortales. Entre las RAM graves que se clasificaron como ocasionales y raras y que además, pusieron en peligro la vida se pueden mencionar: el edema de la glotis por verapamilo, el coma por tioridazina y las convulsiones y el abombamiento de fontanela por ácido nalidíxico. En esta misma categoría, ejemplos de RAM con desenlace fatal fueron: el paro cardíaco por vincristina, la necrolisis tóxica epidérmica por actinomicina, el shock anafiláctico por hidrocortisona y la hipertensión intracraneal por paclitaxel.

Entre las RAM graves no descritas se pueden mencionar: mialgias por cimetidina, insuficiencia hepática por carbamazepina, así como necrolisis tóxica epidérmica y hemorragia digestiva por ciprofloxacino.

Tabla 7. Distribución de RAM graves según intensidad y frecuencia de aparición. Cuba 2003 – 2013

Frecuencia	Intensidad							
	Moderada		Grave		Mortal		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Frecuente	41 146	56,8	514	35,8	92	30,1	41 752	56,3
Ocasional	15 779	21,8	328	22,9	72	23,5	16 179	21,8
Rara	10 293	14,2	453	31,6	102	33,3	10 848	14,6
No descrita	5 198	7,2	136	9,5	40	13,1	5 374	7,2
Total	72 416	100	1 431	100	306	100	74 153	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

La frecuencia de aparición de RAM graves según años de reporte se observa en la figura 6. En la sección 6.A se muestra que predominaron aquellas RAM graves clasificadas como frecuentes. A partir del año 2006 se observó un incremento gradual en la notificación de las RAM ocasionales, raras y no descritas. En la sección 6.B se observa que la notificación de RAM graves de baja frecuencia alcanzó el 40 % del reporte a partir del año 2005. Este resultado se mantuvo en el tiempo y sobrepasó el 50 % en el año 2013.

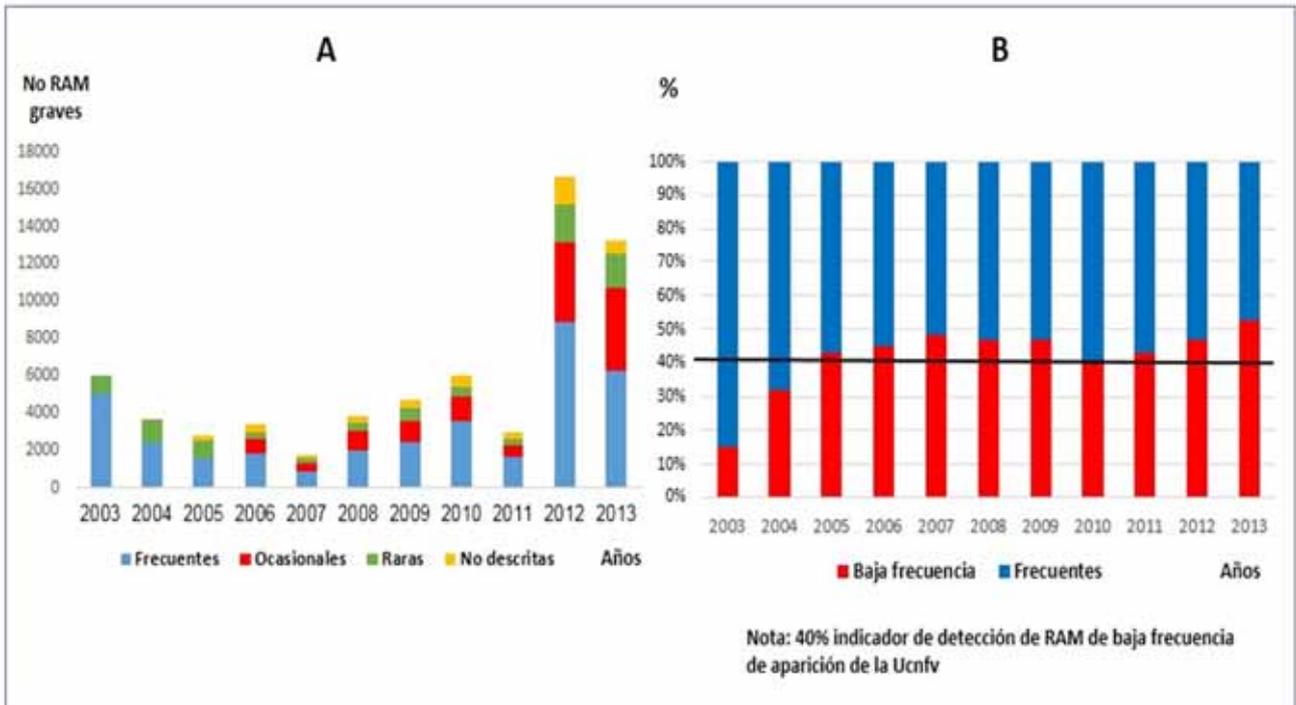


Figura 6. Comportamiento de la frecuencia de RAM graves. Cuba 2003-2013

Anexo 15

Durante el periodo de estudio para un grupo de medicamentos se modificó el perfil de seguridad, a partir de la aparición de RAM graves no descritas. La tabla 8 muestra los diez medicamentos con mayor número de reporte de RAM graves no descritas. Estos representaron el 26,8 % del total de notificaciones. Se destacaron la dipirona y el Espasmoforte® (4 % cada uno), las penicilinas cristalina y rapilenta (alrededor del 3 %). Además de los medicamentos antes mencionados, hubo una gran variedad de productos a los que se les notificó RAM no descritas (73,2 %). Entre ellos se encontraron: epíxtasis por ketotifeno, coma por carbamazepina, cianosis por difenhidramina, hipertensión arterial por pentoxifilina, vértigo por nodegrip, alucinaciones por dipirona, entre otras combinaciones.

Tabla 8. Primeros diez medicamentos con modificaciones en su perfil de seguridad y tipos de RAM graves. Cuba 2003-2013

Medicamento	No	%	Tipo de RAM grave
dipirona	254	4,7	hipotermia, inconsciencia
Espasmoforte®*	234	4,4	parestesia, dolor precordial
penicilina rapilenta	159	3,0	dolor precordial, diarreas
penicilina cristalina	142	2,6	vómitos, mareos
ciprofloxacino	123	2,3	hemorragia digestiva, hipertensión arterial
captopril	122	2,3	confusion, eritema multiforme
metoclopramida	120	2,2	nistagmo, vision borrosa
Heberprot-P®**	99	1,8	dolor precordial, edema agudo de pulmón
ibuprofeno	96	1,8	taquicardia, sincope
ceftriaxona	92	1,7	dolor precordial, lipotimia
Subtotal	1 441	26,8	
Otros	3 933	73,2	
Total	5374	100	

* Espasmoforte® (camilofinina / metamizol)

** Heberprot-P® (Factor de crecimiento epidérmico)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

Anexo 16

Otro resultado del presente estudio lo constituyeron los casos con tratamiento farmacológico referenciado en la base de datos. Del total de reportes, en 13 293 hubo descripción explícita del tratamiento farmacológico inmediato, lo que se correspondió con un 17,9 %.

3.2 RAM graves evitables

En el presente estudio se detectaron 3 859 RAM graves evitables o prevenibles, para un 5,2 %. La evitabilidad por años se muestra en la figura 7. El comportamiento de las

RAM graves evitables se mantuvo estable en los años 2003 al 2011 (cerca al 4 %) y se notó un aumento de la notificación de estas en el 2012, cuando alcanzó valores cercanos al 10 % y posteriormente en el 2013 con más del 50 %.

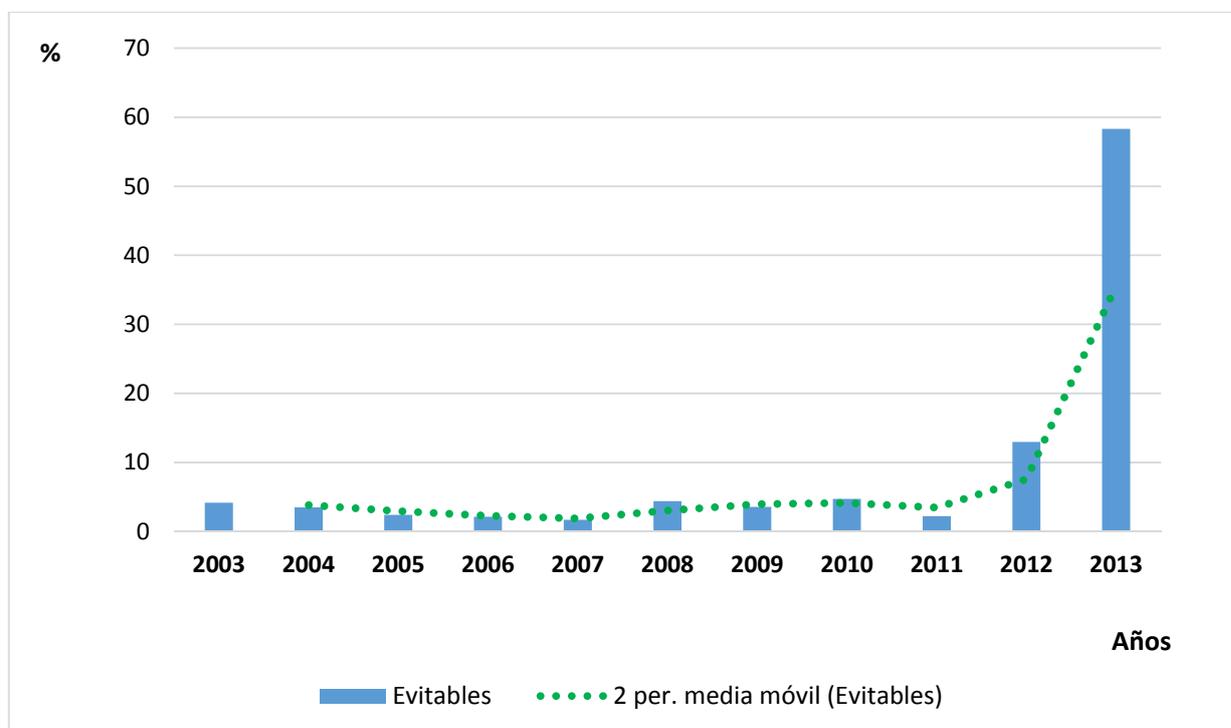


Figura 7 Comportamiento de las RAM graves evitables. Cuba 2003 – 2013.

Anexo 17

Respecto a los motivos de evitabilidad, se obtuvo como resultado que el mayor número de casos se relacionó con la pauta terapéutica inadecuada (38,9 %), seguida de la indicación inadecuada de los medicamentos (33,2 %) y en tercer lugar, a la presencia de asociaciones irracionales (20,3 %). (Tabla 9).

Tabla 9. RAM graves según motivos de evitabilidad y medicamentos. Cuba 2003- 2013

Motivos de evitabilidad	Número	%	Medicamentos
Pauta inadecuada	1 502	38,9	penicilina cristalina, captopril, piroxicam, azitromicina,
Indicación inadecuada	1 281	33,2	ibuprofeno, penicilina cristalina, piroxicam, Amicodex®, tioridazina
Asociaciones irracionales	784	20,3	(ácido acetilsalicílico + indometacina), (paracetamol + ibuprofeno), (tioridazina + trifluoperazina)
Contraindicación (Alergia conocida)	136	3,5	penicilinas cristalina, rapilenta y benzatínica, cefazolina, Espasmoforte®**
Automedicación	119	3,1	ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, piroxicam, amoxicilina, clotrimazol, enalapril, nifedipino
Interacción medicamentosa	37	1,0	teofilina + ciprofloxacino, diazepam + captopril, cimetifina + amitriptilina
Total	3 859	100	

* Amicodex® (dipirona + dextropropoxifeno + codeína + amitriptilina)

** Espasmoforte® (camilofinina / metamizol)

Fuente: notificaciones de RAM graves en FarmaVigiC

3.3 Costo del tratamiento farmacológico de la RAM grave

El tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves representó un costo total de \$ 62 228,05 CUP para el SNS. El costo medio fue de \$ 4,69 CUP (DS 10,4). El costo mediano fue de \$ 2,50 CUP con un intervalo intercuartílico de 2,15. El valor mínimo fue de \$ 0,10 centavos y un valor máximo de \$ 118,60 pesos cubanos.

En la tabla 10 se observa que los mayores porcentajes de RAM graves se ubicaron en

los rangos entre \$ 1,00 CUP y 3,00 CUP (24,3 %) y entre \$ 3,01 CUP a 6,00 CUP (23,2 %). Le siguieron en orden de frecuencia los rangos con mayores costos, más de \$ 50,00 CUP (17,2 %) y entre \$ 20,10 CUP y 50,00 CUP (16,5 %).

Tabla 10. Rango del costo del tratamiento farmacológico inmediato según tipos de RAM graves. Cuba 2003- 2013

Rango (CUP)	No	%	Tipo de RAM
Menos de \$ 1,00	1 651	1,1	mareos, vómitos
\$ 1,00 - \$ 3,00	6 827	24,3	prurito, erupción cutánea
\$ 3,01 - \$ 6,00	3 628	23,2	fiebre, urticaria
\$ 6,01 - \$ 9,00	557	7,4	gastritis, extrapiramidalismo
\$ 9,01 - \$ 20,00	502	10,3	disnea, shock anafiláctico
\$ 20,01 - \$ 50,00	404	16,5	anafilaxia, convulsiones
Más de \$ 50,00	94	17,2	leucopenia, anemia
Total	13 293	100	-

*Costo expresado en CUP

Fuente: notificaciones de RAM graves en FarmaVigiC

La tabla 11 muestra los costos del tratamiento farmacológico de las RAM graves más notificadas según tipo. Estos abarcaron las RAM de hipersensibilidad, efectos cardiovasculares y digestivos así como el extrapiramidalismo y la fiebre, los que en su totalidad representaron un 63,7% del costo total del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave. Se observó que las RAM de hipersensibilidad representaron el 34,2 % del costo total con \$ 21 283,41 CUP y en segundo lugar, los efectos digestivos con un costo de \$ 11 577,40 para un 18,6 %. La mayor variabilidad se observó para los efectos digestivos y la fiebre.

Tabla 11 Costo del tratamiento farmacológico de las RAM graves más notificadas según tipo. Cuba 2003- 2013

Tipo de RAM grave (n)	*CTRAMG	%	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo
Hipersensibilidad (4 937)	\$ 21 283,41	34,2	\$ 4,31	1,16	\$ 2,50	\$ 0,10	\$ 118,60
Efectos digestivos (2 262)	\$ 11 577,40	18,6	\$ 5,10	5,34	\$ 2,50	\$ 0,10	\$ 29,4
Efectos cardiovasculares (1 272)	\$ 3 562,01	5,7	\$ 2,80	0,28	\$ 2,50	\$ 0,10	\$ 26,50
Extrapiramidalismo (667)	\$ 2 302,01	3,7	\$ 3,45	0,81	\$ 3,55	\$ 0,10	\$ 16,60
Fiebre (207)	\$ 969,55	1,5	\$ 5,01	3,54	\$ 2,55	\$ 0,32	\$ 15,00
Subtotal (9 345)	\$ 39 694,38	63,7	-				
Otras (3 948)	\$22 593,67	36,3	\$ 7,44	1,77	\$ 2,50	\$ 0,10	\$ 118,60
Total (13 293)	\$ 62 288,05	100	-				

* costo del tratamiento farmacológico inmediato de cada RAM grave expresado en pesos cubanos (CUP)

La tabla 12 muestra el costo del tratamiento farmacológico inmediato según la intensidad de la RAM. Aquellas de intensidad moderada representaron el 81,7 % del costo total. Las RAM clasificadas como graves propiamente dichas y mortales representaron el 15,3 % y 3,0 % del costo respectivamente. La mayor variabilidad se observó en el costo del tratamiento inmediato de las RAM que tuvieron peligro para la vida y ocasionaron la muerte.

Tabla 12 Costo del tratamiento farmacológico inmediato según intensidad de la RAM.

Cuba 2003- 2013

Intensidad	*CTRAMG	%	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo
Moderada	\$ 50 911,00	81,7	4,09	1,84	\$ 2,50	\$ 0,10	\$ 118,60
Grave	\$ 9 521,20	15,3	14,02	9,40	\$ 4,25	\$ 0,10	\$ 118,60
Mortal	\$ 1 855,85	3,0	11,18	7,28	\$ 2,50	\$ 0,40	\$ 68,15
Total	\$ 62 288,05	100					

*costo expresado en pesos cubanos (CUP)

Desde el punto de vista geográfico, la figura 8 muestra el costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave por provincias en el periodo 2003 al 2010. Las provincias Ciudad de La Habana (\$ 13 916,33), Granma (\$ 11 854,74) y Santiago de Cuba (\$ 8 708,62) fueron las que tuvieron los mayores costos, el costo de su tratamiento inmediato estuvo por encima de \$ 5 000 CUP.

Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave por provincias

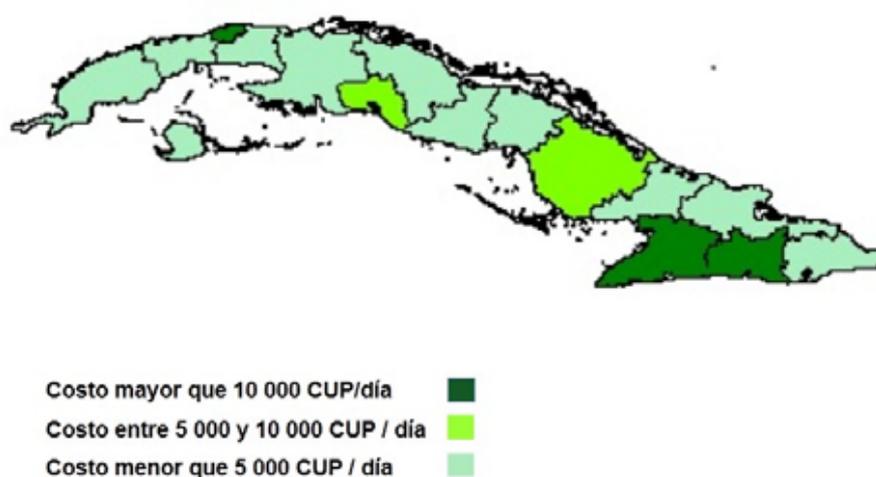


Figura 8 Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave por provincias

Fuente: Anexo 18

La tabla 13 expresa la relación entre el costo del tratamiento inmediato de las RAM graves y el costo del tratamiento farmacológico que las produjo (principales combinaciones medicamento – RAM grave). Se puede observar que prácticamente en todos los casos, costó más tratar la RAM grave que el costo del tratamiento farmacológico que la originó.

