Facultad de Ciencias Naturales y Exactas

Departamento de Farmacia

Trabajo de Diploma en opción al título de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas

Título: *Calidad de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas medicamentosas en el municipio Urbano Noris*

Autor: Otniel Aguilar Ibáñez

Tutora: Dra.C. Maraelys Morales González

Asesora: Lic. Mailín Leandro Martínez

Curso: 2018-2019

PENSAMIENTO

Un poco más de persistencia un

Poco más de esfuerzo, y lo qué

Parecía irremediablemente un fracaso

Puede convertirse en un

Éxito glorioso

Elbert Hubbard

DEDICATORIA

Cuando mi madre no se hacía presente, tú eras quien llevaba a cabo las labores que a ella le correspondían. Puedo decir plenamente que eres además de mi abuela, mi segunda madre, y los valores y los aportes que has realizado para mi vida son simplemente invaluables.

Para el desarrollo de mi tesis tuve que lidiar con toda clase de obstáculos, y muchos de ellos los superé gracias a tus enseñanzas.

Muchas gracias abue, te quiero muchísimo.

AGRADECIMIENTOS

Maestro su labor muchas veces subestimada, se enfoca en cuidar los saberes del mundo, y permitirle a otros, expandir sus conocimientos. Nos ayudas a vivir del sueño de superarnos y cumplir nuestras expectativas, y de siempre ir por la constante mejor, para ser mejores seres humanos.

En esta ocasión no ha sido la acepción, y exalto su trabajo, por ayudarme a lograr esta nueva meta, mi título de licenciado, este trabajo debe ser reconocido como una labor conjunta realizada con mi tutora Maraelys Morales González mi asesora Mailín Leandro Martínez a quien les debo un profundo agradecimiento

Agradezco además a mi familia.

A mi familia por mostrarme el camino hacia la superación

A mi mamá Dalia, a mis abuelos Mima y Domingo, a mi papá Oslay, mi madrasta Aracelis mis tíos Juan Alberto y Octavio, a mis tías Delia, Doris, Marta y Matilde a mi vecina Gladis, a quienes han estado todo este tiempo en que he trabajado en esta obra.

A mis hermanos y hermanas Juancito, Josué, Oslay, Onel, Antony, Noemí, Noraisis, Natalí por brindarme su tiempo y un hombro para descansar.

A mis amigos, José Luis ,Yani, Yunier, Adrian ,Anay, Rainer , Rafael, Yanier, Yoandris, Victor, Leonardo, Leonel, Miguel, Mariela, Tamayo, Ibán, Moré, Luis Muigel ,TRipi, Yilenia, Leandro, Elinay, Elizbet, Legna, Diana, Alejandro, Yanisleidis, Edy, Humberto, Willy, Alexey, Rosario, Reymundo, Alieski, Yoel, Marilín, Rafelito, Chiqui, Geisis, Karel, Asiel, Josué, Dunilka, Yasmina, Lilian, Martín, Yiliennis, Claudia, Gilberto, Lisandra, Andrés, Carlos, Liliana, Andris, Angelito, Yonal.

En fin a todos los que me han apoyado, prestado su ayuda, a todos ellos dedico esta tesis con cariño y muy grande agradecimiento.

RESUMEN

La calidad de la información y de la evaluación de los reportes son factores decisivos para la efectividad de cualquier sistema de farmacovigilancia. Se desarrolló un estudio, observacional, descriptivo y transversal con el objetivo de evaluar la calidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que llegaron a la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia del municipio Urbano Noris. Las notificaciones se caracterizaron según variables socio-demográficas y clínicas. Para determinar la calidad de los notificaciones se tuvo en cuenta la calidad del dato y de la evaluación, estableciedo tres categorias: calidad alta, media y baja, según criterios de los investigadores. Para proponer acciones que contribuyan al perfeccionamiento de las notificaciones se tuvieron en cuenta los problemas detectados. Los resultados evidencian que las reacciones adversas fueron más frecuentes en las féminas (52,65%), predominaron los pacientes con edades comprendidas entre 19 y 59 años. El 92 % de las notificaciones se manifestaron en atención primaria de salud, el 60% fueron notificadas por los Licenciados en Farmacia, siendo los antimicrobianos el grupo farmacológico más notificado (33,27%). El 27,35% de las reacciones adversas afectaron el sistema digestivo siendo la diarrea y las náuseas los efectos más reportados. Según la calidad del dato el 79,61% de los reportes fueron grado 2 y según la evaluación el 71,63% fue grado 3, por lo que el 72 % de las notificaciones resultó ser calidad alta. Se propusieron acciones para incrementar la calidad de los reportes y de la evaluación de las notificaciones en el municipio Urbano Noris.

ABSTRACT

The quality of the information and the evaluation of the reports are decisive factors for the effectiveness of any pharmacovigilance system. An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out with the objective of evaluating the quality of the reports of adverse drugs reactions that arrived at the Municipal Coordinating Unit of Pharmacovigilance of the Urbano Noris municipality. The notifications received were characterized according to socio-demographic and clinical variables. To determine the quality of the notifications, the quality of the data and the evaluation were taken into account, establishing three categories: high, medium and low quality, according to the researchers' criteria. To propose actions that contribute to the improvement of the notifications, the problems detected were taken into account. The results show that adverse reactions were more frequent in females (52.65%), predominantly patients aged between 19 and 59 years. The 92% of the reports were manifested in primary health care, 60% were notified by the Pharmacy Graduates, being the antimicrobial group the most notified pharmacological group (33.27%). The 27.35% of the adverse drugs reactions affected the digestive system, with diarrhea and nausea being the most reported effects. According to the quality of the data, 79.61% of the reports were grade 2 and according to the evaluation 71.63% was grade 3, so 72% of the notifications turned out to be high quality. Actions were proposed to increase the quality of the reports and the evaluation of notifications in the Urbano Noris municipality.

ÍNDICE **Pág.**

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 4

I.1 Farmacovigilancia. Generalidades 4

I.1.1 Objetivos de la Farmacovigilancia 4

I.1.2 Métodos de farmacovigilancia 5

I.1.3 Sistema de farmacovigilancia en Cuba 7

I.2 Reacción Adversa Medicamentosa. Definición 7

I.2.1 Clasificación de las reacciones adversas 8

I.2.2 Factores asociados con la aparición de reacciones adversas 10

I.2.3 Medicamentos relacionados con mayor número de reacciones adversas 11

I.3 Calidad de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas 12

I.3.1 Calidad de los datos de las notificaciones 13

I.3.2 Calidad de la evaluación de las notificaciones 13

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS 15

II.1 Características generales de la investigación 15

II.1.1 Universo y muestra 15

II.2 Metódica 15

II.2.1 Caracterización de las notificaciones de sospechas de RAM 15

II.2.2 Determinación de la calidad de las notificaciones 18

II.2.3 Proposición de acciones medidas para el perfeccionamiento de las notificaciones 20

II.3 Técnicas y Procedimientos 20

II.3.1 Obtención de la información 20

II.3.2 Procesamiento de la información 21

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 22

III.1 Caracterización de las notificaciones de sospechas de RAM 22

III.2 Determinación de la calidad de las notificaciones 30

III.3 Proposición de acciones para el perfeccionamiento de las notificaciones 37

CONCLUSIONES 39

RECOMENDACIONES 40

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 41

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son claves para el diagnóstico, la prevención, el control y la curación de numerosas enfermedades, así como, en el incremento de la esperanza de vida a nivel mundial. Sin embargo, existen evidencias de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente de enfermedades, discapacidad o incluso de muerte. [(1)]