Tabla 13 Costo del tratamiento farmacológico de las principales combinaciones medicamento – RAM grave y costo del tratamiento farmacológico que originó la RAM

Medicamento	RAM grave	CFSTRAMG	CTRAMG	Razón CTRAMG / CFSTRAMG
Penicilina rapilenta	Shock anafiláctico	\$ 5,25	\$12,70	2,4
Heberpenta®***	Fiebre	\$14,78	\$ 1,00	-0,07
Ácido acetilsalicílico	Hemorragia digestiva	\$ 0,46	\$ 26,25	57,1
Bupivacaína	Paro cardiorespiratorio	\$ 0,80	\$ 2,00	2,5
Haloperidol	Extrapiramidalismo	\$ 0,15	\$ 6,50	43,3

*costo en pesos cubanos.

**una pauta de tratamiento estándar

***Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib)

Como se mencionó con anterioridad, se clasificaron en el estudio como prevenibles un total de 3 859 RAM graves, de estas las que tuvieron referencia de tratamiento farmacológico en FarmaVigiC, ocasionaron un costo de \$ 35 940,20 CUP, es decir ocuparon un 57,7 % del costo total del tratamiento farmacológico de las RAM graves, con una media de \$ 6,06 CUP (DS 1,20). La mediana tuvo un valor de \$ 2,50 CUP (mínimo \$ 0,30CUP – máximo \$ 118,60 CUP).

Consideraciones finales del capítulo

El comportamiento de las RAM graves en un período de once años ha sido a predominio de las moderadas, especialmente en los últimos cuatro años. Sin embargo, las RAM que ponen en peligro la vida y ocasionan la muerte disminuyeron en el tiempo. Se amplió el conocimiento sobre el comportamiento de las RAM graves de acuerdo a variables demográficas (sexo femenino, niños y ancianos), por provincias y según su tipo, sistema de órganos afectado, medicamento y grupo farmacológico relacionado con estas. Las RAM graves y evitables detectadas, aunque en baja cuantía, se relacionaron con la pauta terapéutica e indicación inadecuadas, además de la presencia de asociaciones irracionales.

Se calculó el tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave, desde la perspectiva del SNS y más de la mitad de dicho costo se correspondió con RAM graves y prevenibles, lo que constituye una brecha en la eficiencia para el SNS.



CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.



CAPÍTULO IV

Discusión de los resultados.

Este capítulo tiene como objetivo discutir los resultados de la investigación a la luz de los estudios previos internacionales y nacionales.

4.1 Aspectos que caracterizan a las RAM graves en Cuba

Los resultados de la presente investigación corroboran la necesidad de atención a la RAM grave como problema de salud, por las consecuencias negativas que ocasiona en la población cubana y la carga clínica para el SNS. La identificación de más de un 50 % de RAM moderadas, graves y mortales en el país es un indicador de madurez y calidad del sistema de farmacovigilancia en el SNS.

A nivel internacional, se pueden consultar disímiles publicaciones sobre ingresos y estancias hospitalarias a consecuencia de las RAM que incluyen desde artículos originales hasta revisiones sistemáticas. En general en estas publicaciones se refiere que a pesar de la heterogeneidad de los estudios, la aparición de RAM graves es elevada^{1, 11}.

Tribiño y colaboradores en Colombia en el 2006¹⁰⁴, hicieron un seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna y la mayoría de las RAM detectadas se clasificaron como moderadas (81,3 %), graves el 4,1 % y sólo el 1,1 % resultó letal. Por su parte, Puche Cañas y Luna del Castillo²⁰, en el 2007 llevaron a cabo un meta-análisis sobre las RAM en pacientes españoles. El porcentaje global de pacientes con una RAM grave fue del 12 % y fallecieron por esta causa el 0,1 %²⁰. De la misma forma Shuster, en el año 2009 en Inglaterra encontró que el 76 % de los pacientes presentaron reacciones moderadas y solo el 9.0 % fueron graves²⁵.

En España, el estudio APEAS en el año 2010 identificó RAM en el 0,8 % de las consultas médicas, seis de ellos con consecuencias graves¹⁰⁵. Sánchez Muñoz-Torrero y colaboradores¹⁰⁶, diseñaron un estudio prospectivo mediante un método de farmacovigilancia intensiva en ese mismo país en el año 2010 y obtuvieron como resultados que las RAM moderadas ocuparon el 73 %, las graves un 17 % y hubo dos reportes de muerte (1,6 %).

Por su parte Singht y colaboradores¹⁰⁷ en la India en el 2010 mostraron porcentajes menores en cuanto a RAM moderadas (35,7 %) y graves (14,9 %). De forma similar Sriram y colaboradores²¹ realizaron un estudio prospectivo observacional para evaluar las sospechas de RAM, en la India en el 2012. Un total de 57 RAM fueron detectadas en un servicio de medicina interna y según su intensidad el 12 % de ellas fueron graves y el 49 % se clasificaron como moderadas.

En el territorio nacional, en el estudio de Alfonso Orta y colaboradores³⁰, predominaron las RAM moderadas en un 43,3 %. Otras investigaciones nacionales concuerdan con estas cifras como la de Hernández Nuñez y colaboradores que incluyó RAM a medicamentos y productos naturales en el 2007¹⁰⁸, así como otro trabajo de estos autores en el año 2010, realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos¹⁰⁹. Los resultados del presente estudio sobrepasan las cifras de RAM moderadas encontradas en estudios internacionales y en investigaciones previas nacionales. Sin embargo, el reporte de RAM grave y mortal es mucho más bajo. El predominio de RAM moderadas podría deberse al consumo elevado de medicamentos en la población¹¹⁰, de acuerdo a las enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes en el país, que requieren en su mayoría de combinaciones de medicamentos. Por su parte la baja

mortalidad por RAM podría reflejar la efectividad en la atención del paciente grave en las instituciones sanitarias cubanas.

En el análisis temporal de las RAM graves se corroboró un incremento en el reporte para los dos últimos años, lo que se podría explicar debido a un cambio de organización del subsistema de farmacovigilancia, en el que la Ucnfv pasó a formar parte del Departamento de Medicamentos y Tecnologías Médicas del Minsap. Con ello aumentaron las visitas técnicas e integrales a las provincias, se incorporaron a esta actividad las instituciones de subordinación nacional y estas últimas recibieron una atención diferenciada por un especialista dedicado a esta función. Además, se implementaron los indicadores de farmacovigilancia a partir de la actualización, en el año 2011, de sus Normas y Procedimientos. Por último, a finales del 2010 culminó la primera edición de la Maestría en Farmacoepidemiología, en la que hubo más de ocho temas de investigación dedicados a la seguridad de medicamentos y se realizaron vigilancias activas cuyos resultados engrosaron la base de datos FarmaVigiC. Sin embargo, se observó una disminución en el tiempo del reporte de RAM graves propiamente dichas y mortales. Este hecho puede explicarse por la proporcionalidad en relación con el incremento del reporte de RAM graves a predominio de aquellas clasificadas como moderadas.

En el año 2006 se observó un aumento de la RAM con peligro para la vida, hallazgo que podría explicarse porque en ese año se incrementó la detección de este tipo de RAM en hospitales del país a partir de la vigilancia activa^{30, 31, 32, 111}. Además en ese año se presentó un proyecto ramal titulado “Seguimiento de reacciones adversas a medicamentos en el ámbito hospitalario”, que incluyó estudios con esta temática.

En la literatura internacional, aunque el sexo no se reconoce como un factor de riesgo

que induzca a la aparición de RAM, sí es visto como factor predisponente y existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino^{21, 68, 112, 113}.

Las mujeres presentan con mayor frecuencia RAM, no solo graves, sino de todo tipo, y este estudio concuerda con lo que reporta la literatura internacional y nacional^{16, 20, 33, 114}. Algunas de las razones que sostienen esta afirmación se basan en que, en primer lugar, las féminas consumen más medicamentos, por lo que la exposición elevada a los mismos representa un riesgo mayor de interacciones farmacológicas. En segundo lugar tienen menor masa corporal, aspecto que interfiere con la distribución de los medicamentos. Además están expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres como el embarazo y la lactancia materna, en los que cambian la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Otra explicación podría ser que las mujeres son más dadas a manifestar o expresar su malestar que los hombres o, que las condiciones materiales de vida y sus funciones (materno, doméstico, sexual y otros) conllevan a una mayor comorbilidad¹¹⁵.

En los informes anuales de la Ucnfv se expresa una relación de más de un 60 % en mujeres contra un 30 % en el sexo masculino de RAM general, lo que concuerda con los hallazgos internacionales²⁹. No obstante, el actual estudio indica que no solo sufren más RAM que los hombres, sino que la intensidad es mayor. Este elemento se añade al conocimiento del comportamiento de las RAM que se tenía en el país y señala la pertinencia de profundizar en las acciones de prevención con esta población en particular.

La población pediátrica en general no se incluye en los ensayos clínicos y está poco estudiada desde el punto de vista del uso de medicamentos^{48, 116}. Sin embargo, es una población con riesgo de sufrir efectos adversos de todo tipo. En general los menores

de un año se distinguen, entre otros aspectos, por la inmadurez de varios de sus aparatos y sistemas, como la barrera hematoencefálica, la capacidad metabólica hepática y la excreción renal. Este elemento repercute en su fisiología, bioquímica e inmunología, lo cual influye en que la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos sean menos eficientes y por lo tanto los haga más vulnerables para sufrir RAM graves^{117, 118, 119, 120}.

En España, en el 2003, una investigación observó que las RAM ocurren entre el 4,7 % a 16,8 % de los niños hospitalizados y pueden aumentar hasta el 30 % en unidades de terapia intensiva¹²¹. En dos estudios realizados en Argentina, en el 2008¹²² y 2012¹²³ en hospitales pediátricos, la frecuencia de RAM grave estuvo entre el 13,9 % y el 36,6 % lo que evidencia el aumento de esta en el tiempo en ese país.

En referencia a la población pediátrica, datos ofrecidos por el Centro de Monitoreo de Upsala hasta junio del 2009 señalan, que solo el 8.3% de los reportes de RAM son de pacientes menores de 16 años. Este informe se basa en alrededor de 4,7 millones de notificaciones de RAM, procedentes de 193 países hasta ese año^{124, 125}.

En Cuba, un estudio realizado en la provincia de Camagüey obtuvo como resultados que un tercio de los reportes en población pediátrica fueron moderados (29 %) y graves (10,2 %) ¹²⁶. Otro estudio de terminación de tesis de Maestría en Farmacoepidemiología en el año 2010, revisó los reportes de RAM general en la población pediátrica. En el mismo se describió que en un período de siete años las RAM graves en niños ocuparon el 50,8 % ¹²⁷.

Cabe destacar que la tasa elevada de RAM grave encontrada en el menor de un año en el presente estudio es coherente con lo referido en la literatura como factores predisponentes. Además, la población pediátrica, especialmente el grupo de menores

de un año de edad, se vigila de forma activa, argumento establecido en la norma cubana de farmacovigilancia¹⁰, ya que se deben reportar todos las RAM que ocurran en estos pacientes, los cuales se ingresan siempre que acuden más de una vez a los servicios de urgencia en hospitales, como medida de prevención del SNS para garantizar la observación constante y la prevención de complicaciones.

Durante el periodo del estudio además se desarrolló la vigilancia activa para las vacunas preventivas que circulan en el país. En su mayoría estas vacunas se aplican en los menores de un año y no es infrecuente que ocurran RAM, que aunque esperadas, conlleven admisión hospitalaria, atención de urgencia y aumento en la observación^{128, 129}.

El paciente geriátrico está sujeto, al igual que la población pediátrica, a factores que propician la aparición todo tipo de RAM. En este grupo poblacional concurren: la asociación de varias enfermedades, ya sean crónicas o no, la polifarmacia, los diferentes cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia que sufren los medicamentos, la utilización indiscriminada de los mismos y la prescripción en cascada. Estos aspectos tornan a estos pacientes vulnerables para sufrir sobredosis relativas y otras toxicidades de los medicamentos^{130, 131}.

En la literatura internacional los hallazgos difieren entre países. Vila en España, en el 2003 detectó que el 5 % de los ancianos residentes de unidades de convalecencia y el 10 % de los ingresados en unidades de larga estancia sufrieron alguna RAM¹³². Un estudio realizado en adultos mayores norteamericanos, entre el 2007 y el 2009 señaló que un estimado de 99 628 hospitalizaciones de emergencia por RAM (37,5 % de las visitas a cuerpos de guardia) ocurre cada año¹³³. En Uruguay, un trabajo publicado por Giachetto y colaboradores en el 2008 refiere una frecuencia de hospitalizaciones por

RAM del 4,3 % en esta población¹³⁴.

Los resultados de la presente investigación difieren de los hallazgos internacionales. Respecto al ámbito nacional debe señalarse que los resultados corroboran los de un estudio realizado en el país entre los años 2003 al 2005, que encontró que el 17,8 % de todas las notificaciones realizadas fueron en pacientes mayores de 60 años. Según intensidad el 41,8 % fueron RAM moderadas, el 1,8 % fueron graves y las reacciones mortales representaron el 0,7 %¹³⁵.

Haber encontrado la segunda mayor tasa de reporte para los ancianos podría deberse al uso indiscriminado de medicamentos en el paciente mayor de 60 años, la baja percepción del riesgo de RAM en estos pacientes por los profesionales sanitarios y familiares. Por tanto, es factible recomendar que se intensifique la vigilancia en este grupo de población y se diseñen actividades de educación en el uso racional de medicamentos.

Es importante el hallazgo de RAM graves en mujeres embarazadas y madres que brindan lactancia materna. Durante la gestación se producen una serie de cambios fisiológicos y farmacocinéticos que pueden alterar tanto la eficacia como la seguridad de los medicamentos. Además, la mayoría de los fármacos habitualmente empleados atraviesan la barrera placentaria por lo que pueden interferir en el desarrollo embrionario¹³⁶.

En Pakistán, en el año 2008 se realizó un estudio para identificar patrones de prescripción utilizados en embarazadas y se obtuvo que en el 2,3 % se habían indicado medicamentos con potencial teratogénico¹³⁷. Otro estudio realizado en Perú en el 2011 describió como resultados que el 10,5 % de las gestantes se automedican¹³⁸.

En una investigación realizada en Cuba entre los años 2003 al 2007, con este grupo

de población especial, se obtuvo que las RAM clasificados como moderadas ocuparon el 32,1 %, las graves un 1,6 % y dos RAM mortales para un 0,2 %¹³⁹. Por tanto si en el país ocurren RAM graves en mujeres embarazadas y mujeres que brindan lactancia materna, por muy poca que sea su cuantía, constituye una alerta para la farmacovigilancia, y se deben ejercer acciones de perfeccionamiento en la detección de RAM graves en esta población.

El trabajo de las provincias en farmacovigilancia se mantiene sólido en el período estudiado, en lo cual a juicio de la autora está dado porque la actividad descansa en una red de profesionales formados en el tema y porque los especialistas de la Ucnf y de la ARN mantienen la formación a través de cursos y entrenamientos impartidos con periodicidad anual⁶². Las provincias que muestran tasas de reporte de RAM graves por encima de la tasa nacional concuerdan con las más activas en farmacovigilancia y con las de mayor tasa de reporte de RAM obtenida a través de los años en el país²⁹. La diferencia entre las provincias con deficiencias en el reporte de RAM grave en los cuatrienios del estudio podría estar dada por la permanencia del personal que se ocupa de esta actividad en la red de farmacoepidemiología, en opinión de la autora. En relación con el tipo de RAM, en varios estudios internacionales^{11, 20, 21, 25, 140}, las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes (al constituir la piel el órgano diana por excelencia para la expresión de este tipo de RAM), con porcentajes entre el 24 % y el 28 %. Es de señalar que estas manifestaciones cutáneas figuran entre las reacciones no predecibles más comunes observadas¹⁴¹.

A nivel nacional, las RAM como erupción cutánea, eritema, urticaria, prurito, entre otras, han sido las más reportadas a lo largo de una década de análisis en la farmacovigilancia en Cuba^{29, 33, 142}. Los resultados del presente estudio concuerdan

con los antes expuesto. Este tipo de RAM grave, en su mayoría mediada por reacciones de hipersensibilidad, podrían presentarse con mayor frecuencia debido a la base alérgica que ha sido reportada en la población cubana en general en relación con el consumo de determinados medicamentos¹⁴³. El paro cardiorespiratorio también puede ser una manifestación de una reacción de hipersensibilidad, de conjunto con la disnea, el edema de la glotis, la cianosis, la pérdida de conciencia y las convulsiones¹⁴⁴.

El shock anafiláctico es también un tipo de reacción inmunoalérgica de hipersensibilidad. En este estudio representó la RAM que causó el mayor número de muertes. Entre sus características es posible destacar que no es dosis dependiente, es inesperada, de elevada mortalidad, afecta el 1-3 %¹⁴⁵ de la población, es un efecto descrito para muchos medicamentos¹⁴⁶ y con frecuencia el mecanismo no está bien esclarecido. La notificación espontánea es especialmente efectiva para detectar este tipo de RAM^{147, 148}. En dos estudios previos, uno sobre RAM mortales realizado en el 2012 en Cuba y otro sobre RAM por antimicrobianos también se reportó el predominio de este tipo de RAM^{34, 149}.

La necrolisis tóxica epidérmica es un efecto adverso causado únicamente por medicamentos, de base inmunoalérgica, en la que se produce una lisis de las células de piel y mucosas por una reacción de hipersensibilidad, la cual no es predecible^{150, 151, 152}. La persona simula un gran quemado y en múltiples ocasiones fallece por un shock séptico. A nivel nacional, este tipo de RAM ha sido descrito en varios estudios y se encuentra entre las RAM de reporte obligatorio^{10, 149, 153, 154}.

La hemorragia digestiva, RAM que puede llegar a ser fatal, se describe sobre todo asociado a consumo prolongado de Aines, por dos meses o más y varios estudios

internacionales corroboran el alto riesgo de sufrir hemorragias digestivas por este grupo de medicamentos^{21, 122, 125, 155, 156}. Otros estudios nacionales también concuerdan con este hallazgo^{32, 33, 111, 157}.

Al analizar el reporte por sistemas de órganos se destacó la piel. Se conoce que la piel es un órgano directamente implicado en procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos por lo que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas en respuesta a diferentes estímulos medicamentosos y ser estas de intensidad¹⁵⁸.

En España^{20, 159}, así como en la región (Brasil¹⁶⁰, Uruguay¹⁶¹ y Chile¹⁶²) se encontraron resultados similares en los que predominaron las RAM graves que afectaron la piel (23,5 %), el sistema digestivo (39,3 %), el sistema nervioso (14,2 %) y el cardiovascular (8,3 %).

A criterio de la autora, es importante destacar que el sistema nervioso central estuvo entre los cinco primeros afectados lo cual constituye una alerta a nivel nacional, ya que al identificar RAM graves como pérdida de la conciencia, alucinaciones y convulsiones se hace necesario un estudio más detallado de los medicamentos que las producen y sus perfiles de seguridad.

En cuanto a los medicamentos más notificados, es necesario destacar que la Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib), fue objeto de vigilancia intensiva en estos años. Una de las razones que explica este comportamiento es que al ser una combinación a dosis fija tiene una elevada reactogenicidad¹⁶³. Diversas publicaciones confirman que la vacuna triple bacteriana puede provocar las RAM comunes a todas las vacunas, así como las particulares de cada uno de sus componentes antigénicos, las más frecuentes suelen deberse al componente pertusis en las vacunas de células completas^{163, 164}. Por otra parte, en el período de la presente investigación esta vacuna tenía menos de cinco años en el mercado cubano, es de producción nacional y se

aplica en lactantes. Debido al seguimiento de este grupo especial de población, está orientado que se notifiquen todas las RAM y se ingrese en el hospital al niño en caso de que ocurran.

Las penicilinas rapilenta, cristalina y la amoxicilina, son los antimicrobianos betalactámicos que más reportes de RAM graves tienen debido a reacciones anafilácticas en estudios internacionales. Se plantea una incidencia de 0,004 a 0,04 % y en promedio el 0,001 % de los pacientes tratados con penicilinas fallecen por anafilaxia. Las cefalosporinas también producen con frecuencia hipersensibilidad, las reacciones parecen ser idénticas a las generadas por las penicilinas, debido a la estructura betalactámica compartida por ambos tipos de antimicrobianos^{165, 166}.

En México en el 2011, un estudio reveló que la penicilina era responsable del 40 % de las RAM en pacientes hospitalizados¹⁶⁷ y en Argentina otro estudio coincidió con este hallazgo en el año 2012¹⁶⁸. Un resultado similar se encontró en estudios nacionales^{33, 34, 149}, el cual se confirma con el presente análisis.

Entre los primeros diez medicamentos relacionados con RAM graves se encuentra el factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P®), medicamento de origen biológico, de producción nacional e innovador en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. Este producto tuvo en el país un ensayo clínico fase IV de dos años de duración y al cierre del mismo en el 2010, todos los eventos adversos graves pasaron a la base de datos nacional de farmacovigilancia. Los tipos de RAM graves reportados a este medicamento fueron edema agudo de pulmón, infarto de miocardio entre otros, los cuales se clasificaron como no relacionados con el producto. Se argumentó que los pacientes diabéticos tienen factores de riesgo y enfermedades concomitantes que podrían favorecer la ocurrencia de eventos cardiovasculares graves y que este tipo de

RAM no está descrita en el Resumen de las Características del Producto (RCP)¹⁶⁹. El medicamento se encuentra aún en vigilancia intensiva ya que aún no sobrepasa los cinco años de utilización en el mercado cubano.

La estreptoquinasa recombinante es otro medicamento biotecnológico de producción nacional que se encuentra relacionado con RAM graves y mortales, como arritmias cardíacas. En su mayoría este tipo de RAM grave es de imputabilidad no relacionada, debido a las complicaciones que se presentan en los pacientes con infarto agudo del miocardio¹⁷⁰.

En cuanto a los grupos farmacológicos más notificados, resultados similares a los de la presente investigación han sido descritos por otros autores. En Colombia en el año 2006 un estudio descriptivo y prospectivo de farmacovigilancia encontró que los grupos de medicamentos más representativos fueron los antiinfecciosos de uso sistémico (24,2 %), los Aines (17,6 %) y los analgésicos (9,9 %)¹⁷¹. De igual forma esta percepción la tuvieron los notificadores facultativos en ese país en otro estudio reciente del año 2014¹⁷². En una revisión sistemática realizada en México del 2000 al 2011, en 17 estudios se encontró de manera general que los grupos farmacológicos más involucrados en la aparición de RAM fueron por orden de importancia: los antibacterianos (cefotaxima, ciprofloxacino, ceftriaxona), los cardiovasculares (amiodarona, nifedipino, digoxina) y los Aines (paracetamol, ácido acetilsalicílico, diclofenaco)^{11, 21, 173}. Este comportamiento se corrobora en un reciente estudio realizado en Chile y publicado en el 2014¹⁶².

Los grupos farmacológicos relacionados con la mayor frecuencia de reporte de RAM grave encontrado en este estudio se corresponde con lo referido para el país en los últimos 15 años de trabajo de la farmacovigilancia. Los grupos: antibacterianos, Aines,

antihipertensivos y vacunas se han ubicado entre los más notificados según los resultados en los informes de farmacovigilancia^{33, 62, 174, 175}. Recientemente se publicó un estudio sobre RAM graves y mortales a los antimicrobianos en diez años y el grupo de los antibacterianos fue el de mayor porcentaje (97,1 %) en relación con los antivirales, antimicóticos y antiparasitarios. Este grupo de medicamentos tiene bien documentado y descrito su perfil de seguridad, con un alto riesgo de producir reacciones adversas, que frecuentemente es subvalorado y que puede potencializarse cuando se asocian a otros medicamentos, o cuando coexisten factores de riesgo presentes en los enfermos¹⁴⁹.

Los resultados obtenidos en cuanto a imputabilidad concuerdan con referencias internacionales al presentar más del 70% de las RAM clasificadas como probables^{11, 106, 140, 176}. En estudios nacionales^{29, 31, 32, 33, 34, 126, 135, 139, 149}, predominaron las RAM probables de forma general en un rango entre el 63,0 % y el 80,7 % en las que se incluyen las graves. Esto significa que los notificadores han tenido en consideración al reportar la RAM grave la plausibilidad biológica, la relación temporal entre la administración del medicamento y el comienzo de la reacción, las características del medicamento, la no existencia de causa alternativa en el momento de pesquisar la RAM y realizar el interrogatorio desde el punto de vista farmacológico. En consecuencia, es posible decir que la Ucnfv recibe notificaciones de elevada causalidad.

El reporte de RAM grave en cuanto a frecuencia de aparición, encontrado en la presente investigación, cumple con el indicador de farmacovigilancia que estipula la detección de un 40 % de RAM de baja frecuencia en general, razón que evidencia la calidad de detección de RAM en el país¹⁰. El aumento en la detección de RAM de baja

frecuencia, es una muestra de la focalización de la búsqueda hacia problemas más importantes para el SNS.

Al analizar la frecuencia por años se observó que en los inicios de la base de datos no se notificaban prácticamente RAM graves ocasionales ni no descritas. A partir del año 2006 se consolida el reporte de RAM graves de baja frecuencia y se mantiene en el tiempo una vez que en la actualización de las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia se incluyera el indicador de frecuencia para el país. En el logro de este resultado influyó la distribución del FNM actualizado del 2003 como literatura de base para la revisión de la frecuencia de RAM de cada medicamento.

Un resultado importante de este estudio, a juicio de la autora, lo constituyen los medicamentos que modificaron su perfil de seguridad a partir del análisis de sus RAM graves no descritas. Los medicamentos con este tipo RAM pasan a formar parte de la serie a ser analizada como posibles señales en el país¹⁰ y constituyen una fuente de información para la adopción de medidas reguladoras por la ARN.

La dipirona y el Espasmoforte®, son medicamentos poco utilizados a nivel internacional debido a sus alertas de seguridad^{177, 178}. De igual forma el ibuprofeno y otros Aines son objeto de notas de seguridad y su relación beneficio-riesgo está en constante análisis^{179, 180, 181, 182}. Las penicilinas parenterales tienen hoy un uso limitado debido a la mayor disponibilidad de penicilinas orales con menor toxicidad^{114, 149}. Por lo tanto es necesario fortalecer las investigaciones nacionales con estudios de utilización de medicamentos y estudios de seguridad postcomercialización, ya que los medicamentos que modifican su perfil de seguridad tienen un uso frecuente en todos los niveles de atención en Cuba.

El porcentaje de referencias de medicamentos utilizados para tratar las RAM graves en la base de datos puede considerarse bajo en este estudio, si se tiene en cuenta que la totalidad de las RAM graves necesitan tratamiento, observación mantenida y medicamentos para revertir el efecto adverso. En cuanto al tratamiento farmacológico, al contrastar los diagnósticos de las RAM graves sin referencias de tratamiento en la base de datos nacional, con aquellas en las que sí se describe el tratamiento farmacológico, es posible inferir que ha habido falta de información.

Este es un aspecto en el que, a juicio de la autora, la notificación espontánea de RAM tiene una limitación. El campo Observaciones de FarmaVigiC no se aprovecha por el notificador, pues se pierde nivel de precisión al no estar declarado qué medicamentos hubo que administrar al paciente con una RAM grave en el 100% de los casos y es información que falta para realizar mejores análisis de los casos y aportar datos para evaluaciones económicas. Por tanto es factible recomendar que para el perfeccionamiento del sistema de farmacovigilancia, se incluya en las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia, la obligatoriedad de proveer información acerca del tratamiento farmacológico de la RAM en los casos clasificados como graves.

4.2 Evitabilidad de las RAM graves en Cuba

En la literatura internacional revisada, se encontró una amplia variabilidad entre los resultados con respecto al porcentaje de eventos prevenibles, que puede ir de entre un 18,7 % hasta un 73,2 %^{183, 184}. Algunos estudios coinciden en que más de la mitad de las RAM de cualquier tipo, son prevenibles^{76, 185, 186}, mientras que otros son absolutos cuando refieren que este hecho ocurre en el 70 % de los casos que se exponen a medicamentos¹⁸⁷. Merino y colaboradores en España en el 2012,

encontraron que el 42 % de los pacientes ingresados en un servicio de medicina de urgencia presentaron un incidente relacionado con la medicación ¹⁸⁸.

A nivel nacional se realizó en el año 2006 un estudio que exploró el tema de la evitabilidad en dos hospitales de La Habana, en el que se encontró un total de 26 reacciones adversas prevenibles (31,7 %), de un total de 82 ingresos por RAM³³. Otros estudios nacionales que han incluido la evitabilidad como variable se han referido a todas las RAM y no solo a aquellas graves, por lo que para algunos medicamentos, el porcentaje de efectos adversos evitables es mayor. Tal es el caso de dos estudios realizados en la provincia de Pinar del Río, uno sobre quinolonas y otro sobre tioridacina en los que se obtuvo 75,3 % y 84,6 % de RAM prevenibles respectivamente^{189, 190}. Un estudio reciente realizado en la provincia de Granma, reveló que en los pacientes ancianos se pudo haber evitado el 54,3 % del total de RAM estudiadas¹⁹¹.

El porcentaje de RAM graves prevenibles encontrado en este estudio (5,2 %), es mucho menor que lo reportado en los estudios previos internacionales y nacionales. Este hecho pudiera estar relacionado con la calidad en el uso de los medicamentos, el método de reporte empleado⁶⁴, por las características y susceptibilidad de la población cubana¹⁴² y por sus hábitos de consumo de medicamentos¹¹⁰. No obstante, la autora considera que este valor debería ser cero, ya que se estudia un efecto negativo sobre el paciente, que no debió ocurrir si el medicamento se hubiera utilizado de forma correcta. Visto que este estudio añade datos sobre evitabilidad en RAM graves, la autora recomienda que los análisis de evitabilidad se realicen de manera sistemática en la Ucnfv y la ARN y forme parte de los indicadores de evaluación que se utilizan en los reportes periódicos.

Al analizar la evitabilidad por años, en el 2013 hubo un discreto aumento en la detección de RAM graves evitables debido a que el sistema de farmacovigilancia se consolida como un sistema proactivo y ya desde finales del 2011 amplía la vigilancia hacia RAM prevenibles en general y se genera otro proyecto ramal titulado “Caracterización de reacciones adversas evitables en farmacovigilancia”.

Entre los motivos de evitabilidad, los resultados de esta investigación no concuerdan con otra realizada en el 2011 en Colombia. Se encontró que el mayor número de RAM prevenibles, de manera general, está asociado a la presencia de interacciones medicamentosas (45 %) y a la pauta y vía de administración no apropiadas para la edad, el peso o el estado de la enfermedad (51,4 %)¹⁸⁶.

Otros autores reconocen la interacción farmacológica como causa de reacción adversa evitable^{192, 193} sin embargo, en el presente estudio se obtuvo un porcentaje bajo (1,0 % para RAM graves). Este hecho podría explicarse porque en la mayoría de los casos no hubo reporte de tratamiento concomitante, por ende no había otros medicamentos referidos en la notificación y la valoración de imputabilidad en más del 70% fue probable, por lo que se descartó la presencia de causa alternativa. Este es otro campo (Otros medicamentos) que al no ser de reporte obligatorio, puede quedar vacío.

Hecha la observación anterior es importante apuntar que en otro estudio nacional, esta vez sobre RAM mortales notificadas entre el 2000 al 2008, se encontró un 15,8 % de RAM evitables por indicación inadecuada y en la presente investigación el porcentaje fue más elevado. Por lo que se postula la necesidad de realizar estudios futuros para revisar los factores relacionados con la calidad de la prescripción en el país.

Entre los medicamentos que ocasionaron RAM graves prevenibles, es interesante comentar el caso de los antibacterianos (azitromicina, amoxicilina, cefalexina)

utilizados en el tratamiento de enfermedades virales. Otro ejemplo es el de analgésicos como el piroxicam, que debe ser indicado como segunda línea de tratamiento y en muchas ocasiones se administra en casos de osteoartrosis, en la que sería suficiente un analgésico como el paracetamol y no un antiinflamatorio.

Un aspecto relevante, en opinión de la autora, es la aparición de alergia conocida, la que para un determinado paciente, se convierte en una contraindicación para el uso del medicamento. Sin embargo, es importante conocer que si el paciente es alérgico a un medicamento, no es recomendable administrarle otro del mismo grupo farmacológico^{194, 195}, ya que existen efectos de grupo que predisponen a la aparición de RAM que se intensifican en gravedad a medida que se suceden las exposiciones.

Un ejemplo para mostrar este hallazgo, es que en la presente investigación se identifica que los principales medicamentos causantes de alergia conocida son las penicilinas y la dipirona. El uso de cefazolina en alérgicos a penicilinas causó la muerte en varios pacientes, al igual que el uso de Espasmoforte® (camilofinina / metamizol) en pacientes alérgicos a dipirona. Sucesos como estos han sido motivo de alertas de seguridad dirigidas a los profesionales sanitarios^{196, 197, 198}. Por tanto la autora propone comunicar y divulgar por la Ucnfv y la ARN, cuales medicamentos se relacionan con RAM graves evitables y en cuales aspectos de su utilización se debe insistir, continuar la capacitación de los prescriptores y educar a la población en el uso de medicamentos. Se debe insistir en el uso de canales para la retroalimentación existentes en el país como las reuniones de la Comisión del Formulario Nacional, las reuniones metodológicas de Farmacoepidemiología, las audioconferencias de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas, los talleres de puntos focales de vigilancia activa y las reuniones de los subsistemas de vigilancia de la ARN, las sociedades científicas

entre otros.

4.3 Costo del tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves

El costo inmediato del tratamiento farmacológico de la RAM grave fue muy variable en el estudio. Este resultado se explica por la diversidad del tipo de RAM grave, la intensidad de esta, el número de casos y el esquema terapéutico empleado en el tratamiento inmediato de cada RAM grave. Hubo casos que necesitaron solo una ampolla de epinefrina que cuesta \$ 0,10 CUP y otros casos en los que se administraron medicamentos más costosos como el factor estimulante de colonias granulocíticas (\$ 118,60 CUP).

Los hallazgos del presente estudio indican que el costo unitario no es una buena medida de tendencia central y el costo del tratamiento inmediato de la RAM grave no puede ser analizado de forma global, debido a la asimetría que presenta, por lo que se recomienda realizar el abordaje del mismo a través de la confección de fichas de costos por tipos de RAM graves, en estudios futuros.

Sin embargo, cabe destacar que estos costos constituyen un llamado de atención al SNS ya que este deriva recursos para revertir un efecto negativo causado por el propio medicamento utilizado para el tratamiento de una enfermedad.

Los estudios internacionales en su mayoría se circunscriben a una institución sanitaria, generalmente en hospitales, haciendo estimaciones posteriores para el alcance nacional^{1, 20, 26, 199}. Una revisión sistemática reciente de los estudios de evaluación del costo de las RAM obtuvo como resultados que las características del diseño fueron heterogéneas y los costos monetarios fueron muy variables. En cuatro de los estudios la mediana de costes adicionales atribuibles a RAM fue de 3 332 dólares americanos,

con un intervalo de 2 262 a 5 456 dólares americanos. Estos autores concluyeron que las RAM generan una importante carga sanitaria debido a los costos elevados²⁰⁰.

En España una publicación del 2014 resume que en los hospitales españoles en el período 2008-2010, los eventos adversos representaron un 16,2 % del costo total (costo basado en actividades), lo que supone un total de 212 501,25 euros. En cuanto al consumo de recursos, el costo medio en los pacientes con RAM fue superior al de aquellos que no las sufrieron (12 662 euros frente a 4 797 euros)²⁰¹.

En la región, en Colombia en el año 2006 se realizó una investigación en pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna de Bogotá. De las RAM detectadas, 200 (74,6 %) generaron costos por diferentes conceptos; el costo por concepto de medicamentos utilizados a causa de las RAM detectadas fue de \$ 37 218,903. En resumen, el costo total por la atención de las RAM fluctuó entre \$ 93 633,422 y \$ 122 155,406²⁰⁶.