El crecimiento acelerado en la oferta y en el consumo de medicamentos provoca no solo gastos innecesarios en los sistemas de salud, sino también incrementan los riesgos de padecer reacciones adversas medicamentosas (RAM). [(2)] Los hallazgos de diferentes investigaciones confirman que los efectos adversos a medicamentos constituyen un problema de salud a nivel mundial, provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes, son unas de las principales causas de morbi-mortalidad e incrementan de manera considerable los costos de los servicios sanitarios. [(3-8)]

A nivel mundial cada 2,2 millones de pacientes hospitalizados sufre una reacción adversa a medicamentos grave, las admisiones hospitalarias por esta causa ocupan más del 10% del total de algunos países y más del 20% del presupuesto de salud es empleado en complicaciones producidas por fármacos. [(9)] Sin embargo, un alto porcentaje de RAM son causadas por el uso irracional o por errores humanos por lo que pueden ser evitables. El diagnóstico erróneo, la selección incorrecta del medicamento o una pauta inapropiada, así como el incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, la automedicación y los errores de dispensación se citan entre las más frecuentes. [(10-12)]

Para prevenir o reducir las reacciones adversas a medicamentos y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener un sistema bien organizado de Farmacovigilancia (FV). En este sentido, desde el siglo pasado en la década del 60 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a todos los gobiernos luego de la tragedia de la talidomida establecer sistemas de vigilancia para valorar el riesgo real del uso de los medicamentos una vez que son comercializados. [(13)]

La OMS cuenta con un programa internacional de FV, al cual se vinculan diversas naciones, su centro colaborador está en Uppsala, Suecia. [14]

En el año 1999 fue creada la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia cubana, la cual integra las actividades de FV en un sistema único a nivel nacional. Este sistema de vigilancia precisó de utilizar herramientas de análisis, por lo que se diseñó la base de datos nacional, con los registros de los reportes espontáneos de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de todo el país. La información es evaluada periódicamente por los especialistas en cada una de las instancias. [15] Este es un proceso que permite gestionar la seguridad de los medicamentos, así como desarrollar acciones para la visualización de las señales de reacciones adversas. Todo esto ha contribuido al incremento de las tasas anuales de notificación de RAM. [16]

La calidad de la información y de la evaluación de los reportes son factores decisivos para la efectividad de cualquier sistema de FV. Para que las notificaciones puedan influir en la seguridad, se requiere del análisis de expertos y de la difusión de la información derivada de las notificaciones. Una notificación con insuficiente información, resulta de poca utilidad para registrar un precedente de esta o para dar seguimiento adecuado a una reacción adversa a un medicamento. Además, las notificaciones de grado cero no son enviadas al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. [15]

La calificación obtenida según la calidad de la información y de la evaluación fundamentan la utilidad de los reportes: a mayor calidad y probabilidad de asociación, se incrementa la posibilidad de hacer estimaciones de seguridad a nivel poblacional.

En México predominan las notificaciones, según la calidad de los datos, grado 2 y existe un alto porcentaje de notificaciones grado cero por lo que se deberá seguir fomentando la capacitación sobre el correcto llenado del modelo, con la finalidad de contar con toda la información que permitan establecer una posible relación causal entre el medicamento sospechoso y la manifestación clínica ocurrida. [17, 18]

En el municipio Urbano Noris de la provincia Holguín se utiliza la base de datos establecida por el sistema cubano de FV, desde el año 2013 hasta la fecha, pero la información ha sido muy inestable. Es a partir del 2016 en que el registro de las

notificaciones de sospechas de RAM ha sido el más completo, a pesar de esto, la información necesaria para la inserción en la base de datos no siempre es la mejor, lo cual dificulta el análisis y la evaluación de las mismas, teniéndose que anular en ocasiones la notificación. En un estudio anterior, en esta área de salud, se determinó que el bajo conocimiento de los profesionales sobre farmacovigilancia (70%), es el factor que más influye en la infranotificación de RAM. [19]

Por constituir las reacciones adversas a medicamentos un problema de salud y porque hasta la fecha no existe ninguna investigación que ponga de relieve resultados acerca de la calidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, se hace necesaria la presente investigación.

Por lo que el **problema científico** de este trabajo radica en las insuficientes evidencias relativas a la calidad de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en el municipio Urbano Noris, Holguín.

Para dar solución a este problema se plantea la siguiente **hipótesis**: la evaluación de la calidad de las notificaciones de reacciones adversas asociadas a los medicamentos en el municipio Urbano Noris permitirá proponer acciones encaminadas a perfeccionar el proceso de notificación de sospechas de reacciones adversas.

A partir de esta hipótesis el trabajo tuvo como **Objetivo general:**

Evaluar la calidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el municipio Urbano Noris.

Para dar cumplimiento a este objetivo general**,** se plantearon los **Objetivos específicos:**

1. Caracterizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el municipio Urbano Noris.
2. Determinar la calidad de las notificaciones recibidas en la Unidad Municiapal de Farmacovigilancia.
3. Proponer acciones encaminadas al perfeccionamiento de las notificaciones.

CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

I.1 Farmacovigilancia. Generalidades

La FV es la actividad de las ciencias de la salud que permite recolectar información, analizar, tomar decisiones y difundir información sobre reacciones adversas a medicamentos. Es el conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en poblaciones o en subgrupos de éstas. [20] Agrupa las actividades relacionadas con la detección, evaluación, compresión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos. [21]

La FV constituye una herramienta de la farmacoepidemiología, se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos. [22] Surge en la década del 60 del siglo XX, en respuesta a los relevantes fracasos terapéuticos ocurridos con la introducción de nuevos fármacos. [23]

I.1.1 Objetivos de la Farmacovigilancia

La FV tiene como principales objetivos: [24]

1. Detección temprana de las reacciones adversas desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos de las RAM.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.

La finalidad de la FV es lograr el uso racional y seguro de los medicamentos; la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados; la educación a los profesionales de la salud y a los pacientes y brindar información confiable y válida para los pacientes. [23]

I.1.2 Métodos de farmacovigilancia

Son varios los métodos utilizados, todos presentan ventajas y desventajas. El método ideal no existe, ya que es imposible monitorizar toda la población y valorar en cada individuo los distintos fármacos que toma habitualmente o esporádicamente, así como las diferentes enfermedades que sufre a lo largo de su existencia.

Entre los procedimientos empleados en farmacovigilancia se encuentran: [23]

I. Métodos pasivos:

a.- Reportes de casos en revistas médicas.

b.- Notificación voluntaria o tarjeta amarilla.

II. Métodos Epidemiológicos: [24]

a.- Estudios "casos- control"

b.- Estudios de "cohortes"

c.- Estadísticas vitales o de morbilidad, mortalidad y natalidad.

d.- Estudios transversales o control del hecho de la prescripción.

III. Métodos Intensivos: [24]

a.- Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.

b.- Diagnóstico de RAM a partir del diagnóstico hospitalario.