Los resultados del presente estudio, muestran una parte de la repercusión económica de las RAM graves para el país y constituyen el primer acercamiento al costo asociado a la RAM a partir de la información disponible en este subsistema de vigilancia de medicamentos.

Otra forma de analizar los costos es ordenar las RAM graves por rangos de costos de tratamiento farmacológico inmediato, la cual evidencia que los mayores porcentajes de RAM graves tienen un costo por debajo de seis pesos cubanos y aporta datos sobre el tipo de RAM grave tratada en relación con su costo. Estos hallazgos resumen el esfuerzo del Estado, el gobierno y el SNS en garantizar el acceso a los medicamentos en cualquier institución de salud pública, con el fin de brindar una atención con calidad. Este enfoque permite ampliar el conocimiento del costo por tipo de RAM grave tratada,

aspecto que no se había explorado con anterioridad. Un ejemplo de este planteamiento lo constituye el hecho de que las reacciones de hipersensibilidad pueden ocasionar desde costos muy bajos hasta los más elevados, en dependencia si es una urticaria, una disnea, un shock anafiláctico o una parada cardiorrespiratoria.

En una publicación internacional de Tribiño y Maldonado en Colombia¹⁰⁴ se encontró entre los efectos adversos que generaron mayores costos, la hemorragia digestiva. Este hecho concuerda con los resultados del presente estudio en el que el tratamiento de los efectos digestivos, incluida la hemorragia digestiva fue de los que tuvo costos elevados. La autora considera importante destacar que el extrapiramidalismo fue otra RAM cuyo tratamiento tuvo una repercusión importante, lo que hace necesario evaluaciones económicas futuras sobre la esfera neuropsiquiátrica.

En relación al costo según intensidad, las RAM clasificadas como moderadas ocuparon el primer lugar debido a que fueron las de mayor frecuencia de reporte entre las RAM graves y las de mayor diversidad en cuanto al tipo de efecto adverso. Debido a su fisiopatología y mecanismos de producción, las RAM moderadas conllevan al uso de disímiles esquemas de tratamiento con medicamentos, lo que incide de forma importante en el incremento del costo. Sin embargo, aquellas RAM que ocasionaron peligro para la vida fueron las que tuvieron mayor variabilidad en los costos de tratamiento. Este hecho podría explicarse porque ante este tipo de efecto adverso, se prioriza la vida del paciente y se administran todos los recursos terapéuticos disponibles de forma inmediata y posteriormente estos se reajustan de acuerdo a la mejoría clínica del paciente.

Resulta interesante que en el país, las provincias que tuvieron los mayores costos, no fueron las de mayor tasa de reporte de RAM grave. Este dato aporta conocimiento

adicional para las provincias, que deben reconocer a la RAM grave como causa de morbilidad y mortalidad en el territorio, lo cual lo identifica como un problema de salud con un costo elevado. La autora recomienda profundizar el estudio de las RAM graves en estas provincias de forma activa y planificar evaluaciones económicas en aquellas que tuvieron costos mayores.

Un dato novedoso con alcance nacional que aporta la presente investigación, es la comparación del costo del tratamiento inmediato de la RAM grave con el costo del medicamento que le dio origen al efecto adverso, en el cual resultó mucho más costoso el tratamiento inmediato de la RAM grave. Si se tiene en cuenta, que en el país, los medicamentos en el ámbito hospitalario se administran de forma gratuita al paciente, es elevada la carga económica de las RAM graves para las instituciones de salud.

Una investigación nacional realizada en la provincia de Holguín, que aplicó la metodología de la descripción de costos en el hospital Lucía Iñiguez Landín, obtuvo como resultados que el costo del tratamiento farmacológico de las RAM más reportadas resultó en un gasto total de \$ 1 810,50 pesos cubanos. El costo farmacológico por tratamiento de RAM como la hemorragia digestiva y las erupciones cutáneas en general excedió al de la terapéutica que lo produjo y en ocasiones fue muy superior a ella²⁰².

A nivel nacional, en un período de once años coinciden la hemorragia digestiva y las reacciones de hipersensibilidad como RAM graves más notificadas y que más exceden el costo del tratamiento farmacológico al costo del medicamento que la ocasiona.

La utilidad de comparar el costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave con el costo del tratamiento farmacológico que le dio origen podría complementar la evaluación de la relación beneficio - costo de los medicamentos.

Además, en las evaluaciones económicas está establecido que entre los costos que no deben faltar se encuentra el costo del tratamiento resolutivo de las RAM²⁰⁰.

Otro hallazgo muy importante de la presente investigación fue que más de la mitad del costo total del tratamiento inmediato de la RAM grave, fue por concepto de RAM grave evitable. Se verifica de esta forma una brecha para la eficiencia del SNS en relación con el uso inadecuado de los medicamentos, ya que se emplea un monto de más de \$ 35 000 CUP en solo un día de tratamiento en entidades clínicas prevenibles.

En dos estudios, realizados en Australia⁷⁵ y España²⁰³ se estimó el costo generado por todos los eventos adversos a partir del costo individual de cada caso y proporcionaron resultados sobre aquellos prevenibles. En el estudio realizado en España el costo promedio de los eventos prevenibles fue de \$ 9.017.09, siendo superior al generado por los eventos inevitables \$ 7.708,52.

En Colombia, en el año 2007 se realizó una investigación que abordó las RAM evitables y se obtuvo como resultados que los costos totales asociados con su atención fueron entre \$ 33 620,346 y \$ 37 754,856 lo que representó el 40,1% de los costos totales²⁶.

En ese mismo país, una tesis realizada por Briceño y Casallas²⁰⁴ en el año 2013 se observó que los costos totales directos derivados de problemas relacionados con la medicación en 10 meses de observación ascendieron a \$ 919.385.04, de los cuales el 78% de los costos se atribuyó a los eventos prevenibles.

Estos resultados de costos de RAM prevenibles no concuerdan con el presente estudio, en el que se obtiene un porcentaje mayor del costo que representan las RAM graves evitables. Este hecho refuerza la necesidad de contar con datos propios que añadan una visión general del impacto económico que ocasionan las RAM graves a

consecuencia de un uso inadecuado de los medicamentos.

La presente investigación es el primer estudio que describe este fenómeno a nivel nacional, por lo que sirve de partida para estudios futuros que incorporen otros costos y variables de evaluación económica y refuerza la necesidad de lograr una prescripción racional.

Consideraciones finales de capítulo

Las características de las RAM graves descritas en esta investigación permiten incorporar datos que contribuyen a ampliar el conocimiento a nivel nacional, a generar alertas para la autoridad reguladora nacional y para el SNS, lo cual facilita la toma de decisiones en cuanto a vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

Este estudio constituye la primera evidencia documentada sobre cambios de perfil de seguridad de medicamentos de amplio uso en el país.

Los resultados de la investigación muestran que las RAM son frecuentes y generan un costo para el SNS, por lo que se requieren medidas encaminadas a su detección y prevención para mejorar la seguridad del paciente y reducir los costos.



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- ✓ La obtención de más de la mitad de las RAM reportadas como graves denota que la farmacovigilancia en Cuba es sensible para su detección y que estas constituyen un problema de salud actual y una carga económica para el Sistema Nacional de Salud
- ✓ Las características identificadas de las RAM graves en relación con las poblaciones afectadas y medicamentos que modifican su perfil de seguridad constituyen evidencias para la generación de alertas de farmacovigilancia a emitir por el Ministerio de Salud Pública y la autoridad reguladora nacional.
- ✓ Las RAM graves evitables y sus motivos de evitabilidad resultaron una señal que requiere atención y estudios futuros para la prevención de este tipo de efecto negativo debido al uso de medicamentos.
- ✓ Los resultados del costo de tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves y evitables verifican un problema para el SNS e identifican una brecha en la eficiencia para el sistema.



RECOMENDACIONES



RECOMENDACIONES

1. Comunicar al Cecmed, a la Ucnfv y las Direcciones de Medicamentos y Economía del MINSAP, los resultados de la presente investigación.
2. Proponer que la Ucnfv mediante sus Normas y Procedimientos de trabajo solicite de forma obligatoria información adicional sobre tratamiento farmacológico de la RAM grave en el modelo oficial de reporte e incluya la evaluación económica en las investigaciones de farmacovigilancia.
3. En la esfera docente se recomienda incluir un tema de evaluación económica aplicada a RAM en los cursos de farmacovigilancia de la Ucnfv, de la ARN y en los entrenamientos que se realizan a los profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica nacional, así como en los módulos de farmacovigilancia de diplomados y Maestría en Farmacoepidemiología de la Escuela Nacional de Salud Pública.
4. Para los medicamentos y grupos farmacológicos relacionados con la ocurrencia de reacciones adversas graves y reacciones adversas graves evitables el Cecmed y el Departamento de Farmacoepidemiología deben diseñar investigaciones de series de tiempo, pronóstico y otros estudios postautorización.
5. Desarrollar en el departamento de Economía de la Salud de la Escuela Nacional de Salud Pública una base de datos de costos de tratamiento de RAM graves para retroalimentar a los investigadores que realicen evaluaciones económicas en este campo, e incluir otros costos directos para completar el costo de la atención por RAM graves en el país.
6. Publicar y fomentar la discusión de los resultados del estudio en la red nacional de farmacoepidemiología, el comité farmacoterapéutico y los subsistemas de vigilancia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica*, 2003; 23:401-7.
- 2 Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. [internet]. 2011 Dic, [citado 23 noviembre 2010]. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>
- 3 Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [internet] 2003, [citado 15 enero 2009]; [aprox 19p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>
- 4 Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, Sixth Edition. Talbot J, Waller P, editor. United Kingdom: Wiley - Blackwell, 2004.
- 5 Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. OMS. Nota descriptiva No. 293. [internet] 2005 sept. [citado 23 noviembre 2006]; [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>
- 6 Volumen 9 A. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. [internet] 2010. [citado 26 julio 2010] ; Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
- 7 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. [internet] 2010 [citado 13 noviembre 2011]; [aprox 15p.]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf

8 Ramírez RC, Faúndez LE, Orellana BR. Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. *Rev Hosp Clin Univ Chile*, 2011 ; 22 : 104 – 12.

9 Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. [internet]. Washington: OPS; 2011 [citado 15 agosto 2014]; Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

10 Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y Procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. [Internet] 2011 Dic [citado 4 abril 2011] ; Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

11 Salas Rojas SG, Pérez Morales ME, Meléndez López SG, Castro Pastrana LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farm*. 2012; 43 (3): 19-35.

12 Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45: 301-8.

13 Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279:1200-1205.

14 Urmimala S, López A, Maselli J, González R. Adverse Drug Events in U.S. Adult Ambulatory Medical Care. *Health Services Research*. 2011 Oct; 46 (5) : 1517-33.

- 15 Ann. Guidance for Industry—Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment US Food and Drug Administration. [internet]. 2005. [citado 1 marzo 2010] ; [aprox 12p.]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>
- 16 Lucado J, Paez K, Elixhauser A. Medication-Related Adverse Outcomes in U.S. Hospitals and Emergency Departments 2008. Statistical Brief #109HCUP Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD [internet]. 2011 Apr. [citado 4 de octubre 2012]; [aprox 5p.]. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>
- 17 Vries EN, Ramrathan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *AM Qual Saf Health Care*. 2008; 17: 216–23.
- 18 Sánchez LA, Castiella HJ, Sanjuán FJ, Naya J, Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. *An Med Interna*. 2007; 24: 113-19.
- 19 Pouyanne P, Haramburu f, Imbs I, Beagud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000 Apr; 320: 1036.
- 20 Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An. Med. Interna*. 2007; 24 (12): 574-78.
- 21 Sriram S, Ghasemi A, Ramasamy R et al. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in south India. *J Res Med Sci*. 2011; 16 (1): 16–25.

- 22 Renee G Stark, Jürgen John, Reiner Leid. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: A modelling approach. Starketal. BMC Health Services Research. 2011; 11 (9): 1-9.
- 23 Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, PedrósXolvi C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del costo de las reacciones adversas a medicamentos. Gac Sanit. 2012; 26 (3): 277–83.
- 24 Mira J, Cho M, Montserrat D, Rodríguez J, Santacruz J. Elementos claves en la implantación de sistemas de notificación de eventos adversos hospitalarios en América Latina. Rev Panam Salud Pública. 2013; 33 (1): 1-7.
- 25 Shuster J. ISMP adverse drug reactions. Hosp Pharm. 2009; 44 (8): 658-61.
- 26 Pinzón F, Maldonado C. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. Biomédica. 2011; 31 (3): 307-15.
- 27 Ponte L Marcelo, Ragusa M, Armenteros A, Wachs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. Medicina. 2013; 73 (1): 35-8.
- 28 Cuadro básico de medicamentos Año 2014. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. [internet] Ministerio de Salud Pública. Cuba 2014. [citado 4 marzo 2014]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu>
- 29 Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología .Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual [Internet] Ministerio de Salud Pública. Cuba 2012. [citado 12 diciembre 2012]; [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia.htm>

-
- 30 Alfonso OI, García AO, Triolet GA, Gómez MC, Ruiz K. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. *Electron J Biomed.* 2008; 2: 10-8.
- 31 Lara FH, Miranda GO, Casamayor LZ, Nápoles PM, Calzadilla MV, Sotolongo HT. Sospechas de reacciones adversas medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cub Med Mil.* 2008; 37 (4): 1-11.
- 32 Rego HJ, Leyva TC, Pérez SM. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital “Dr. Salvador Allende”. Primer semestre 2006. *Rev Cub Farm.* [internet] 2007 [citado 3 enero 2010]; 41 (3). [aprox 6p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriOpt=sci_arttext&pid=S003475152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng
- 33 Jiménez López G, Lara Bastanzuri MC, Bayarre Vea H, Rego Hernández JJ, García Arzola B. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad de la Habana. Año 2006. *Boletín medicamentos.* [internet] 2009 6 apr; [citado 23 octubre 2010] ; 12 (2): [aprox 7p.]. Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/042009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp#Costo%20de%20los%20efectos%20adversos%20que%20causan%20ingreso%20en%20hospitales%20seleccionados%20de%20ciudad%20de%20la%20Habana
- 34 Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA, Hernández Núñez A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000 – 2008. *Electron J Biomed.* [internet] 2012; [citado 7 septiembre 2013]; [aprox 6p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>

- 35 Collazo M. La aplicación práctica de la farmacoeconomía en la utilización de los medicamentos en Cuba. Investigación bibliográfica. Boletín Informativo del CINFA. 2000; 4: 1-5.
- 36 Collazo Herrera M, Sosa Lorenzo I. La farmacoeconomía: ¿Debe ser de interés para evaluar la eficiencia en la toma de decisiones?. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2011; 40 (1): 54-66.
- 37 VI Congreso del Partido Comunista de Cuba. Información sobre el resultado del Debate de los Lineamientos de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución. [internet] 2011. [citado 3 julio 2012]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2011/05/09/descargue-en-cubadebate-los-lineamientos-de-la-politica-economica-y-social-pdf/>
- 38 Ministerio de Salud Pública. Proyecciones de la salud pública en Cuba hasta el 2015. Ciudad de la Habana. [internet] 2006 Mar; [citado 23 mayo 2013]; [aprox 5p.]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Políticas_Nacionales_Salud-Cuba_2015.pdf
- 39 Ministerio de Salud Pública. Transformaciones necesarias en el Sistema de Salud Pública. La Habana. [internet] 2010 Nov; [citado 2 abril 2014]; [aprox 11p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/editorhome/files/2010/11/transformaciones-necesarias-salud-publica.pdf>
- 40 Rojas Ochoa F. Salud Pública. Medicina Social. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 2009.
- 41 Toledo CG et al. Fundamentos de Salud Pública. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.

42 Domínguez JL, Broche L. Comité farmacoterapéutico. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 264-76.

43 Punto de vista. Parte 2. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [internet] 2004, [citado 30 enero 2009]; [aprox 23p.].

Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>

44 CECMED. Glosario de términos de Farmacovigilancia y Evaluación Económica [Internet]. 2015. [citado 15 abril 2015]. [aprox 12 p.]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/farmacovigilancia/profesionales>

45 Jiménez López G, Alfonso Orta I. Gestión del riesgo en farmacovigilancia En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p 120-142.

46 Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Report. [internet] 2010 Apr, [citado 10 noviembre 2011]; 49: [aprox 20p.]. Disponible en: www.who-umc.org

47 Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Report. [internet] 2012 Oct, [citado 8 febrero 2013]; 59: [aprox 23p.]. Disponible en: www.who-umc.org

48 Chao Cardeso A, Ávila Pérez J, Debesa García F. Farmacovigilancia En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p 81-96.

49 Ley 41 de la Salud Pública. Gaceta oficial. Edición ordinaria No 61. 15 de agosto de 1983. Ciudad de La Habana: MINSAP; 1988.

50 Reglamento de la Ley de Salud Pública. Gaceta oficial. Edición ordinaria No 12. 22 de febrero de 1988. Ciudad de La Habana: MINSAP 1988.

⁵¹ Debesa García F, Llovet Alcalde S. La farmacoovigilancia, una reflexión 23 años después. [internet] Resumed 2000; [citado 23 abril 2013]; 13(5): 216-24 [aprox 5 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm

⁵² Sánchez C. Regulación de Medicamentos en Cuba. Quince años de Trabajo de la ARN. Revista Cubana de Farmacia 2004; 38 (1, 2 y 3): 152-6.

⁵³ Sánchez C, Yáñez R, Hevia R. Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia post-comercialización para medicamentos y vacunas. [internet] Anuario Científico CECMED 2010; [citado 25 abril 2011]; 8: 7-22 [aprox 6 p.]. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>

54 Galindo B, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. Eventos adversos asociados a la vacunación de niños cubanos, 1999–2008. MEDICC Review 2012 January, 14 (1): 1-8

55 BRPSP. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. [internet] 2007. [citado 29 abril 2011]. [aprox 18 p.]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf.

⁵⁶ CECMED. Regulación 51/2008 Requisitos para la comunicación expedita y periódica de eventos adversos. [internet] 2008. [citado 29 abril 2011]. [aprox 12 p.]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_51-08.pdf

⁵⁷ CECMED. Regulación 17/2008. Directrices para la investigación de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). [internet] 2008. [citado 29 abril 2011]. [aprox 15 p.]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_17-08.pdf.