Los **reportes de casos en revistas médicas** son los antecedentes de la notificación voluntaria y fueron el primer método empleado en farmacovigilancia. En ambos, la sospecha de que existe una relación, entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, va a depender fundamentalmente del médico. [24]

La **notificación espontánea** es la técnica en la que el investigador no interviene, no controla las variables. A través de este método, la reacción adversa se refleja en un modelo o documento impreso que recoge los datos básicos referidos al paciente, al fármaco y a la posible reacción adversa. Es el método más empleado en el mundo. [24-26] Dentro de sus ventajas están que es barato, sencillo, alerta rápidamente sobre una RAM, monitoriza gran cantidad de fármacos, detecta efectos a largo plazo; permite detectar RAM raras, de baja frecuencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente. Las principales limitaciones son: depende de la persona, de su atención y voluntad de informar. [27] Por otro lado, se

reportan menos las RAM que ocurren después de estar administrando por mucho tiempo el medicamento, o las que aparecen tiempo después de haberse retirado éste. También es un método selectivo y restringido pues se reportan con mayor frecuencia las RAM conocidas.

Los **estudios de caso-control** estudian las enfermedades raras o condiciones raras o largos periodos de latencia (un caso/dos o tres controles). Permiten la evaluación del efecto de múltiples exposiciones sobre una enfermedad, son relativamente rápidos y baratos. Pero tienen inconvenientes: pueden ocurrir sesgos porque la información depende de la memoria, no estiman incidencias, solo permiten el estudio de una enfermedad. Los casos (pacientes diagnosticados) no son una muestra representativa.[24-26]

Los **estudios de cohorte** son útiles al permitir el cálculo de la incidencia, riesgo relativo y el riesgo atribuible, permiten, además, medir las variables de exposición de forma exacta y conocer sus variaciones en el tiempo, estudiar varios efectos de una misma exposición. Pero sus inconvenientes limitan la eficiencia en enfermedades con poca incidencia, se necesitarían grandes cohortes y seguimiento muy prolongado. Son muy costosos. [24, 25]

El **registro de morbilidad y mortalidad** es un método complementario que a partir de modelos estadísticos (estadísticas vitales) y matemáticos permite el seguimiento de la morbilidad y mortalidad asociada a un determinado fármaco o grupos de fármacos, teniendo como inconveniente la ausencia del contacto directo con el paciente y que por sí solos no son generadores ni probadores de hipótesis. [24, 25]

La **supervisión intensiva de pacientes hospitalizados** permite la recogida de datos de pacientes hospitalizados mediante entrevistas y protocolos estructurados. Sólo generan señales de alerta inmediata a fármacos de uso hospitalario, no sirven para la detección de efectos adversos producidos por exposición prolongada. [24, 25]

Los **ensayos clínicos** (EC), se realizan previos al registro, tienen corta duración si se compara con el tiempo que los pacientes recibirán dichos fármacos durante los tratamientos, por la cual los efectos adversos relacionados con exposiciones

prolongadas, pueden no conocerse hasta haber transcurrido años de iniciada la comercialización. [24, 25]

Durante la realización de los EC, hay grupos poblacionales (gestantes, niños y ancianos) que deben ser excluidos por problemas éticos; estos individuos posteriormente pueden recibir dicho fármaco. Tienen insuficiente poder estadístico para detectar RAM raras o muy raras. [24]

I.I.3 Sistema de farmacovigilancia en Cuba

La estructura del sistema de vigilancia de medicamentos, está compuesta por varios efectores y tiene al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como efector principal. [28] En 1999 se crea la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) y pertenece al Departamento de Farmacoepidemiología de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Está formada por diferentes especialistas, de dicho departamento y por 16 responsables provinciales. [29]

El sistema cubano de FV está ordenado 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 la toma de medidas. La notificación de reacciones adversas es espontánea a través del modelo oficial 33-36-02, del MINSAP, ¨notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos por el profesional sanitario¨.[15]

I.2 Reacción Adversa Medicamentosa. Definición

La OMS define una RAM como: “cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”.[30] Existe una asociación causal entre la administración del fármaco y la ocurrencia del efecto indeseado.

I.2.1 Clasificación de las reacciones adversas

En la actualidad, se emplean diversos criterios para clasificar las RAM. Esto contribuye a que un mismo efecto adverso pueda ser clasificado de diferentes formas: según mecanismo de producción, causalidad, severidad, frecuencia de aparición y de acuerdo a la aplicación clínica epidemiológica.

Según el **mecanismo de producción** las RAM se clasifican en: [20, 31-33]

- ✓ **Efecto colateral**: depende del mecanismo de acción del fármaco.
- ✓ **Efecto secundario**: es consecuencia de la acción farmacológica principal del fármaco.
- ✓ **Efecto tóxico**: se produce por efecto tóxico del medicamento o sus metabolitos.
- ✓ **Efecto rebote**: ocurre por la supresión brusca del medicamento
- ✓ **Efecto paradójico**: se produce un efecto opuesto o habitual del medicamento.
- ✓ **Efecto teratogénico**: se producen malformaciones o anomalías en el feto por la administración de medicamentos a la madre.
- ✓ **Hipersensibilidad**: se produce una respuesta atípica de naturaleza inmunológica en la cual el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico.
- ✓ **Tolerancia**: disminución gradual de la respuesta a un medicamento cuando se administra por tiempo prolongado.
- ✓ **Idiosincrasia**: respuesta atípica cuando el medicamento se administra por primera vez, tiene una base genética.
- ✓ **Taquifilaxia**: disminución rápida de la respuesta a un medicamento cuando se administra repetidamente.
- ✓ **Dependencia**: trastorno conductual, en la cual la persona tiene disminuido el control sobre el consumo de un medicamento psicoactivo.
- ✓ **Intolerancia**: respuesta exacerbada al medicamento que no tiene naturaleza alérgica.

Para determinar la fuerza de la relación causal se emplean diferentes algoritmos. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia emplea el de Karch y Lasagna sus criterios son: [15]

- ✓ **Reacción adversa 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, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otro medicamento o sustancia. Ocurre mejoría con la retirada del medicamento y aparece con la re-exposición al mismo. **Reacción adversa probable**: acontecimiento clínico, incluyendo 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 otro medicamento o sustancia, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- ✓ **Reacción adversa posible**: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta 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.
- ✓ **Reacción adversa condicional**: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- ✓ **Reacción adversa improbable o no relacionada**: se manifiesta con una secuencia temporal que no guarda relación con la administración del medicamento y puede ser explicada por la enfermedad o por otros fármacos.

Las RAM según la **severidad**, se clasifican en: [15, 32, 33]

- ✓ **Leves:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

- ✓ **Moderadas:** manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
- ✓ **Graves:** las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Según la **frecuencia de aparición** [15, 32, 33] se agrupan en:

- ✓ **Frecuente**: la sospecha de RAM incide en una proporción mayor o igual al 1% e inferior al 10%.
- ✓ **Ocasional o infrecuente**: cuando la incidencia de la RAM está entre el 0,1-1% de la población.
- ✓ **Rara**: cuando la sospecha de RAM incide en una proporción mayor o igual al 0,01% e inferior al 0,1%.
- ✓ **Muy rara:** cuando la sospecha de reacción adversa tiene una incidencia inferior al 0,01%.

I.2.2 Factores asociados con la aparición de reacciones adversas [32, 33]

Existen varios factores que pueden influir en la aparición de RAM. Estos pueden ser dependientes del medicamento o del paciente.