⁵⁸ CECMED. Regulación 49/2007. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad a medicamentos. [internet]. 2007. [Citado 29 abril 2011]. [aprox 18 p.]. Disponible en: http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_49-07.pdf

⁵⁹ Sánchez González C, Hevia Pumariega R, Hernández Mullings A, Pérez Cristiá R. Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos. Red PARF Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica [internet] 2011 [Citado 29 abril 2011]. [aprox 8 p.]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13898&Itemid=.

⁶⁰ Sánchez González C, Pérez Cristiá R. Fortalecimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamentos Cubana. Hacia mejores prácticas de regulación y control. Red PARF. [internet] 2012. [Citado 29 abril 2011]. [aprox 8 p.]. disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13907&Itemid=

⁶¹ MINSAP. Modelo 33-36-02 Reporte de reacciones adversas por profesionales sanitarios. [Citado el 29 de Abril de 2011]. [aprox 1 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/modelo-ram.pdf>

⁶² Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado BE, Ávila Pérez J, Pérez Peña J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cub Farm. [Internet]. 2006 Abr [citado 14 Noviembre 2010]; 40 (1): [aprox 7p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es)

[75152006000100002&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es)

-
- 63 Jiménez G, Alfonso I, Ávila J. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos en Cuba. Ediciones Médicas Argentina. [Internet]. 2008 [citado 25 agosto 2010]. [aprox 10p.]. Disponible en: http://www.ediciones_médicas.com.ar
- 64 Alfonso Orta I, Jiménez López G. Métodos de farmacovigilancia En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p 98-119.
- 65 Colectivo de Autores. Formulario Nacional de Medicamentos. Cuba. [CD-ROOM]. La Habana: MINSAP, 2011.
- 66 Colectivo de autores. Programa Nacional de Medicamentos VI Versión. Ministerio de Salud Pública. La Habana. [Internet]. 2012 [citado 3 agosto 2013]. Disponible en : <http://www.cdfc.sld.cu>
- 67 Centro de Farmacovigilancia de Cantabria. Boletín Informativo. [Internet]. 2008 Feb [citado 22 junio 2009]. 24 : Disponible en: <http://www.farmacovigilanciacantabria.com>
- 68 Agencia Española del Medicamento (AGEMED). La farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Real Decreto 1344/2007 [Internet]. 2007. [citado 15 diciembre 2010]. [aprox 23p.]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rci_2007
- 69 Diccionario de Terminología de Reacciones adversas a medicamentos (WHO-ART). [Internet]. 2012 [citado 3 octubre 2013]. Disponible en: <http://www.umc-products.com>

⁷⁰ Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. [Internet]. 2004 Mar. [citado 15 diciembre 2010]. V (15). Disponible en: <http://www.medtrad.org/pana.htm>

71 WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. ATC/DDD. [Internet]. 2012 [citado 24 octubre 2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA

72 Organización Mundial de la Salud. Grupo de Expertos en denominación común internacional. La importancia del nombre. [Internet]. 2013 Oct [citado 15 marzo 2014]. [aprox 2p.]. Disponible en: <http://www.who.int/features/2013/international-nonproprietary-name/es/>

73 Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. 2001 [citado 15 noviembre 2010]. [aprox 23p.]. Disponible en: www.who-umc.org

74 Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. [Internet]. 2003 [citado 23 abril 2007] Disponible en: <http://med.unne.edu.ar>

⁷⁵ Hallas, J., Haghfelt, T., Gram, L. F., Grodum, E. & Damsbo, N. (1990a). Drug related admissions to a cardiology department; frequency and avoidability. *J. int. Med.*, 228, 379-384.

76 Herrera Comoglio R, Alesso L. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2012. p. 143-90.

77 Shumock GT, Thorton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital Pharmacy* 1992; 27: 538.

78 Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Planes de gestión de riesgos para las Américas. Washington, D. C. OPS, [Internet]. 2013. [citado 23 abril 2015] [aprox 47 p.]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22483&Itemid=

79 Drummond MF. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1991.

80 Lara Bastanzuri C. Farmacoeconomía. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. *Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 216-33.

81 Gálvez González AM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud: Cuba, 2003. *Rev Cubana Salud Pública*. [Internet]. 2004 Mar, [citado 02 Junio 2005]; 30 (1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000100005&lng=es

⁸² García Fariñas A, Gálvez González AM, García Rodríguez JF. Aspectos metodológicos críticos en las evaluaciones económicas de salud en el contexto cubano. *Rev. Cub. Salud Pública* [Internet]. 2010 Sep [citado 6 junio 2015]; 36(3): 233-5. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-4662010000300007&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0864-34662010000300007>

83 Colectivo de Autores. *Sobre medicamentos y Farmacoeconomía*. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad Instituto de Salud Carlos III; 2011.

- 84 Dilla T, González de Dios J, Sacristán JA. Evaluación Económica en Medicina (I): Fundamentos y Metodología. *Evid Pediatr.* 2009; 5: 1-7.
- 85 Loza C, Castillo-Portilla M, Rojas JL, Huayanay L. Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28(3): 518-27.
- 86 García-Altés A et al. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit.* 2011; 25 (Supl 1): 25-31.
- 87 Drummond M, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GM, Análisis de costos. En: *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria.* Madrid: Díaz de Santos; 2001. p. 76-7.
- 88 Sanz Granda A. La farmacoeconomía en la farmacia comunitaria. Aplicación en la evaluación de Intervenciones farmacéuticas. *Farmacéuticos Comunitarios.* 2010; 2 (3): 107-112.
- 89 Lenz-Alcayaga R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *Rev Med Chile.* 2010; 138 (Supl 2): 88-92.
- 90 Domínguez A, Hurlé G. Aspectos prácticos de la farmacoeconomía. Formación continuada para farmacéuticos del hospital. [Internet]. 2003 Sept [citado 5 abril 2006]. Disponible en: <http://www.sefh.es>
- 91 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3th ed. United States: Oxford University Press; 2005.
- 92 García Fariñas A, Álvarez AG. Pautas conceptuales para futuros estudios nacionales de la eficiencia en los servicios médicos primarios. *Revista Cubana Salud Pública [Internet].* 2006 Abr-Jun [citado 15 abril 2015]; 32 (2): [aprox.5p]. Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

93 Galv3ez AM. El concepto de eficiencia en el contexto de la salud p3blica cubana [tesis]. La Habana: MINSAP, Escuela Nacional de Salud P3blica; 2002.

94 Colectivo de Autores. Formulario Nacional de Medicamentos. [Internet]. La Habana: Ecimed; 2014. [citado 1 de julio de 2015]. Disponible en http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_nac_medicamentos_4taed/indice_p.htm

95 Procedimiento Normalizado de Operaci3n 004. gesti3n de la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. MINSAP. [Internet]. 2008 Enero. [citado 15 diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/farmacovigilancia.htm>

96 Uppsala Monitoring Centre. Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. [internet] 2010 jan [citado 23 abril 2011]; [aprox 12p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24731.pdf>

97 El modelo Big6. Para la soluci3n de problemas de informaci3n. [Internet]. 2006 [citado 13 noviembre 2008]. Disponible en: <http://158.170.1.89/files/usr/cristian/clases/tics/documentos%20de%20apoyo/manejo%20de%20informacion/el%20modelo%20big%206.pdf>

98 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3th ed. United States: Oxford University Press; 2005.

99 Tob3as A, S3ez M, Gal3n I. Herramientas gr3ficas para el an3lisis descriptivo de series temporales en la investigaci3n m3dica. Med Clin. 2004; 122(18):701-6.

100 Coutín G. Las Series Temporales. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. Área de Higiene Y Epidemiología. Ciudad de la Habana: Minsap; 2004.

101 Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2014. [Internet]. 2014. [citado 11 junio 2014]; Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>

102 Amaro MC. Ética Médica y Bioética. Ciudad de la Habana: Ciencias Médicas; 2009.

103 Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas para la ética en la investigación y práctica epidemiológica. [Internet]. 1991. [citado 10 noviembre 2013]; [aprox 20p.]. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm

¹⁰⁴ Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2006 Mar; 26 (001): 31-41.

105 Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Mira JJ, Orozco D. Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo España. [Internet]. 2008. [citado 28 septiembre 2014]. Disponible en : http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf

106 Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan M del C, Pacheco N, Vicente L, y colaboradores Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66 (12): 1257-64.

107 Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur), India. *J Young Pharm.* 2010; 2 (1): 95–100.

108 Hernández Núñez A, Jiménez López G, Peña Machado MA, Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. *Rev Cub Fcia.* [Internet]. 2007 [citado 28 noviembre 2009]; 41 (3): [aprox 9p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/far06307.htm

109 Hernández Núñez A, Tasé Martínez MJ, Chea González N, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Julio 2009-junio 2010. *Rev Electron Biomed.* [Internet]. 2013. [citado 25 enero 2014]. 3: [aprox 6p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu>

110 García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P, Yera Alós I, Ruiz Salvador AK, Blanco Hernández N. Consumo de medicamentos referidos por la población adulta de Cuba, año 2007. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2009 Dic [citado 20 julio 2014]; 25(4): [aprox 12p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000400002&lng=es.

111 Rego Hernández J, Leyva de la Torre C, Pérez Sánchez M. Caracterización clínico-terapéutica del sangramiento digestivo alto: Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. *Rev Cubana Farm* [revista en la Internet]. 2007 Dic [citado 20 julio 2014]; 41(3): [aprox 5p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300008&lng=es

112 MedWatch: Important Safety Information for Health, Food and Drug Administration. [Internet]. 2009. [citado 3 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>

113 Hernández GO, Araujo OC, Sarmiento LM. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes del servicio de medicina interna de un hospital universitario de alta complejidad. *Revista Colombiana de Ciencias de la Salud*. 2012; 1 (1): 23-39.

114 Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex*. 2011; 58 (4): 179-84.

115 Díaz Bernal Z, García Jordá D. La perspectiva de género y la relación médico-paciente para el problema de la infertilidad. *Rev Cub de Salud Pública*. [Internet]. 2011. [citado 25 enero 2012]. 37 (1) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol37_01_11/spu09111.htm

116 Valsecia M, Malgor L, Verges E, Markowsky E. Farmacovigilancia en Pediatría en el Nordeste de Argentina. *Investigaciones en América Latina. Boletín Electrónico de Medicamentos*. [Internet]. 2001 Abr [citado 23 junio 2008]. 4 (2): [aprox 3p.]. Disponible en: www.lanic.utexas.edu/project/farmacos

117 Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado JL. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. [Internet]. 2009 Jun. [citado 5 julio 2011]. 66: [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com>

118 Hernández-Solis M, Juárez-Olguín H. Farmacovigilancia en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2010; 31 (5): 227-32.

119 López Rodríguez O, Pérez Amaro I. Farmacovigilancia en la sala de miscelánea de un hospital infantil. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49 (5): 533-36.

120 López Cruz R, Ponce Gómez G, Salazar Gómez T. Eventos adversos en pediatría y medicamentos de alto riesgo. *Revista Enfermería Universitaria ENEO-UNAM*. 2011 Jul-Sept; 8 (3): 28-35.

121 De Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G. La Farmacovigilancia en una Agencia de Regulación de Medicamentos: fines y estrategias. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento. *Rev. Pediatría Atención Primaria*. [Internet]. 2003. [citado 3 febrero 2009]. Disponible en: <http://www.dinarte.es/pap/num20/pdf/Farmacovigilancia%20en%20una%20agencia.pdf>

122 Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008; 24: 161-66.

123 Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Farm Hosp*. 2012; 36 (5): 403-09.

124 Wilmar H, Sällstedt L. Date base update. Reporting Statistics. Uppsala Reports 45. [Internet]. 2009 Apr. [citado 28 enero 2010]. Disponible en <http://www.who-umc.org/graphics/20608.pdf>

125 Star K. Safety of Medication in Paediatrics. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* [Internet]. 2013. [citado 5 mayo 2014]. Disponible en : <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-197323>

126 Bázquez Arencibia Z, López Leyva A, Mejías Peña Y, González Reyes AR, Fernández Manzano E, Choonara I. Farmacovigilancia en niños de la provincia de Camaguey. Cuba. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jul;68(7):1079-84.

127 Muñoz Quián BM. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en menores de 15 años. Cuba. 2003-2009. [Tesis]. Ciudad de La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2010.

128 Galindo Santana BM, Peláez Sánchez OR, Galindo Sardiña MA, Leon Villafuerte M, Concepción Díaz D, Estruch Rancaño L, Martínez Sánchez R, Santín Peña M. Vigilancia activa de eventos adversos a la vacuna Pandemrix para prevenir la influenza AH1N1 en Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2011; 63 (3): 231-8.

129 Galindo Santana BM, Concepción Díaz D, Galindo Sardiña MA, Pérez A, Saiz J. Eventos adversos asociados a la vacunación de niños cubanos, 1999–2008. MEDICC Review. 2012 Jan; 14 (1): 1-7.

130 Lucas Huguet ME. Reacciones adversas a los medicamentos en el adulto mayor. Revista Biomedicina. 2011 Mar; VI (1): 6-16.

131 Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Ch Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. J Pharmacol Pharmacother. 2013 Apr; 4 (2): 91-4.

132 Vila A, San José A, Rouce C, Armadeus I, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. Med Clin. 2003; 120 (16): 613-18.

133 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards ChL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011; 36 (5): 2-12.

134 Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Revista Médica del Uruguay. Rev Med Urug* 2008; 24: 102-108.

135 Rodríguez Duque R; Jiménez López G; Fernández Manchón E; González Delgado B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba 2003-2005. *Rev Cub Farm. [Internet]. 2007 Dic [citado 14 noviembre 2010]; 41 (3) [aprox 11p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300002&lng=es*

136 Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 107-13.

137 Rohra, DK, Das N, Azam SI, Solangi NA, Memon Z, Shaikh AM, Khan NH. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008; 8(24): 1-5.

138 Miní E, Varas R, Vicuña Y, Lévano M, Rojas L, Medina J, et al. Automedicación en gestantes que acuden al Instituto Nacional materno perinatal, Perú 2011. *Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012; 29(2):212-17.*

139 Furones Mourelle JA, López Verde L, Jiménez López G, Ávila Pérez J. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas, reportadas al sistema de farmacovigilancia de Cuba en los años 2003 - 2007. *Rev Electron Biomed. 2011; 2: 21-9.*

140 Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex. 2011; 58 (4): 179-184.*

- 141 Zubiría EC. Alergia a medicamentos primera parte. Revista de alergia, asma e inmunología. [Internet]. 2010 [citado 15 marzo 2011]; [aprox 6p.]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/.../alergia/alergia11202-alergia.htm>
- 142 López Pupo N, Tablada Robinet ME, Baltazar Green A, Jacas Portuondo AL y Tassé Vidal OL. Principales aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con dermatopatías por medicamentos. MEDISAN. [Internet]. 2014 [citado 3 octubre 2014]; 18 (2): [aprox 5p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_2_14/san04214.htm
- 143 Cepeda Martínez B, Espinosa Domínguez M, González Cedré N. Evaluación de los efectos clínicos con el uso del montelukast en pacientes con rinitis alérgica. MEDICIEGO. [Internet]. 2012; [citado 3 octubre 2014]; 18 (No. Esp): [aprox 5p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noesp_2012/pdf/T16.pdf
- 144 Mendoza Magaña MJ, Rosas Vargas MA, Guillén Escalón JE, Moncada Alcon AM, del Río Navarro BE, Sienna Monge LJ. Anafilaxia y choque anafiláctico. Revista Alergia México. 2007; 54 (2): 34-40.
- 145 Lasheras AB. Reacciones adversas a medicamentos. Plan Nacional de Formación Continuada. Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Módulo I. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Pamplona Universidad de Navarra. [Internet]. 2005 [citado 15 de mayo 2010]. Disponible en: <http://www.unav.es/practicafarma/publicaciones.html>
- 146 Ramírez RC, Faúndez LE, Orellana BR. Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2011; 22: 104-12.

- 147 Radford A, UndreSh, Alkhamesi NA, Darzi AW. Recording of drug allergies: are we doing enough?. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2007; 13: 130–37.
- 148 Gupta Rushi S. Anaphylaxis in the young adult population. *The American Journal of Medicine*. 2014 Jan; 127 (1A): 17-24.
- 149 Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. *Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. Revista Cubana de Medicina General Integral* 2013;29 (3):312-327.
- 150 Rajesh Verma C, Biju Vasudevan C, Vijendran Pragasam. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Medical Journal Armed Forces India*. 2013; 69: 375-83.
- 151 Sánchez-González MJ, Barbarroja-Escudero J, Antolín-Amérigo D, Rodríguez-Rodríguez M. Reacciones alérgicas a medicamentos. *Medicine*. 2013; 11 (29): 1808-18.
- 152 Haddad C, Sidoroff A, Kardaun SH, Mockenhaupt M, Creamer D, Dunant A. Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Are Drug Dictionaries Correctly Informing Physicians Regarding the Risk?. *Drug Saf*. 2013; 36: 681–86.
- 153 Noda Albelo AL, Sabido Toledo L, Galindo Gutiérrez M, Montell Hernández OA, Vidal Tallet LA, Piñeiro Andux I et al. Necrosis epidérmica tóxica y lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Pediatr* [internet]. 2013 Dic [citado 23 abril 2015]; 85(4): [aprox 7p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000400015&lng=es
- 154 Cedeño Miranda, Márquez Camayd JE, Tamayo Serrano JR. Presentación de una paciente con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *CCM* [internet]. 2014 Dic [citado 23 abril 2015]; 18(4): [aprox 6p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400015&lng=es

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-

[43812014000400022&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400022&lng=es)

155 Garrido López B, Navarro Sarabia F, Montero Martín EM. Antiinflamatorios no esteroideos: farmacodinámica, reacciones adversas e indicaciones en reumatología. *Medicine*. [Internet]. 2011 Dic [citado 5 mayo 2013]; 10 (92): [aprox 3p.]. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicine-62/articulo/antiinflamatorios-no-esteroideos-farmacodinamica-reacciones-90082705?referer=buscador>

156 Olmos I, Darners M, Olmos V, Giachietto G. Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. *Rev Med Urug*. 2011; 27: 5-11.

¹⁵⁷ Viera Hernández RV, Amaro Areas E, Barro Blanco A, Moreno R, Tamayo Garrido I. Hemorragia digestiva alta en el servicio de urgencias del Hospital “Héroes del Baire” 2002-2010. *Revista de Medicina Isla de la Juventud*. [internet] 2011. [citado 5 mayo 2013]; 12 (1): [aprox 10p.]. Disponible en: <http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/2/3>

158 Alfonso Orta I, Jimenez Lopez G, Lara Bastanzuri C. Efectos adversos dermatológicos por antibacterianos. *Sistema Cubano de Farmacovigilancia*. 2007-2009. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2012; 1: 41-49.