- ✓ **Factores dependientes del fármaco**: dosis, forma farmacéutica, vía de administración e interacciones medicamentosas.
- ✓ **Factores dependientes del paciente**: edad, sexo, embarazo, factores genéticos, factores nutricionales. También influyen las enfermedades asociadas, la automedicación y la polifarmacia.

Algunas enfermedades alteran la absorción, el metabolismo y la eliminación de un fármaco, así como la respuesta del organismo al fármaco, aumentando el riesgo de reacciones adversas. [32] El hecho de tomar diversos fármacos a la vez, con o sin prescripción médica, contribuye al riesgo de una reacción adversa. El número y la

gravedad de estas reacciones aumentan de forma desproporcionada a medida que aumenta el número de fármacos utilizados. [32]

Los niños y los ancianos tienen un mayor riesgo de presentar una RAM. Los niños, debido a que no se ha desarrollado su capacidad para metabolizar los medicamentos. Los ancianos son más sensibles a los efectos de muchos fármacos, pues padecen muchos problemas de salud y, por esta razón, pueden estar tomando diversos fármacos con y sin prescripción médica. Además, a medida que se envejece, el hígado y los riñones tienen menor capacidad para metabolizar y eliminar muchos fármacos, respectivamente. [33]

Las mujeres embarazadas no deben tomar ningún fármaco, en especial durante el primer trimestre. Sin embargo, para algunos fármacos en concreto, el riesgo es mayor durante el último trimestre del embarazo. Durante la lactancia también los fármacos constituyen un riesgo ya que pueden pasar al lactante a través de la leche materna. [34, 35]

I.2.3 Medicamentos relacionados con mayor número de reacciones adversas

Los antimicrobianos constituyen el primer grupo farmacológico relacionado con un mayor número de reacciones adversas. Se plantea que el 41,0 % de los pacientes tratados con estos medicamentos presentan alguna RAM. [21, 36-38]

Las penicilinas constituyen los fármacos antimicrobiano más utilizados, en Cuba, por lo que son las que mayor número de reacciones adversas ocasionan; según la gravedad de las mismas la mayoría son reacciones de moderadas a graves. [21] En las investigaciones se reporta que la anafilaxia tiene una incidencia de 0,004 a 0,04% y el 0,001% de pacientes tratados con penicilinas fallecen, [6, 15, 39, 40]

Los anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) son responsables de 12 000 ingresos hospitalarios/año debido a hemorragia gastrointestinal, causan aproximadamente 2 000 muertes al año. Este efecto adverso mortal se describe sobre todo asociado a consumo prolongado de los mismos. [26] En Inglaterra un estudio para evaluar la carga hospitalaria que representan las RAM, se obtuvo que la reacción adversa más

frecuente fue la hemorragia gastrointestinal por bajas dosis de aspirina y otros AINEs. [26]

Las manifestaciones digestivas de los antinflamatorios no esteroideos son esperadas, por responder en gran medida a su mecanismo de acción mediado las síntesis de prostaglandinas y su principal enzima la ciclooxigenasa relacionada con efectos adversos gastrointestinales. Además, poseen acción irritante local ocasionada porque permiten la difusión retrograda de ácido al interior de la mucosa gástrica. [26]

En Cuba las reacciones adversas a los antimicrobianos ocupan el primer lugar desde el año 2003 hasta el 2012, seguido de las reacciones a los AINEs, y los antihipertensivos. En 10 años de estudio de reacciones mortales, el 44,5% fueron causadas por los antimicrobianos. [38]

Entre las reacciones adversas severas clasificadas de baja frecuencia y graves, reportadas en Cuba, se pueden mencionar edema de la glotis por verapamilo, shock anafiláctico por vancomicina, coma por tioridazina, convulsiones y abombamiento de fontanela por ácido nalidíxico, trombocitopenia por amoxicilina. En esta misma categoría, ejemplos de reacciones adversas con desenlace fatal fueron paro cardíaco por vincristina, necrolisis tóxica epidérmica por actinomicina, shock anafiláctico por hidrocortisona e hipertensión intracraneal por paclitaxel. [41] Por otra parte, en los diez años de estudio de la base de datos nacional, entre las reacciones adversas clasificadas como no descritas se pueden mencionar, mialgias por cimetidina, insuficiencia hepática por carbamazepina, necrolisis tóxica epidérmica y hemorragia digestiva por ciprofloxacina, pérdida de conciencia por factor de crecimiento epidérmico (Heberprot-P) y alucinaciones por dipirona. [41]

I.3 Calidad de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas

Un reporte de sospecha de RAM de calidad es aquel que describe todos los signos y síntomas, las fechas de inicio/fin de ellos, los nombres genéricos de los medicamentos, así como las dosis, frecuencia de administración, fechas de comienzo/suspensión del tratamiento, antecedentes patológicos personales, pruebas de laboratorio, desenlace

de la sospecha de RAM, presencia de errores durante el tratamiento y, de tenerse, los resultados del retiro y re-exposición al tratamiento.

I.3.1 Calidad de los datos de las notificaciones

En México, para determinar la calidad de información del reporte se emplea la norma NOM-220-SSA1-2016 que establece los criterios de calidad de las notificaciones, las cuales van del grado 0 al 3 dependiendo de la cantidad de información disponible en cada reporte. La mayor calidad está representada por el grado 3. [42]

El sistema de FV, en Cuba también tiene implementada la evaluación de las notificaciones según la calidad del dato y establece cuatro categorías: [15]

Grado 0: notificación anulada por falta de datos o datos incompletos.

Grado 1: notificación con los datos mínimos para considerar una notificación válida:

-Un notificador identificable

-Un paciente identificable.

-Uno o varios fármacos identificados con su lote y fabricante.

-Una o varias sospechas de reacciones adversas.

-Fecha de inicio y final del tratamiento.

-Fecha de inicio y final de la reacción.

Grado 2: todos los datos aparecen completos en la notificación.

Grado 3: datos completos más observaciones que amplían la información.

En dicho acápite se plantea que la calidad del dato se corresponde con la calidad con que los notificadores llenan el reporte (por lo que se añaden 5 puntos a la provincia que tiene más del 80% de sus reportes con calidad 2 y 3). [15]

I.3.2 Calidad de la evaluación de las notificaciones

Las notificaciones deben ser analizadas y evaluadas por expertos para que puedan influir en la seguridad y se puedan difundir los resultados derivados de las notificaciones. Para ello es necesario evaluar la imputabilidad de la RAM con la finalidad de determinar la relación causal entre la exposición al medicamento y la sospecha de reacción adversa. [15]

En el “Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia” se hace referencia a la calidad de la evaluación de las notificaciones y se plantea que en la **calidad de la evaluación** se deben cumplir 4 criterios:

1. Clasificación correcta de severidad
2. Clasificación correcta de causalidad
3. Identificación de reacciones “importantes”
4. Identificación de reacciones de baja frecuencia de aparición

La evaluación tendrá igualmente 4 grados:

Grado 0: Cumple uno o ninguno de los criterios

Grado 1: cumple solo dos criterios

Grado 2: cumple tres criterios

Grado 3: cumple los cuatro criterios.

La calidad de la evaluación se refiere a si los reportes están bien clasificados según gravedad, causalidad y frecuencia (en este aspecto igualmente se añaden 5 puntos a la provincia que tiene más del 90% de sus reportes con calidad 2 y 3). [15]

Sin embargo, a pesar de que la evaluación de la calidad está recogida en el “Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia” hasta donde se ha revisado, no se encontró ninguna investigación que hiciera referencia a la calidad de las notificaciones en Cuba y sólo se encontraron dos estudios en México que reflejan la calidad de la información de sus notificaciones. [18, 43]

CAPITULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

II. 1. Características generales de la investigación

Se realizó un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, en el cual se utilizaron las notificaciones espontáneas de sospechas de las reacciones adversas causadas por medicamentos recibidas, entre 2016 y 2018, en la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia radicada en el policlínico docente Manuel Fajardo Rivero en el municipio Urbano Noris, Holguín. La investigación se llevó a cabo en el período de febrero-junio del 2019.

II.1.1 Universo y muestra

El universo lo conformaron todas las notificaciones que llegaron a la la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia, del policlínico docente Manuel Fajardo Rivero, del municipio Urbano Noris en el modelo oficial del MINSAP, modelo 33-36-02 (**Anexo I**). La muestra la constituyeron todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas en los años comprendidos entre el 2016 y el 2018.

II.2 Metódica

II.2.1 Caracterización de las notificaciones de sospechas de RAM

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, registradas en la base de datos municipal (FarmaVigiC), se caracterizaron según las siguientes variables:

1. **Grupo etario de los pacientes con RAM**:
   - ✓ Niños (0-19 años)
   - ✓ Adultos (19-59 años)
   - ✓ Geriátricos (≥ 60 años)
2. **Sexo de los pacientes con RAM**:
   - ✓ Femenino
   - ✓ Masculino
3. **Nivel de Atención**:
   - ✓ Atención primaria de Salud: APS

- ✓ Atención secundaria de salud: AS

4. Especialidad del profesional que notificó

- ✓ Médico
- ✓ Licenciado en Farmacia
- ✓ Licenciado en Enfermería
- ✓ Industria Farmacéutica
- ✓ Estomatólogo
- ✓ Técnico en Farmacia
- ✓ Técnico en enfermería
- ✓ Otros

5. **Fabricantes de los medicamentos causantes de RAM** (laboratorio productor)

- AICA
- 8 de marzo
- Laboratorio Farmacéutico Oriente
- Julio Trigo
- Medilip
- MedSol
- Instituto Finlay
- Novatec
- Quimefa
- Laboratorio Reinaldo Gutiérrez
- Llorad
- Heber Biotec
- EPB Carlos J Finlay
- Importado

6. Fármacos involucrados

7. **Grupos farmacológicos involucrados**, según el formulario nacional [30]

- Antihipertensivos
- Antimicrobianos
- Analgésicos no opioides

- Antiparasitarios
- Antiácidos y antihulcerosos
- Antialérgicos
- Antianémicos
- Anticoagulantes
- Anticonvulsivos
- Antieméticos
- Antiespasmódicos
- Atiinfeccioso y antinflamatorio
- Antiinflamatorios y antipruriginoso
- Antimigrañosos
- Antipsicóticos
- Catárticos y laxantes
- Desinfectantes y antisépticos
- Hipolipemiantes
- Midriáticos y cicloplégicos
- Relajantes musculares
- Sedantes y ansiolíticos
- Vasculares periféricos
- Antiasmáticos
- Antimicóticos
- Hormonas
- Vitaminas y Minerales
- Vacunas

8. **Sistema de órganos afectados**:
   - ✓ Cardiovascular.
   - ✓ Digestivo
   - ✓ Otros sentidos especiales
   - ✓ Piel
   - ✓ Genitourinario

- ✓ Soma
- ✓ Sistema Nervioso Central
- ✓ Visión
- ✓ General
- ✓ Zona de aplicación

9. **Reacciones adversas más reportados**
10. **Vía de administración**:
    - ✓ Oral
    - ✓ Parenteral
    - ✓ Tópica
11. **Forma farmacéutica** de cada medicamento sospechoso de RAM

II.2.2 Determinación de la calidad de las notificaciones

Para determinar la calidad de las notificaciones, primeramente, se clasificaron de acuerdo con la calidad del dato y de la calidad de la evaluación realizada. La clasificación de acuerdo con la **calidad del dato** se realizó a todas las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia, teniendo en cuenta lo reportado en el "Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia" [(15)], que establece las siguientes categorías:

- o Grado 0: notificación anulada.
- o Grado 1: notificación con los datos mínimos aceptados.
- o Grado 2: notificación donde todos los datos aparecen completos.
- o Grado 3: notificación con datos completos más observaciones.

Para clasificar las notificaciones según la **calidad de la evaluación** se analizó si las notificaciones válidas (a partir de grado 1) estaban bien clasificadas según la causalidad, la severidad y la frecuencia de aparición.

Para determinar si se clasificó de forma correcta cada sospecha de reacción adversa según la causalidad se empleó el Algoritmo de Karch y Lasagna (**Anexo II**) y la descripción de cada categoría de causalidad que aparece en el "Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia". [(15)] Las categorias que aporta este instrumento son:

- ✓ Definitiva
- ✓ Probable
- ✓ Posible
- ✓ Condicional
- ✓ No relacionada

Se consideró la **clasificación correcta de la causalidad** cuando coincidió la categoría que tenía la notificación en la base de datos con la aportada por los documentos anteriores.

Como criterios de severidad, se tomaron los referidos en el "Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia" [15] que las describe como:

- ✓ Leves
- ✓ Moderadas
- ✓ Graves

Se consideró la **clasificación correcta de la severidad** cuando coincidió la categoría que tenía la notificación en la base de datos con la descripción que aparece en dicho documento.

En cuanto a la frecuencia de aparición se emplearon las categorías del Formulario Nacional de Medicamentos, las mismas son: [30]

- ✓ Frecuente
- ✓ Ocasional
- ✓ Rara
- ✓ No descrita

Se consideró la **clasificación correcta de la frecuencia de aparición** cuando coincidió la categoría que tenía la notificación en la base de datos con la del Formulario.

Después de analizar estas tres clasificaciones se establecieron las siguientes categorías, según criterios de los investigadores:

- o Grado 0: cuando no se clasificó de forma correcta en ninguno de los tres criterios.
- o Grado 1: cuando la notificación se clasificó de forma correcta según un sólo criterio.
- o Grado 2: cuando la notificación se clasificó de forma correcta según dos criterios.

- Grado 3: cuando la notificación se clasificó de forma correcta según los tres criterios.

Una vez que se analizó la clasificación, de cada notificación, tanto según la **calidad del dato** como la clasificación según **la calidad de la evaluación** se establecieron las siguientes categorías, según criterios de los investigadores:

Calidad alta: cuando la notificación fue grado 2 ó 3, según la calidad del dato y grado 3 según la calidad de la evaluación.

Calidad media: cuando la notificación fue grado 2 ó 3, según la calidad del dato y grado 2, según la calidad de la evaluación.

Calidad baja: cuando la notificación no cumplió con ninguno de los casos anteriores.

II.2.3 Proposición de acciones para el perfeccionamiento de las notificaciones

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia en el período analizado, se propusieron medidas encaminadas al perfeccionamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Para ello se tuvieron en cuenta los aspectos que más afectaron la calidad de las notificaciones y lo estipulado en el "Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia".[15]

II.3 Técnicas y Procedimientos

II.3.1 Obtención de la información

Se accedió a la información a través de la base de datos municipal de reacciones adversas que se encuentra en la computadora central de la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia, la cual es una hoja de cálculo configurada con los campos que se reflejan en el modelo de notificación establecido, así como otros que completan la información aportada por los diferentes notificadores que enviaron sus notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde cada uno de los niveles de atención de salud del municipio.