159 Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan M del C, Pacheco N, Vicente L, y colaboradores Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66 (12): 1257-64.

160 Barbosa dos Santos D, Luna Coelho H.L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. [Internet]. 2006

[citado 23 abril 2009]; 15 [aprox 5p.]. Disponible en:

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/112139793/>

161 Danza A, López M, Vola M, Álvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Med Chile*. 2010; 138: 1403-09.

162 Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 998-1005.

163 Rosenthal S., Chen R. Haadler S. The safety of acellular pertussis vaccine us whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment *Arch pediatr. Adolesc Med*. 1996, 150 (5): 457-60.

164 Peña Machado MA, Triana Rodríguez TM, Menéndez Hernández J, Mirabal Sosa M, Armesto del Río M, Baró Suárez M, et al. Seguimiento de la reactogenicidad de la vacuna DTP cubana, utilizando dos métodos paralelos VacciMonitor. 2005 enero-junio; 14 (1): 10-20.

165 Jiménez López G, Tasé Martínez MJ, Peña Machado MA, Hernández Núñez A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000 – 2008. *Rev Electron Biomed*. [Internet]. 2012 [citado 6 junio 2013]; [aprox 9p.]. Disponible en: <http://www.biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.html>

166 NICE clinical guideline. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. Clinical Guideline 134. [Internet]. 2011 Dic [citado 23 junio 2012]; [aprox 23p.]. Disponible en: <http://www.guidance.nice.org.uk/cg134>

167 Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex.* 2011; 58 (4): 179-84.

168 Chaio S, Toibaro J, Valicenti P, Saidón P. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi-mortalidad. *Medicina Buenos Aires.* 2013; 73: 111-18.

169 Yera IB, Alonso L, Álvarez A, Debesa F. Postmarketing effectiveness and safety of Heberprot-P for diabetic foot ulcer treatment in Cuba. *Biotechnol Apl.* [internet]. 2010 Jun [citado 20 de enero 2015]; 27 (2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522010000200007&lng=es

170 Marrero MA, Betancourt BY, Jiménez G, Valenzuela C, García E, Hernández-Bernal F, et al. Pharmacovigilance Program to monitor adverse reactions of recombinant streptoquinase in acute myocardial infarction. *BMC Clin Pharmacol.* 2005 Nov; 5(1): 1-5.

171 Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios en Pereira, Colombia. *Rev. Salud Pública Bogotá.* 2006 Jul; 8 (2): 1-28.

172 Buendía JA, Zuluaga AF. Una percepción en médicos bogotanos acerca del riesgo de reacciones adversas a grupos de medicamentos de uso común. *Biomédica.* 2014; 34 (3): 1-18.

173 Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med.* 2010; 1 (5): 453-7.

174 Hernández Núñez A, Jiménez López G, Peña Machado MA, Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica. *Rev Cub Fcia.* [Internet]. 2007 [citado 28 noviembre 2009]; 41 (3): [aprox 9p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/far06307.htm

175 Rodríguez Denis B, Baute Rodríguez M, Fernández Ruíz DR, VillazónChaviano KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. *Rev Cub Fcia.* [Internet]. 2012 [citado 15 septiembre 2013]; 46 (1): [aprox 12p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol46_supl1_12.htm

176 Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005; 22 (9): 767-77.

177 Mérida Rodrigo L , Faus Felipe V, Poveda Gómez F, García Alegría J. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. *Rev Clin Esp.* [Internet]. 2009. [citado 20 abril 2014]; 209 (4): [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/agranulocitosis-por-metamizol-un-potencial/articulo/S0014256509713104/>

178 Montoya GA, Vaca C, Fernanda Parra MF. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. *Biomédica* 2009; 29: 369-81.

179 Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Echeverri-Cataño L. Estudio farmacoepidemiológico de uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes de alto riesgo cardiovascular. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013; 30 (4): 626-9.

180 Loza E. AiNes en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35 (3): 88-95.

181 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Seguridad cardiovascular de los Aines tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. Nota informativa. [Internet]. 2012 oct. [citado 21 mayo 2013]; [aprox 4p.]. Disponible en: www.aemps.gob.es

182 Batlouni M. Antiinflamatorios no esteroideos: Efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (4): 538-546.

183 Rabanaque MJ. La seguridad clínica vista desde la perspectiva económica. [Internet]. 2007 [citado 23 noviembre 2009]; [aprox 4p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/www.fundacionmhm.org/pdf/Mono8/Articulos/artic12.pdf

184 Garjón Parra J, Gorricho Mendivil J. Seguridad del paciente: cuidado con los errores de medicación. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2010 May-Jun; 18 (3): 31-46.

185 Pinzón JF, Maldonado C, Díaz JA, Segura O. Costos directos e impacto sobre la morbimortalidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2011; 31: 307-15.

186 Lacasa C, Ayestarán A. Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farm Hosp*. 2012; 36 (5): 356-67.

187 Fontana MA. Seguimiento del proceso intrahospitalario de uso de medicamentos: estrategia de minimización. *Revista Medicina y Sociedad*. [Internet].

2006. [citado 20 mayo 2009]; [aprox 4p.]. Disponible en:
<http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones>

188 Merino P, Martín MC, Alonso A, Gutiérrez I, Álvarez J, Becerril F. Errores de medicación en los servicios de Medicina Intensiva españoles. *Med Intensiva*. 2013; 37 (6): 391-99.

189 Alfonso I, Roque K, Jiménez G, Díaz Y. Reacciones adversas a las quinolonas en atención primaria. Pinar del Río, Cuba 2009. *Rev Electron Biomed*. [Internet]. 2010 [citado 5 noviembre 2013]; 3: [aprox 7p.]. Disponible en:
<http://biomed.uninet.edu/2010/n3/alfonso.html>

190 Díaz Y, Alfonso I, Jimenez G Roque K. Seguridad de la tioridacina en pacientes psiquiátricos hospitalizados. Pinar del Río, Cuba 2009. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana*. [Internet]. 2011 [citado 4 marzo 2013]; 8 (2): [aprox 6p.]. Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/>

191 Aguilera Aguilera O; Marcel Llovet A; Alfonso Orta I; Ramírez Calzadilla Y. Caracterización de las reacciones adversa a medicamento según su evitabilidad en pacientes ancianos. Provincia Granma. Enero 2005 - Diciembre 2011. *Multimed*. 2013 Abr-Jun; 17 (2): 1-22.

192 Caribé RA, Chaves GR, Pocognoni JD, Souza IA. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farm Hosp*. 2013; 37 (5): 383-87.

193 Berga Culleré C, Gorgas Torner M, Altimiras Ruiz J, Tuset Creus M, Besalduch Martín M, Capdevila Sunyer M. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2009; 33 (6): 312-23.

194 Goodman & Gilman's. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. New York: Mc Graw Hill Interamericana; 2012.

195 Colectivo de autores. Seguridad en la prescripción del paciente crónico polimedicado. Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS. 2012 Nov; 4 (3): 1-8.

196 Balance riesgo – beneficio negativo del Ketoconazol tabletas. Alerta No 17 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Internet]. 2013 Oct [citado 9 enero 2014]; [aprox 5p.]. Disponible en: http://files.sld.cu/cdfc/files/2014/01/ketoconazol-notainformativa3.pdf?iwp_post=2014%2F01%2F21%2FKetoconazol%2F5987&iwp_ids=5_987

197 Quinolonas, uso y reacciones adversas. Alerta No 12 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Internet]. 2010 Abr [citado 12 marzo 2013]; [aprox 6p.] Disponible en: http://files.sld.cu/cdfc/files/2014/01/ketoconazol-notainformativa3.pdf?iwp_post=2014%2F01%2F21%2FKetoconazol%2F5987&iwp_ids=5_987

198 Utilización de Cefalosporinas en pacientes alérgicos a las Penicilinas. Alerta No 2 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Internet]. 2004 Mar [citado 15 enero 2013]; [aprox 5p.]. Disponible en: http://files.sld.cu/cdfc/files/2014/01/ketoconazolnotainformativa3.pdf?iwp_post=2014%2F01%2F21%2FKetoconazol%2F5987&iwp_ids=5_987

199 Gyllensten H, Rehnberg C, Jönsson AK, et al. Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. BMJ Open. [Internet]. 2013 [citado 28 abril 2014]; 3: [aprox 12p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002574> e002574

200 Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM. *Giset Jiménez López. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud* 127

Revisión sistemática de los estudios de evaluación del costo de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit.* 2012; 26 (3): 277–83.

201 Allué N, Chiarello P, Bernal DE, Castells X, Giraldo P, Martínez N, Sarsanedas E. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. *Gac Sanit.* 2014; 28 (1): 48–54.

202 Rodríguez Rojas S, Cruz Tamayo F, Jiménez López G, Casas Cruz Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucia Iñiguez. 2010. *Rev Cub Farm.* 2012; 46 (supl. 1): 1-20.

203 Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct cost and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 181-6.

204 Casallas C, Briceño W. Costos directos por problemas prevenibles relacionados con medicamentos en los pacientes que consultan al Servicio de Urgencias de la Clínica Universidad de La Sabana. [tesis]. Colombia. Universidad de La Sabana. 2013.

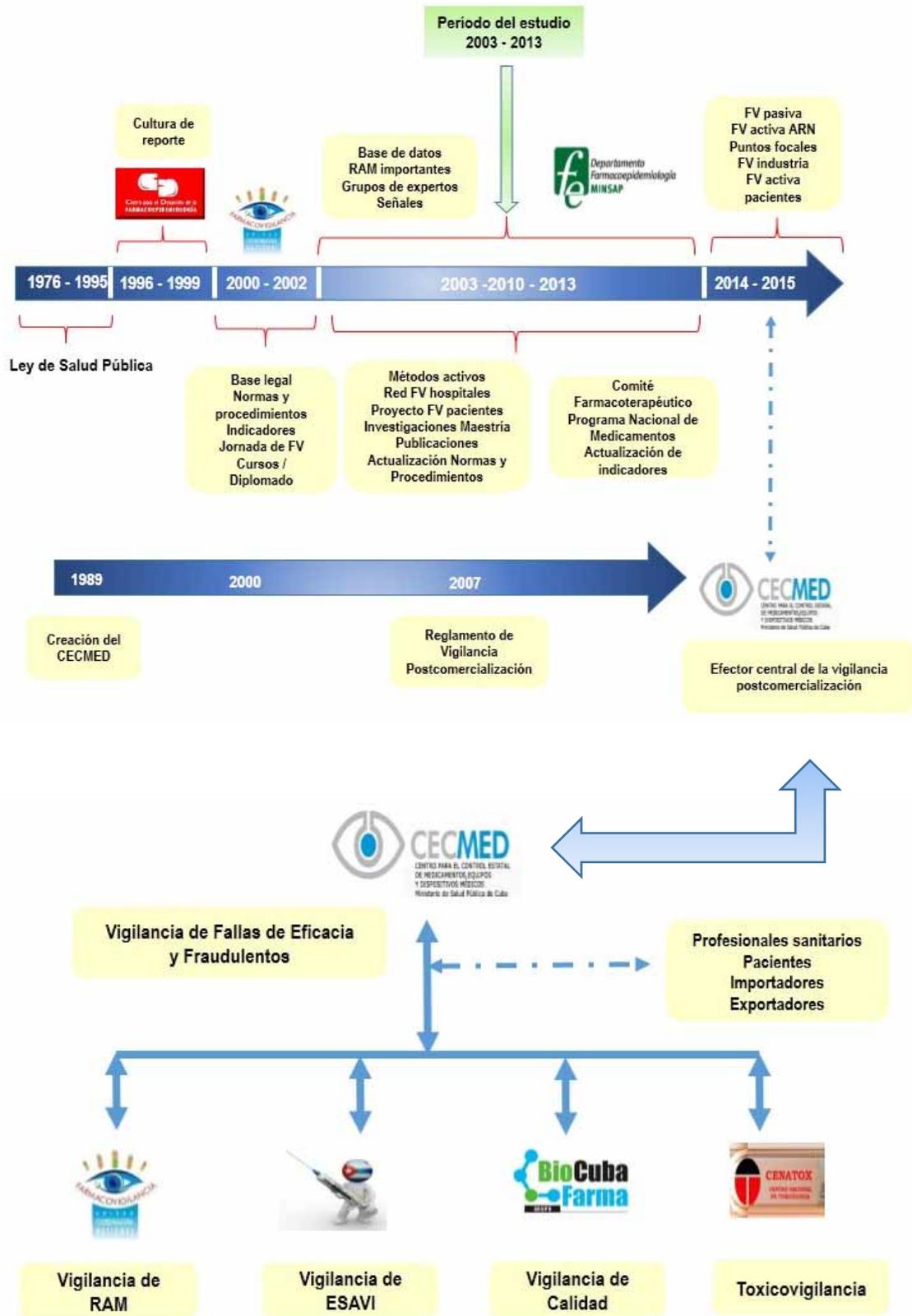


ANEXOS



ANEXO 1

LÍNEA DE TIEMPO Y COMPOSICIÓN DEL SISTEMA DE VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACIÓN EN CUBA





**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

La OPS extiende el presente Certificado de Reconocimiento al:

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE
LOS MEDICAMENTOS (CECMED)**

Distinguido como "**Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos**" por las Autoridades Reguladoras de la Región de las Américas por un período de tres años contados a partir del 6 de julio del 2011

Mirta Roses Periago
Directora OPS/OMS
Julio 2011

ANEXO 3

Crterios utilizados para clasificar los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) segun su evitabilidad (adaptación del cuestionario de Schumock y Thorton^{1,16})

Un AAM se puede considerar potencialmente prevenible, cuando es posible contestar afirmativamente a una o más de las siguientes preguntas:

1. Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
2. Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿la dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas?
3. ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
4. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
5. ¿El paciente había presentado previamente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
6. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
7. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
8. ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
9. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
10. ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
11. ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
12. ¿El AAM se ha producido por alguna otra circunstancia que pueda ser considerada un error?

ANEXO 4

Sección A

Tipología de costos utilizados en evaluación económica de tecnologías sanitarias.

TABLA 1 TIPOLOGÍA DE COSTES UTILIZADOS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

1.- Al sector sanitario. 1.1.- Fijos, no dependientes de la carga asistencial. 2.1.- Variables, dependientes de la actividad realizada. 2.1.1. Adquisición, preparación y monitorización de fármacos. 2.1.2. Tratamientos resolutivos de reacciones adversas. 2.1.3. Tratamiento del fracaso terapéutico. 2.1.4. Tiempo de profesionales sanitarios (farmacia, at. primaria, especializada y hospitalaria). 2.1.5. Pruebas de diagnóstico y monitorización. Etc.
2.- Al paciente y a la familia. 2.1. Tiempos de desplazamientos. 2.2. Reducciones de productividad laboral. 2.3. Copago de los fármacos prescritos. 2.4. Adquisición de dispositivos y utensilios necesarios. Etc.
3.- A otros sectores. 3.1. Asistencia social. 3.2. Ayuda domiciliaria. Etc.

Fuente: Tomado de: Sanz Granda A. La Farmacoeconomía en la farmacia comunitaria. Aplicación en la evaluación de intervenciones farmacéuticas. Farmacéuticos comunitarios. 2010; 2(3): 107-12

Sección B

Tipos de costos más utilizados en las evaluaciones económicas según clasificación

Tipos de Costos	Costos Tangibles		Costos Intangibles
Costos Directos	Salarios	Electricidad	Dolor
	Materiales	Agua	Inseguridad
	Equipos	Gas	Miedo
	Medicamentos	Teléfono	Insatisfacción
	Reactivos	Alimentación	
	Edificación	Transporte	
	Combustibles		
	Gasto de bolsillo del paciente y sus familiares		
Costos Indirectos	Pérdida de la productividad por concepto de enfermedad o muerte		Grado de satisfacción con el sistema de salud

Fuente: Tomado de: Fernández García A; Gálvez González AM; Villar Valdés R. Fundamentos de los estudios de costo de la enfermedad: valoración actual del costo del glaucoma. http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol_26_3_10/mgi07310.htm

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y
DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)**
Departamento de Infocomunicaciones

Aval técnico de la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia (FarmaVigiC).

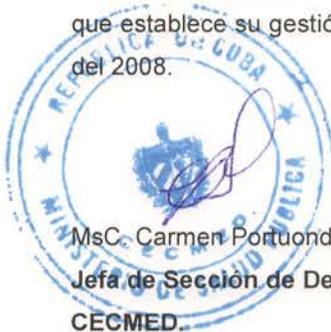
Por este medio el departamento de Infocomunicaciones del Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) avala las características técnicas de la base de datos nacional de Farmacovigilancia FarmavigiC.

La misma cumple con la definición de una base de datos, es un conjunto de datos que pertenecen al mismo contexto, almacenados sistemáticamente para facilitar las funciones de acceso, búsqueda y actualización a los datos, generalmente en formato electrónico, en este caso referida a reacciones adversas a medicamentos (RAM).

FarmaVigiC es una hoja de cálculo con formato de base de datos y funciones para validación en la entrada de datos. Los mismos son introducidos a partir del modelo oficial de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por profesionales sanitarios. Está integrada por 75 variables (o campos), que ocupan desde la columna A hasta la BU, en consistencia con la información requerida por el centro internacional de monitoreo de reacciones adversas a medicamentos (Uppsala – OMS). Contiene listas desplegables para la homogeneidad de la información y diccionarios integrados como la terminología de RAM de la OMS (WHO-ART), la codificación internacional de enfermedades (ICD – Versión 10.0) y el cuadro básico nacional de medicamentos, el cual se actualiza de forma anual.

La base de datos se encuentra protegida por contraseña, que cambia cada tres meses y tiene respaldo de salva en los servidores con control de acceso. Los campos de la base como el *nombre del paciente y del notificador* son de carácter confidencial. Los datos de la misma se usan en las investigaciones bajo los principios de la ética médica.

Tiene un instructivo de llenado y un Procedimiento Normalizado de Operaciones (PNO 004-2008) que establece su gestión, reconocido por la autoridad reguladora nacional en su Resolución 70 del 2008.