II.3.2 Procesamiento de la información

Los datos obtenidos se analizaron a través de la estadística descriptiva. Se utilizó como medida de resumen el cálculo y comparación de porcentajes, reflejándose los resultados obtenidos en tablas RxC y gráficos. Toda la información se procesó en una computadora Pentium–4 con sistema operativo Windows empleándose, fundamentalmente, los programas Microsoft Word y Excel.

CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1 Caracterización de las notificaciones de sospechas de RAM

Durante el período analizado en la investigación (2016-2018) fueron notificadas 510 sospecha de reacciones adversas. Del total de notificaciones 20 carecían de datos importantes y no fueron registradas en la base de datos (FarmaVigiC) de la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia del municipio Urbano Noris de la provincia de Holguín. La caracterización de las notificaciones se realizó teniendo en cuenta las 490 notificaciones válidas, reportes incluidos en la base de datos. En la **Tabla I** se muestra la distribución de los pacientes, donde se manifestaron las sospechas de RAM, por sexo y edad, observándose un mayor número de féminas (52,65%) y que el 46,73% de los pacientes fueron del grupo etario comprendido entre 19 y 59 años de edad.

Tabla I. Distribución de pacientes según grupo etario y sexo

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
0-18	71	14,49	66	13,47	137	**27,96**
19-59	114	23,27	115	23,47	229	**46,73**
≥60	73	14,90	51	10,41	124	**25,31**
Total	**258**	**52,65**	**232**	**47,35**	**490**	**100,00**

Leyenda N: número de pacientes

Fuente: Base de datos FarmaVigiC del municipio Urbano Noris

La existencia de mayor cantidad de mujeres coincide con lo reportado previamente por otros autores, donde el mayor número de pacientes con reacciones adversas son del sexo femenino. [16, 44] La literatura refiere que las féminas tienen mayor riesgo para desarrollar RAM, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos, como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos. [45] Además de ello, las mujeres se preocupan más por su salud y acuden con más frecuencia que los hombres a los servicios de salud y, en consecuencia, consumen fármacos en mayor proporción. Todos los elementos anteriores pudieran

ser algunas de las razones por las cuales hubo un mayor número de notificaciones de sospechas de RAM en ellas. [45] El predominio de pacientes con 19-59 años de edad está en concordancia con lo obtenido por Eguale y cols. [46], en Canadá y Cruz y cols. [18], en Veracruz quienes reportan las frecuencias más altas de RAM en adultos. La tendencia actual es admitir que el mayor número de efectos que se describen en la población adulta puede verse condicionada por acumularse en ella un mayor número de otros factores de riesgo; como las alteraciones en los sistemas de eliminación hepático y renal y la posibilidad de ingestión de varios fármacos con un mayor número de efectos adversos. [24]

Sin embargo, este resultado difiere con lo reportado en otras investigaciones, donde se señala que los pacientes que presentan mayor frecuencia de RAM son los pacientes pediátricos y los adultos mayores (≥60 años). Los pacientes geriátricos y los niños los más propensos a desarrollar alguna RAM, al considerar en los pacientes ancianos la polifarmacia, la presencia de enfermedades crónicas y en los infantes por otra parte la inmadurez de muchos de los sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de los fármacos. [31, 32, 44, 47]

En la investigación el 92 % de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas se manifestaron en la atención primaria de salud (APS) como se muestra en la **Figura 1**.

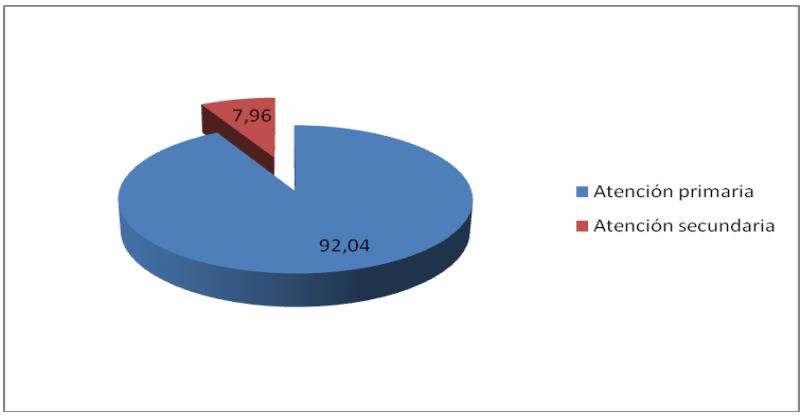


Figura 1. Notificaciones según nivel de atención

Se considera que este predominio de las notificaciones de RAM desde la APS es una particularidad del Sistema Cubano de Farmacovigilancia ya que el reporte espontáneo

proviene sobre todo desde este nivel de atención, donde se desarrolla la farmacovigilancia desde sus inicios. Lo anterior reafirma las ventajas del método de notificación espontánea por encima de otros métodos de Farmacovigilancia. Por otro lado, en Cuba este nivel de atención es el de mayor cobertura, menor complejidad y está representado tanto en zonas rurales, como urbanas; mientras que la atención secundaria está orientada a un segmento menor de la población, porque se reciben pacientes para el diagnóstico y tratamiento de situaciones que no pueden ser resueltas en el nivel primario. [48] Las RAM que ocurren en los niños y los ancianos se detectan fundamentalmente desde la AS ya que en algunos casos requieren hospitalización y mayor cuidado.

En la **Figura 2** se muestran los profesionales que reportaron las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, observándose que el 60% de las notificaciones fueron realizadas por los Licenciados en Farmacia seguidos por los médicos con el 26,12%.

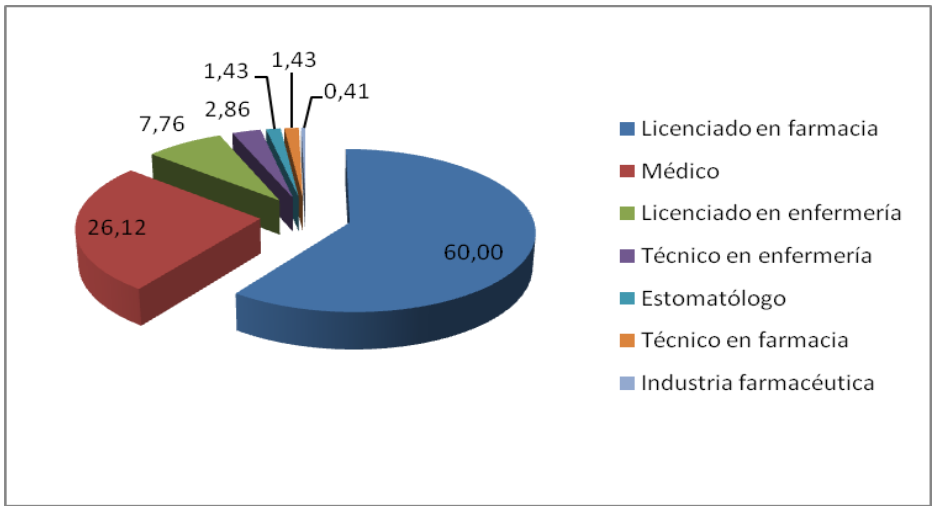


Figura 2. Notificadores según su especialidad

Este alto porcentaje de los que más reportan son los Licenciados en Ciencias Farmacéuticas seguido de los médicos, esta dado por la actividad que estos desempeñan, que son los que más conocen sobre medicamentos, además ellos también están estrechamente relacionados con las actividades de farmacovigilancia en el área de salud y a que en general disponen de herramientas para la identificación de

efectos adversos relacionados con los medicamentos, las cuales son aportadas desde su formación. [49]

Al analizarse los fabricantes de los medicamentos que causaron mayor número de sospechas de RAM, **Figura 3**, se evidencia que el 20,74% y el 19,92% de los reportes fueron causados por medicamentos elaborados por los Laboratorios Farmacéuticos MedSol y 8 de Marzo, respectivamente.