MsC. Carmen Portuondo Sánchez

Jefa de Sección de Departamento de Infocomunicaciones

CECMED.

ANEXO 6



La Habana, 31 de octubre 2012

Año 54 de la Revolución

AVAL DE CALIDAD PARA LA BASE DE DATOS NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED), Autoridad Reguladora Nacional del Ministerio de Salud Pública, emite el presente aval para la fuente de información nacional utilizada en Farmacovigilancia, la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, FarmaVigiC.

El sistema cubano de Farmacovigilancia, entre sus procedimientos de trabajo, tiene el PNO 004 del año 2007, avalado por la Resolución 70/2008 que aprueba la Gestión de la base de datos del sistema. La misma está estructurada con campos primarios del formato de reporte de reacciones adversas y campos de clasificación, evaluación y calidad de las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional.

Se utiliza para generar informes con periodicidad mensual, trimestral, semestral y anual, consultas de información y certificaciones de seguridad de medicamentos para instituciones de salud y departamentos del nivel central del MINSAP, la Autoridad Reguladora, la red nacional de farmacoepidemiología, la Industria farmacéutica (QUIMEFA; EMCOMED, laboratorios productores nacionales y extranjeros) y otros centros nacionales, así como información para tesis de especialidad, diplomado, maestría e investigaciones de farmacoepidemiología. Todo esto con vistas a la toma de decisiones en materia de seguridad de medicamentos que circulan en el Sistema Nacional de Salud.

El sistema cubano de farmacovigilancia fue auditado en el año 2009, por expertos de la Organización Panamericana de la Salud y obtuvo la máxima calificación, lo que significa que se reconoce como nivel de referencia para la región, a partir de una herramienta creada para tal efecto, lo cual avala y certifica a esta base como fuente de información de calidad para el sistema

nacional de salud.


Dr Reynaldo Hevia Pumariega

Subdirector de Inspección y Vigilancia CECMED



ANEXO 7

Sección A. Imagen de la página web de precios para trabajo de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos.



The screenshot shows the GESPRE website interface. At the top, there is a navigation bar with the text "GESPRES" and "Gestion y control de precios de los medicamentos". Below this, there are buttons for "Agregar Producto", "Actualizar Producto", "Eliminar Producto", and "Exportar". A search bar is located at the top right of the table area. The main content is a table with the following columns: Código, Descripción, Ppob, Appob, Fypob, Pemo, Aprob, and Fpemo. The table lists various medicines such as 5-FLUOROURACILO, S-FLUDRACLO, S-METILTETRAHIDRO FOLICO ACIDO, ABACAVR SULFATO, ABEXOL, AC M MURNO ANTI CEA 1 RITUXMAB, ACAMPROSATO, ACEDAPSONA, ACETE DE INMERSION PARA MICROSCOPA, ACETE ESENCIAL DE MENTA, ACETE ESENCIAL NARANJA, and ACETE RECNO. The table also includes a footer indicating "Mostrando del 1 al 3,997 de 3,997 registros" and a copyright notice "Copyright © EMCOMED OC | Designed by templatem.com".

Código	Descripción	Ppob	Appob	Fypob	Pemo	Aprob	Fpemo
33892287310000	5-FLUOROURACILO 250 MG RY AMP X 10 ML CAJA X 10 AMP	7.75	41	21/08/1996	0.0000		
33892287000000	5-FLUDRACLO, 50, CREMA, ESTUCHE X 1 TUBO DE ALUMINO X 20 DR (ACLER)	6.45	81	22/06/2011	0.0000		
33892287250000	5-FLUOROURACILO 250 MG RY CAJA X 5 AMP	3.90	117	04/07/1990	0.0000		
33892289500000	5-METILTETRAHIDRO FOLICO ACIDO 15 MG RY AMP (PREFOLIC)	3.30	217	24/11/1989	0.0000		
33892289450000	5-METILTETRAHIDRO FOLICO ACIDO 5 MG RY AMP	0.00	217	24/11/1989	0.0000		
33999957750000	ABACAVR SULFATO TABLETAS 300 MG, ABACAVR SULFATO, FRASCO HOPE 60 TABLETAS	30.40	121	05/11/2010	0.0000		
17999890610000	ABEXOL, 50 MG BLISTER X 10 TAB	3.25	9	24/02/2004	1.9200	29	24/07/
33892218300000	AC M MURNO ANTI CEA 1 RITUXMAB, 10 MG/ML, SOLUC. INFUSION, ESTUCHE CON 2 VIALES DE 100 MG EN	2291.20	109	19/10/2007	0.0000		
33892206250000	ACAMPROSATO 333 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ESTUCHE POR 7 BLISTERS POR 12 TABLETAS (CAMPRAL)	65.25	60	10/11/2004	0.0000		
33892428950000	ACEDAPSONA DADOS 150 MG X 4.5 ML BBO (HANSOLAR)	2.65	217	24/11/1989	0.0000	192	09/11/
33750318800000	ACETE DE INMERSION PARA MICROSCOPA FCO X 50 ML	0.00			7.0000	77	10/12/
34192010010000	ACETE ESENCIAL DE MENTA FCO 125 ML X 100 G	0.00			7.5420	121	22/05/
34192000120000	ACETE ESENCIAL NARANJA 200 G	0.00			11.8848	43	04/04/
34192000210000	ACETE RECNO 4 KG	0.00			18.0156	43	04/04/
34192010030000	ACETE RECNO GALON PLASTICO X 4 LT	0.00			15.6820	121	22/05/

Fuente: Lic. Yeny Pérez Flores.

Esp. B en Gestión Económica (EP)

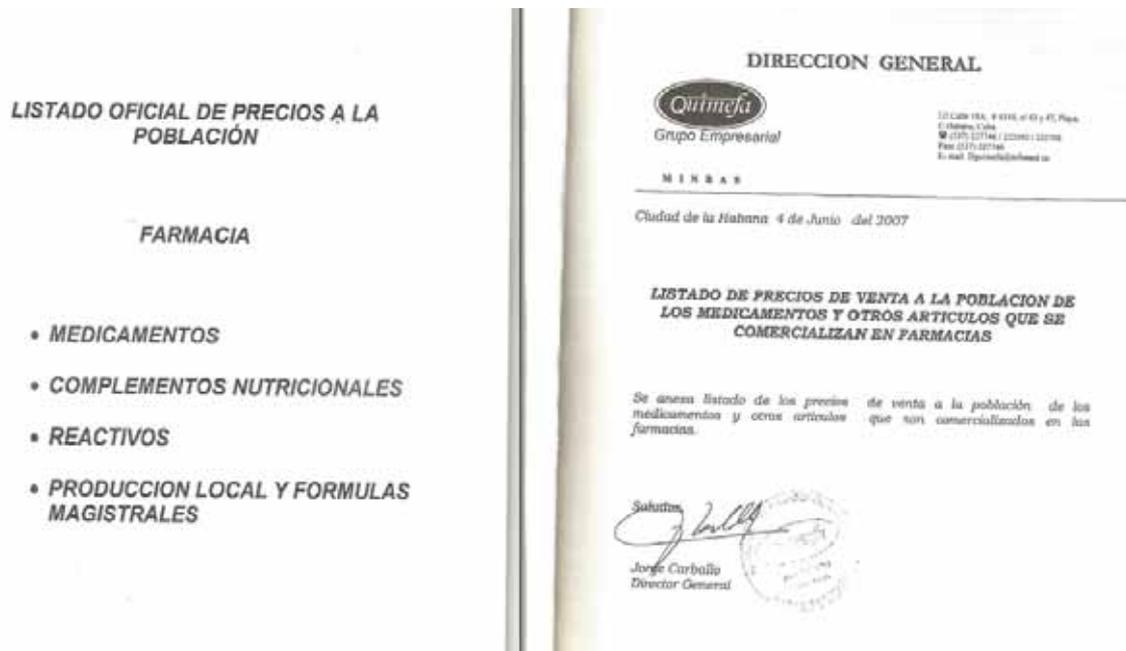
Teléf.: 7 648 90 70. Pizarra: 7 648 79 76 al 81. Ext.: 131.

Dirección: Calzada de Vento No. 4163 e/ Línea de Ferrocarril y Camagüey.

Municipio Cerro, Provincia La Habana, Cuba.



Sección B. Imagen del listado oficial de precios de población.



Fuente: Departamento de Servicios Farmacéuticos

Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas

Ministerio de Salud Pública

Ave 23 esq. N. 7mo Piso, Vedado. La Habana

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.



Calle 44 esq. 5ta Ave. No. 502. Miramar. Playa
Ciudad de la Habana. Cuba. CP 11 300
Telef: (537) 202 3513. Fax : (537) 204 7227



Ciudad de La Habana, 8 de octubre 2010

Por medio de la presente hago mi aprobación para el empleo de la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia en el estudio IMPLICACIONES ECONÓMICAS Y PARA LA SALUD DE LOS EFECTOS ADVERSOS SEVEROS POR MEDICAMENTOS. CUBA 2003 – 2012 a solicitud de la doctora Giset Jiménez López. Este estudio servirá para optar por el título de Doctor en Ciencias de la Salud de la doctora. En el cómputo de la información de la base no serán considerados los datos de identidad personal de los pacientes contenidos en la misma.

En el ámbito salud y en particular en el tema de efectos adversos a medicamentos como enfermedad y consecuencia que impacta a la población y al sistema sanitario, la investigación proveerá datos que contribuyan a la generación de alertas de seguridad de medicamentos, a elevar la eficiencia del sistema de vigilancia postcomercialización para la toma de decisiones y a que la planificación de medicamentos sea más específica y eficiente. De igual manera incorporará conocimientos del comportamiento clínico y epidemiológico de las reacciones adversas severas como elementos esenciales en el perfeccionamiento de la Farmacovigilancia y la Farmacoepidemiología.

Fraternalmente,

Dr. Julián Pérez Peña

Director CDF



Anexo 9

Tabla. Distribución de RAM graves según años de reporte e intensidad. Cuba
2003 - 2013

Años	Intensidad RAM grave						Total	
	Moderadas		Graves		Mortales		No	%
	No	%	No	%	No	%		
2003	5 704	94,7	267	4,4	54	0,9	6 025	8,1
2004	3 517	96,3	111	3,0	23	0,6	3 651	4,9
2005	2 699	96,1	85	3,0	23	0,8	2 807	3,8
2006	3 235	95,4	139	4,1	18	0,5	3 392	4,6
2007	1 683	96,4	50	2,9	12	0,7	1 745	2,3
2008	3 795	97,2	96	2,5	14	0,4	3 905	5,3
2009	4 653	96,9	109	2,3	38	0,8	4 800	6,5
2010	5 846	97,9	102	1,7	22	0,4	5 970	8,0
2011	2 915	97,4	58	1,9	19	0,6	2 992	4,1
2012	16 481	98,5	216	1,3	39	0,2	16 736	22,6
2013	21 889	98,9	198	0,9	44	0,2	22 130	29,8
Total	72 417	97,7	1 431	1,9	306	0,4	74 153	100

Fuente: Base de datos FarmaVigiC

ANEXO 10

Tabla. Tasa de reporte de RAM graves según provincias. Cuba 2003 -2010

Provincias	RAM graves			
	Número 2003 - 2006	Tasa reporte* 2003 - 2006	Número 2007 - 2010	Tasa reporte* 2007 - 2010
Pinar del Río	1240	113,1	276	31,3
La Habana	509	46,9	214	16,6
Ciudad de La Habana	1701	51,7	2716	83,7
Matanzas	1576	155,2	2309	224,1
Cienfuegos	1103	184,3	596	99,6
Villa Clara	2811	229,6	2020	169,0
Sancti Spiritus	547	78,7	519	74,8
Ciego de Ávila	711	113,7	91	14,5
Camagüey	462	39,2	804	69,0
Tunas	485	61,0	423	53,7
Holguín	2378	153,9	2771	179,5
Granma	303	24,3	2578	207,3
Santiago de Cuba	1743	111,3	902	57,4
Guantánamo	263	34,3	192	25,2
Isla de la Juventud	43	33,1	9	7,1
Total	15 875	94,4	16 420	97,9

*Tasa de reporte x 100 000 habitantes (tasa de período)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 11

Tabla. Primeros diez tipos de RAM relacionados con efectos graves y mortales.

Cuba 2003 – 2013

Tipo de reacción adversa	RAM grave		RAM mortal		Total	
	No	%	No	%	No	%
<u>Shock</u> anafiláctico	129	9,0	59	19,3	188	10,8
Disnea / Broncospasmo	143	10,0	18	5,9	161	9,3
Paro cardiorespiratorio	71	5,0	78	25,5	149	8,6
Anafilaxia	121	8,4	8	2,6	129	7,4
Edema glotis	98	6,8	3	1,0	101	5,8
Cianosis	85	5,9	4	1,3	89	5,1
Hemorragia digestiva	83	5,8	3	1,0	86	4,9
Necrolisis toxica epidérmica	68	4,7	19	6,2	87	5,0
Convulsiones	79	5,5	2	0,6	81	4,7
Inconsciencia	74	5,2	-	-	74	4,3
Subtotal	951	66,5	194	63,4	1 145	65,9
Otras	480	33,5	112	36,6	592	34,1
Total	1 431	100	306	100	1 737	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 12

Tabla. Distribución de las RAM graves según sistema de órgano afectado. Cuba 2003 -2013

Sistemas de órganos	RAM graves	
	Número	Porcentaje
Piel y anejos	20867	28,1
Digestivo	13254	17,9
General	11442	15,4
Sistema nervioso central	10154	13,7
Cardiovascular	7693	10,4
Respiratorio	4292	5,8
Visión	1418	1,9
Zona de aplicación	1075	1,4
Sistema nervioso autónomo	785	1,1
Sistema osteomioarticular	757	1,0
Hemolinfopoyético	744	1,0
Genitourinario	608	0,8
Psiquiátricos	603	0,8
Endocrino metabólico	254	0,3
Auditivos y vestibulares	81	0,1
Otros sentidos especiales	53	0,1
Hepático y biliar	46	0,1
Total	74 153	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 13

Tabla. Primeros diez medicamentos relacionados con RAM graves y mortales.
Cuba 2003 – 2013

Medicamento sospechoso	RAM grave		RAM mortal		Total	
	No	%	No	%	No	%
Penicilina rapilenta	128	8,9	12	3,9	140	8,0
Penicilina cristalina	114	8,0	24	7,8	138	7,9
Vacuna pentavalente®*	59	4,1	4	1,3	63	3,6
Estreptoquinasa recombinante	43	3,0	13	4,2	56	3,2
Dipirona	49	3,4	7	2,3	56	3,2
Ibuprofeno	40	2,8	4	1,3	44	2,5
Ácido acetilsalicílico	41	2,9	1	0,3	42	2,4
Heberprot-P® **	21	1,5	18	5,9	39	2,2
Cefazolina	27	1,9	9	2,9	36	2,1
Espasmoforte®***	30	2,1	2	0,6	32	1,8
Subtotal	552	38,6	94	30,7	643	37,1
Otros	879	61,4	212	69,3	1 094	62,9
Total	1 431	100	306	100	1 737	100

* Heberpenta® (Vacuna Pentavalente DPT+HB+Hib)

** Heberprot-P® (Factor de crecimiento epidérmico)

*** Espasmoforte® (camilofina / metamizol)

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 14

Tabla Distribución de RAM graves según grupos farmacológicos. Cuba 2003-2013

Grupo farmacológico	Número	Porcentaje
Antibacterianos	21 889	29,5
Analgésicos no opioides	10 282	13,9
Vacunas	8 612	11,6
Antihipertensivos	6 208	8,4
Antiasmáticos	2 252	3,0
Antiparasitarios	1 895	2,6
Hormonas	1 879	2,5
Antipsicóticos	1 665	2,2
Antieméticos	1 477	2,0
Antineoplásicos e inmunosupresores	1 331	1,8
Otros	1282	1,7
Antiinfecciosos	971	1,3
Antialérgicos	966	1,3
Sangre/ derivados	931	1,3
Medicina Natural y Tradicional	925	1,2
Sedantes y ansiolíticos	836	1,1
Analgésicos opioides	790	1,1
Antiácidos y antiulcerosos	725	1,0
Anestésicos	677	0,9
Antianginosos	576	0,8

Relajantes musculares	564	0,8
Antimicóticos	536	0,7
Anticonvulsivos	499	0,7
Antivirales	485	0,7
Agentes de diagnóstico (contrastes)	476	0,6
Diuréticos	392	0,5
Vitaminas y minerales	372	0,5
Antianémicos	358	0,5
Hipolipemiantes	343	0,5
Antimigrañosos	329	0,4
Vasculares periféricos	290	0,4
Desórdenes afectivos	271	0,4
Cardiotónicos	257	0,3
Antiespasmódicos	248	0,3
Antitrombóticos	206	0,3
Midriáticos y ciclopléjicos	200	0,3
Antiarrítmicos	189	0,3
Soluciones y electrolitos	158	0,2
Antiinfecciosos y antiinflamatorios oculares	156	0,2
Anticoagulantes	137	0,2
Escabicidas y pediculicidas	135	0,2
Inmunoestimulantes	134	0,2
Antiparkinsonianos	132	0,2

Antiglaucomatosos y mióticos	120	0,2
Antiinflamatorios y antipruriginosos	105	0,1
Coadyuvante de anestesia	105	0,1
Oxitócicos y antioxitócicos	105	0,1
<u>Shock</u> vascular	82	0,1
Antitusivos	79	0,1
Queratoplásticos y queratolíticos	67	0,1
Sueros e inmunoglobulinas	67	0,1
Catárquicos y laxantes	64	0,1
Antigotosos	63	0,1
Antiinflamatorios intestinales	58	0,1
Psicoestimulantes	51	0,1
Antiulcerosos	32	0,04
Antisépticos urinarios	29	0,04
Antirreumatoideos	26	0,04
Antidiarreicos	21	0,03
Desinfectantes y antisépticos	17	0,02
Antihemorroidales	13	0,02
Antídotos	9	0,01
Capilarotróficos	3	0,004
Anticolinesterasicos	1	0,001
Total	74 153	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

Anexo 15

Tabla. Distribución de RAM graves según años de reporte y frecuencia. Cuba

2003 - 2013

Años	Total	Frecuencia RAM grave								Baja frecuencia*	
		Frecuentes		Ocasionales		Raras		No descritas			
		No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
2003	6 025	5 115	84,9	4	0,07	906	15,0	-	-	910	15,1
2004	3 651	2 478	67,9	-	-	1 173	32,1	-	-	1 173	32,1
2005	2 807	1 598	56,9	-	-	998	35,5	211	7,5	1 209	43,1
2006	3 392	1 787	52,7	837	24,7	410	12,1	358	10,5	1 605	47,3
2007	1 745	916	52,5	425	24,3	229	13,1	175	10,0	829	47,5
2008	3 905	2 001	51,3	1 012	25,9	534	13,7	358	9,2	1 904	48,7
2009	4 800	2 564	53,4	1 157	24,1	633	13,2	446	9,3	2 236	46,6
2010	5 970	3 461	58,0	1 319	22,1	603	10,1	587	9,8	2 509	42,0
2011	2 992	1 800	60,2	580	19,4	297	9,9	315	10,5	1 192	39,8
2012	16 736	9 218	55,1	3 991	23,8	2 051	12,2	1 476	8,8	7 518	44,9
2013	22 130	10 814	48,9	6 854	31,0	3 014	13,6	1 448	6,5	11 316	51,1
Total	74 153	41 752	56,3	16 179	21,8	10 848	14,6	5 374	7,2	32 401	43,7

Nota * sumatoria de RAM graves ocasionales, raras y no descritas.

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 16

Tabla Medicamentos que modifican su perfil de seguridad. Cuba 2003 -2013

Medicamento	No de RAM graves no descritas	%
Dipirona	254	4,7
Espasmoforte® (camilofina / metamizol)	234	4,4
Penicilina rapilenta	159	3,0
Penicilina cristalina	142	2,6
Ciprofloxacino	123	2,3
Captopril	122	2,3
Metoclopramida	120	2,2
Heberprot-P® (factor de crecimiento epidérmico)	99	1,8
Ibuprofeno	96	1,8
Ceftriaxona	92	1,7
Cefazolina	87	1,6
Paracetamol	87	1,6
Cotrimoxazol	84	1,6
Nodegrip	80	1,5
Hidrocortisona	73	1,4
Metocarbamol	73	1,4
Atropina	71	1,3
Vacuna a H1N1 Pandemrix®	66	1,2
Tetraciclina	65	1,2
Heberpenta® (Vacuna pentavalente dpt+hb+hib)	65	1,2
Azitromicina	62	1,2
Lidocaina 2%-epinefrina	57	1,1
Salbutamol	57	1,1

Atenolol	56	1,0
Metronidazol	56	1,0
Enalapril	53	1,0
Aminofilina	50	0,9
Amoxicilina	50	0,9
Penicilina benzatínica	47	0,9
Nifedipino	42	0,8
Secnidazol	42	0,8
Difenhidramina	41	0,8
Teofilina infantil	40	0,7
Cimetidina	39	0,7
Eritromicina	39	0,7
Prednisolona	38	0,7
Loratadina	37	0,7
Betametasona	36	0,7
Hidroclorotiazida	36	0,7
Naproxeno	36	0,7
Amlodipino	35	0,7
Homatropina 2%	34	0,6
Atorvastatina	33	0,6
Cefalexina	33	0,6
Clordiazepoxido	33	0,6
Ácido nalidíxico	30	0,6
Sulfato de magnesio	29	0,5
Dimenhidrinato	28	0,5
Carbamazepina	27	0,5
Piroxicam	27	0,5
Vacuna antitifoídica de polisacárido vi (vax-tyvi).	27	0,5
Diálisis peritoneal	26	0,5
Domperidona	26	0,5

Tioridazina	26	0,5
Codeína (cosedal)	25	0,5
Vacuna antileptospirosica (vax-spiral)	25	0,5
Indometacina	24	0,4
Vimang	24	0,4
Diazepam	23	0,4
Ergofeína (ergotamina + cafeína)	23	0,4
Vacuna antimeningococcica bc (va-mengoc-bc)	23	0,4
Clortalidona	22	0,4
Cefotaxima	21	0,4
Gentamicina	21	0,4
Haloperidol	21	0,4
Prednisona	21	0,4
Sumatriptan	21	0,4
Ampicilina	20	0,4
Furosemida	20	0,4
Ketotifeno	20	0,4
Dextrosa 50%	19	0,4
Dinitrato de isosorbide	19	0,4
Doxiciclina	19	0,4
Paracetamol + clorfeniramina (kogrip)	19	0,4
Pentoxifilina	19	0,4
Ácido acetilsalicílico	18	0,3
Cloramfenicol	18	0,3
Diclofenaco	18	0,3
Metformina	18	0,3
Tramadol	18	0,3
Meprobamato	17	0,3
Metilbromuro de homatropina	17	0,3
Montelukast	17	0,3

Ranitidina	17	0,3
Vacuna triple viral (PRS)	16	0,3
Venaton	16	0,3
Alprazolam	15	0,3
Amikacina	15	0,3
Amitriptilina	15	0,3
Metildopa	15	0,3
Trifluoperazina	15	0,3
Levotiroxina sódica	14	0,3
Nitropental	14	0,3
Vacuna toxoide tetánico	14	0,3
Clorpromazina	13	0,2
Concentrado de eritrocitos	13	0,2
Fumarato ferroso	13	0,2
Mebendazol	13	0,2
Meclozina	13	0,2
Propranolol	13	0,2
Vancomicina	13	0,2
Clotrimazol	12	0,2
Efedrina	12	0,2
Triamcinolona	12	0,2
Vacuna antigripal	12	0,2
Vacuna antipoliomielítica	12	0,2
Digoxina	11	0,2
Gluconato de potasio	11	0,2
Rutascorbin (ácido ascórbico +rutina)	11	0,2
Dexclorfeniramina	10	0,2
Epinefrina	10	0,2
Lidocaína 2%	10	0,2
Omeprazol	10	0,2
Amiodarona	9	0,2

Bisacodilo	9	0,2
Dextropropoxifeno	9	0,2
Levamisol	9	0,2
Manitol	9	0,2
Piridoxina	9	0,2
Vitamina C	9	0,2
Beclometasona	8	0,1
Ciproheptadina	8	0,1
Complejo vitamínico B (compvit-b).	8	0,1
Flufenazina	8	0,1
Fosfomicina	8	0,1
Misoprostol	8	0,1
Morfina	8	0,1
Nistatina	8	0,1
Oseltamivir	8	0,1
Papaverina	8	0,1
Permetrina	8	0,1
Vacuna antialérgica (Valergen)	8	0,1
Vacuna antidiftérica, antitetánica (DT) (va-diftet)	8	0,1
Vacuna antitetánica,antidiftérica, antipertussis (DPT)	8	0,1
Verapamilo	8	0,1
Acetazolamida	7	0,1
Ácido nicotínico	7	0,1
Cafeína y benzoato de sodio	7	0,1
Carbón y pepsina	7	0,1
Ceftazidima	7	0,1
Cisdicloro diamino platino	7	0,1
Euparin	7	0,1
Ketoconazol	7	0,1

Levomepromacina	7	0,1
Benzoato de bencilo	6	0,1
Dexametasona	6	0,1
Fenobarbital	6	0,1
Imefasma	6	0,1
Levodopa y carvidopa.	6	0,1
Mefenesina	6	0,1
Nitroglicerina	6	0,1
Norgestrel-E® (norgestrel /etinilestradiol)	6	0,1
Propiltiouracilo	6	0,1
Tropicamida	6	0,1
Aciclovir	5	0,09
Aloe	5	0,09
Bromocriptina	5	0,09
Carboplatino	5	0,09
Clobetasol	5	0,09
Clonazepan	5	0,09
Cloruro de sodio	5	0,09
Diatrizoato compuesto	5	0,09
Dihidroergotamina	5	0,09
Estreptoquinasa recombinante	5	0,09
Eucalipto	5	0,09
Fenitoina	5	0,09
Fentanilo	5	0,09
Heparina sódica	5	0,09
Hidróxido aluminio (hidróxido de aluminio + trisilicato de magnesio)	5	0,09
Imipramina	5	0,09
Metotrexato	5	0,09
Nitrofurazona	5	0,09

Oleozon	5	0,09
Solución concentrada B para hemodiálisis	5	0,09
Sulfato de zinc	5	0,09
Vitamina B6	5	0,09
Ácido fólico	4	0,07
Agua estéril para inyección	4	0,07
Ajo	4	0,07
Amoxicilina con sulbactan	4	0,07
Analden	4	0,07
Anfotericin B	4	0,07
Cefuroxima	4	0,07
Cimavax EGF®	4	0,07
Ergometrina	4	0,07
Glibenclamida	4	0,07
Insulina actrapic	4	0,07
Intacglobín	4	0,07
Iopramida	4	0,07
Kanamicina	4	0,07
Metilfenidato	4	0,07
Mitomycin-C	4	0,07
Nitrazepam	4	0,07
Oxacilina	4	0,07
PPG® (ateromixol)	4	0,07
Prenatal	4	0,07
Prevenox	4	0,07
Propofol	4	0,07
Ringer lactato	4	0,07
Subcitrato de bismuto	4	0,07
Tiopental sódico	4	0,07
Vitamina A	4	0,07

Warfarina	4	0,07
Acamprosato	3	0,06
Alopurinol	3	0,06
Bicarbonato de sodio	3	0,06
Carbonato de calcio	3	0,06
Dialisol hipertónico c/lactato	3	0,06
Dobesilato de calcio	3	0,06
Docetaxcell	3	0,06
Espironolactona	3	0,06
Estrógenos conjugados	3	0,06
Factor de transferencia (Hebertrans®)	3	0,06
Fluconazol	3	0,06
Hidrato de cloral	3	0,06
Hidroxocobalamina	3	0,06
Insulina NPH	3	0,06
Iodopovidona	3	0,06
Ketamina	3	0,06
Llantén	3	0,06
Mepivacaína	3	0,06
Naranja	3	0,06
Nevirapina	3	0,06
Nitrofurantoína	3	0,06
Olanzapina	3	0,06
Pasiflora	3	0,06
Petidina	3	0,06
Polidocanol	3	0,06
Progesterona	3	0,06
PV 2®	5	0,09
Sildenafil	3	0,06
Sinvastatina	3	0,06
Terbinafina	3	0,06

Timolol	3	0,06
Tinidazol	3	0,06
Truabin (complejo vitamínico B)	3	0,06
Tuberculina	3	0,06
Urografina 76%	3	0,06
Valproato de sodio	3	0,06
Ácido folínico	2	0,04
Adapaleno	2	0,04
Albúmina humana	2	0,04
Anestésico colirio	2	0,04
Baclofeno	2	0,04
Carvedilol	2	0,04
Citosina arabinosa	2	0,04
Dapsona	2	0,04
Dermofural	2	0,04
Desipramina	2	0,04
Diltiazem	2	0,04
Dipiridamol	2	0,04
Doxorrubicina	2	0,04
Heberitro® (eritropoyetina humana recombinante alfa)	2	0,04
Estavudina	2	0,04
Etinor	2	0,04
Eugenol	2	0,04
Fluorouracilo-5	2	0,04
Gluconato de calcio	2	0,04
Hidroquinona	2	0,04
Heberon alfa R® (interferon alfa recombinante)	2	0,04
Isoniazida	2	0,04
Orégano	2	0,04

Jengibre	2	0,04
Kaletra® (lopinavir + ritonavir)	2	0,04
Lágrimas artificiales	2	0,04
Leukocim®	2	0,04
Levodopa	2	0,04
Lisol	2	0,04
Mangle rojo	2	0,04
Menta	2	0,04
Metilprednisolona	2	0,04
Morinda citrifolia	2	0,04
Naranja agria	2	0,04
Nicotinamida	2	0,04
Nimodipino	2	0,04
Nitrato de plata	2	0,04
Oxaliplatino	2	0,04
Oxibutinina	2	0,04
Oxitocina	2	0,04
Paclitaxel	2	0,04
Pahomin (papaverina+metilbromuro homatropina)	2	0,04
Pilocarpina	2	0,04
Pimozida	2	0,04
Pirazinamida	2	0,04
Primidona	2	0,04
Procaína	2	0,04
Propóleos	2	0,04
Salazosulfapiridina	2	0,04
Sales biliares	2	0,04
Sertralina	2	0,04
Solución Ringer-lactato	2	0,04
Té de riñón	2	0,04

Tiamina (vitamina B-1)	2	0,04
Trienor (levonogestrel+etinilestradiol)	2	0,04
Trihexifenidilo	2	0,04
Vacuna sintética contra hemophylus influenzae (quimi-hib)	2	0,04
Vacuna tetravalente DPT HB (trivac hb)	2	0,04
Vitamina E	2	0,04
Abexol	2	0,04
Acetato de leuprolerin	1	0,02
Acetilcolina	1	0,02
Ácido tranexámico	1	0,02
Actinomicina-D	1	0,02
Albendazol	1	0,02
Alkaseltzer®	1	0,02
Amantadina	1	0,02
Amfotericina B	1	0,02
Amicodex® (dipirona +dextropropoxifeno + codeína + amitriptilina	1	0,02
Aminoplasmal	1	0,02
Aminor	1	0,02
Anamú	1	0,02
Anticuerpo monoclonal recombinante para receptor EGF (Nimotuzumab®)	1	0,02
Azulfidina	1	0,02
Bariopac	1	0,02
Biopolímero	1	0,02
Biorrat	1	0,02
Brea champú	1	0,02
Bupivacaína	1	0,02

Calamina	1	0,02
Caléndula	1	0,02
Caña santa	1	0,02
Carbonato litio	1	0,02
Cebolla	1	0,02
Chloraseptic®	1	0,02
Ciclofosfamida	1	0,02
Clopidogrel	1	0,02
Cloroquina	1	0,02
Cloruro de potasio	1	0,02
Colchicina	1	0,02
Cromoglicato disódico	1	0,02
Dextran-40	1	0,02
Dextro ringer	1	0,02
Dietilestilbestrol	1	0,02
Difenoxilato	1	0,02
Dihidralazina	1	0,02
Diosmina	1	0,02
Disulfiram	1	0,02
Dorzolamida	1	0,02
Durapah®	1	0,02
Etopósido	1	0,02
Fango medicinal	1	0,02
Ferrical®	1	0,02
Filgastrin®	1	0,02
Formocresol	1	0,02
Gabapentina	1	0,02
Gelatina	1	0,02
Glicerina	1	0,02
Glimepirida	1	0,02
Guayaba	1	0,02

Hepalce	1	0,02
Hibitane acuoso	1	0,02
Hidralazina	1	0,02
Hierro dextran	1	0,02
Hipoclorito	1	0,02
Hipolip	1	0,02
Idarrubicina	1	0,02
Imuran®	1	0,02
Inmunoglobulina humana normal	1	0,02
Itamorreal	1	0,02
Caña santa	1	0,02
L-asparaginasa	1	0,02
Lidocaína hiperbárica	1	0,02
Liolveo B	1	0,02
Loción de borato de zinc	1	0,02
Loción de zinc y calamina	1	0,02
Loción pediculicida de añil	1	0,02
Manzanilla	1	0,02
Medroxiprogesterona	1	0,02
Melagenina plus®	1	0,02
Meropenem	1	0,02
Mesalazina	1	0,02
Metandienona	1	0,02
Metimazol	1	0,02
Metoprolol	1	0,02
Mometasona	1	0,02
Mufer	1	0,02
Nasolan	1	0,02
Neotrofin C	1	0,02
Niaspan	1	0,02
Nicetamida	1	0,02

Nitroprusiato sódico	1	0,02
Norepinefrina	1	0,02
Nutrial #2	1	0,02
Nutriforte	1	0,02
Ondansetron	1	0,02
Orégano	1	0,02
Pepsiclor® (pepsina+acido clorhidrico)	1	0,02
Pino macho	1	0,02
Piracetam	1	0,02
Piridilcarbinol	1	0,02
Profilac®	1	0,02
Pronoden®	1	0,02
Quetiapina	1	0,02
Quinacrina	1	0,02
Quirurgin	1	0,02
Reserpina	1	0,02
Rifampicina	1	0,02
Risperidona	1	0,02
Ritonavir	1	0,02
Succinilcolina	1	0,02
Sulfatiazol	1	0,02
Sulfato de protamina	1	0,02
Surfacen	1	0,02
Tamoxifeno	1	0,02
Tiabendazol	1	0,02
Tilo	1	0,02
Caléndula	1	0,02
Tiomersal	1	0,02
Toxina de alacrán	1	0,02
Triquilar®	1	0,02

Heberbiovac® (vacuna antihepatitis b recombinante)	1	0,02
Vacuna antitetánica (vax tet)	1	0,02
Vaposan	1	0,02
Vitamina B-1	1	0,02
Vitamina B1, B6 y B12 (compvit-b)	1	0,02
Vitamina B-12	1	0,02
Vitamina D2 forte	1	0,02
Whitfield con azufre	1	0,02
Zidovudina	1	0,02
Total	5374	100

ANEXO 17

Tabla RAM evitables por año de reporte. Cuba 2003 -2013

Año	No de RAM graves evitables	%
2003	161	4,2
2004	135	3,5
2005	93	2,4
2006	82	2,1
2007	65	1,7
2008	169	4,3
2009	137	3,6
2010	182	4,7
2011	85	2,2
2012	500	13,0
2013	2 250	58,3
Total	3 859	100

Fuente: notificaciones de RAM graves de FarmaVigiC

ANEXO 18

Tabla Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave por provincias.

Provincias	Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la RAM grave* en pesos cubanos (CUP)
Pinar del Río	\$ 2 703,18
La Habana (2003 - 2010)	\$ 978,45
Artemisa (2011-2013)	\$ 567,70
Ciudad de La Habana (2003-2010) La Habana (2011-2013)	\$ 13 916,33
Mayabeque (2011-2013)	\$ 180,48
Matanzas	\$ 3 206,32
Cienfuegos	\$ 5 629,33
Villa Clara	\$ 2 846,57
Sancti Spiritus	\$ 1 620,78
Ciego de Ávila	\$ 1 568,95
Camagüey	\$ 3 692,92
Las Tunas	\$ 1 940,18
Holguín	\$ 2064,57
Granma	\$ 11 854,74
Santiago de Cuba	\$ 8 708,62
Guantánamo	\$ 732,87
Isla de la Juventud	\$ 76,05
Total	\$ 62 288,05

*Costo para las primeras 24 horas de tratamiento farmacológico de la RAM grave