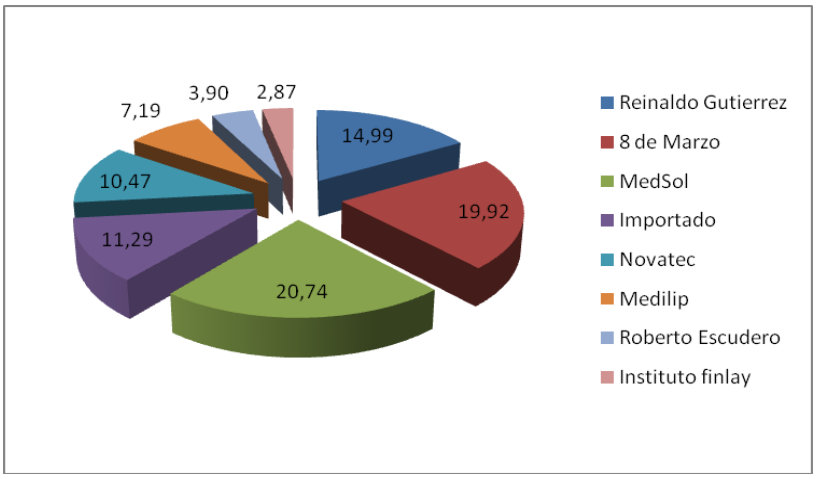


Figura 3. Notificaciones según los fabricantes de los medicamentos

Estos resultados se pueden explicar porque en el caso del Laboratorio MedSol, produce una amplia gama de medicamentos tales como antihipertensivos, antialérgicos, antinflamatorios no esteroidales, antiparasitarios, entre otros, mientras que el 8 de Marzo produce fundamentalmente antimicrobianos β-láctamicos, medicamentos implicados en un alto porcentaje de las notificaciones. En un estudio realizado en Banes por Nápoles y cols., se obtuvieron resultados similares donde el 32% y el 17% de las notificaciones fueron causadas por medicamentos elaborados por los Laboratorios MedSol y 8 de Marzo, respectivamente. [47] Estos datos son importantes y se deben enviar a dichos laboratorios para el análisis que deben realizar sobre la seguridad de los medicamentos que producen.

Los medicamentos con mayor número de reportes de sospechas de reacciones adversas (**figura 4**) fueron los antimicrobianos β-láctamicos, predominando amoxicilina, cefalexina y ampicilina con el 6,63%; 5,92% y 5,31% de las notificaciones, respectivamente.

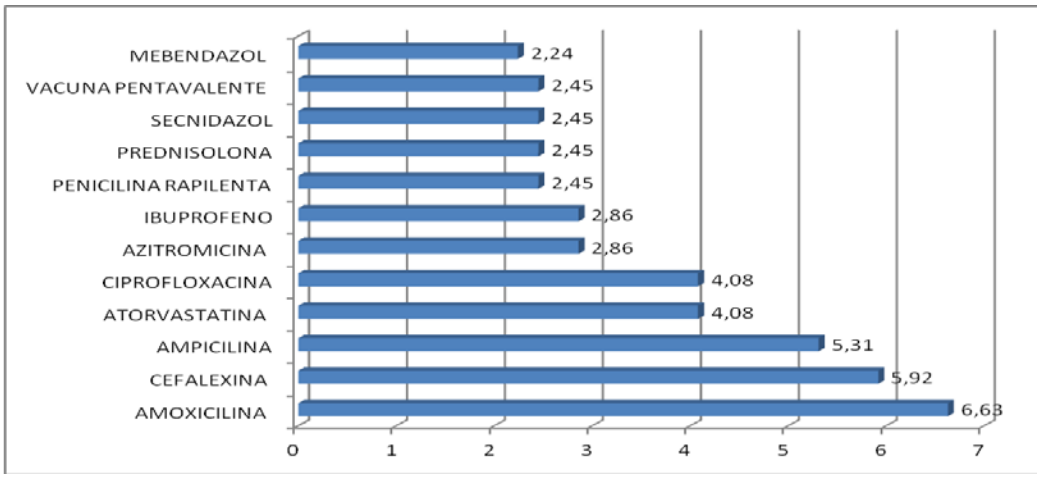


Figura 4.Medicamentos con mayor número de notificaciones

El predominio de estos medicamentos, pudiera guardar relación con el incremento, en el país, de las atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas [(50)] , situaciones en las que estos medicamentos son los más empleados. Al haber mayor cantidad de enfermos mayor será la probabilidad de que sean tratados con uno o varios medicamentos y por tanto; pudieran ocurrir mayor número de RAM relacionadas con ellos. En el caso de amoxicilina, cefalexina y ampicilina, son más empleados en la atención primaria de salud, desde donde se realizaron la mayoría de las notificaciones.

En la **Figura 5** se muestra que los antibacterianos fueron el grupo farmacológico más notificado con el 33,27% de los reportes.

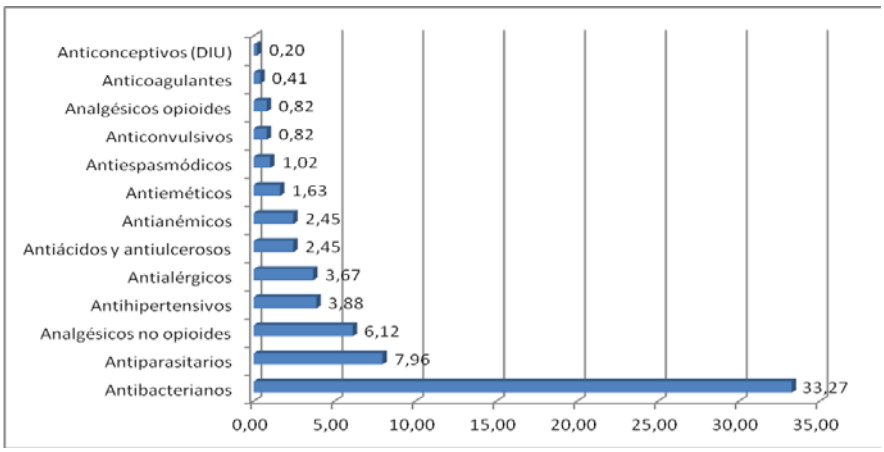


Figura 5.Grupos farmacológicos con mayor número de notificaciones

El predominio de reportes a los antibacterianos, se corresponde con lo descrito en la literatura pues son considerados los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina. [51] Los antimicrobianos han ocupado entre el 31-32% del total de notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia cubana. [7] Se plantea que el 41% de los pacientes tratados con estos medicamentos presentan alguna RAM. [6]

El uso irracional y poco seguro de este grupo farmacológico constituye un problema a nivel mundial. Estados Unidos, cada año en se registran más de 140 000 reacciones adversas a los antimicrobianos, que representan el 19,3% de las visitas a servicios de urgencia. [6] En México, predominan las sospechas de RAM causadas por estos medicamentos afectando fundamentalmente la piel. [43, 52]

En las publicaciones cubanas sobre Farmacovigilancia los antimicrobianos constituyen el grupo farmacológico más utilizado en el país, por lo tanto, son los que mayor número de reacciones adversas ocasionan, y en su mayoría son reacciones moderadas, graves y mortales. [6, 7, 16]

El sistema digestivo y la piel fueron los órganos más afectados con el 27,35% y el 21,02%, respectivamente, como se muestra en la **Figura 6.**

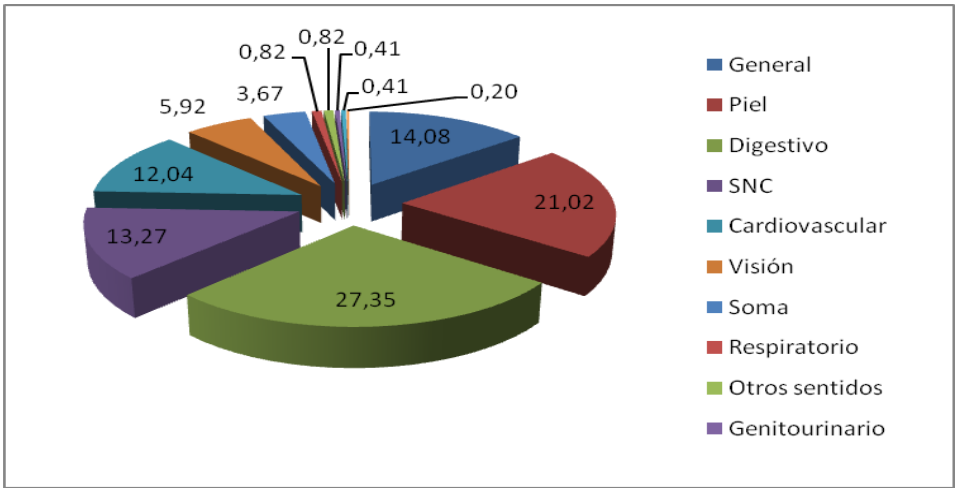


Figura 6. Notificaciones según los sistemas de órganos afectados

El predominio de estos órganos en la investigación está relacionado con que las sospechas de RAM más notificadas fueron las diarreas, las nauseas y las erupciones cutáneas (**Tabla II**). Resultados similares fueron reportados en Perú por Castañeda y

cols., quienes determinaron que el sistema digestivo fue el más afectado, seguido de piel y sistema nervioso. También, en la literatura aparecen diversos resultados con respecto al órgano más afectado. Alonso y cols., [16] refieren que las RAM a los antimicrobianos se manifientan principalmente en la piel. En otro estudio realizado en Rojas y cols, [6] se reporta que las alteraciones al estado general se observaron en el 37% de los pacientes y las afectaciones en la piel ocuparon el segundo lugar con el 22%. En Alemania, Meier y cols [3], reportan que el sistema más afectado fue el circulatorio seguido por el digestivo y en tercer lugar las alteraciones al estado general del paciente que originaron cambios en las pruebas de laboratorio.

En la **Tabla II** se listan las reacciones adversas más reportadas con los medicamentos sospechosos, como se observa las diarreas fue la RAm más reportada afectando al 10.41% de los pacientes. En los **Anexos III**, **IV** y **V** se muestra la totalidad de los medicamenots con las RAM notificadas en 2016,2017 y 2018, respectivamente.

Tabla II. Reacciones adversas más reportadas con los medicamentos sospechosos

Reacción adversa	Medicamentos sospechosos	N	%
Diarreas	Cefalexina (14), amoxicilina(9), ampicilina (6), azitromicina (4), metformina (3), rutascorbin (3), albendazol (2), vacuna pentavalente (2), ventón (1),vitamina A (1), furosemida (1), tetraciclina (1), aliden (1), nistatina (1), eritromicina (1)	51	10.41
Náuseas	Eritromicina (9), secnidazol (7), cefaclor (2), dipiridamol (2), metronidazol (2), levamisol (2), oxacilina (1), cipresta (1), ciclopentolato (1), tramadol (1), cefalexina (1), furosemida (1)	36	7,55
Erupción cutánea	Penicilina (12), amoxicilina (5), ampicilina (3), azitromicina (3), cefalexina (3), vacuna triple (2), metocarbamol (1), nistatina (1), ketoconazol (1), gentamicina (1)	32	6,53
Hipotensión	Ciprofloxacina (9), pentoxifilina (8), indometacina (4), alprazolan (2), teofilina (1), diazepam (1)	25	5,10
Calambres	Atrovastatina (12), amoxicilina (2), ergofeína (1), fumarato ferroso (1)	17	3,47
Rash	Ampicilina (5), vacuna pentavalente (4), amoxicilina (2), cefaclor (2), ibuprofeno (1), cefazolina (1), clorodiazepóxido (1), dimenhidrinato (1)	17	3,47
Cefalea	Metronidazol (5), ibuprofeno (3), metoclopramida (1), mebendazol (1), clorodiazepóxido (1), levamisol (1), azitromicina (1), loratadina (1), tramadol (1), codeína (1)	16	3,27

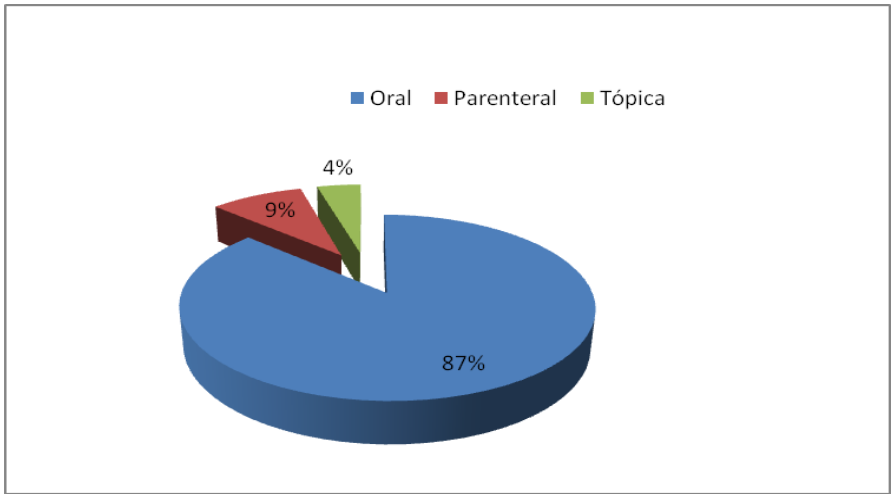
Leyenda N: número de pacientes

Fuente: Base de datos FarmaVigiC del municipio Urbano Noris

Las diarreas, las náuseas y las erupciones cutáneas son reacciones adversas frecuentes de los antimicrobianos y son de las que más se reportan de los β-láctamicos [24], grupo que alcanzó el mayor número de notificaciones (33, 27%) en esta investigación.

Las diarreas se producen porque los antimicrobianos cambian la composición de la microflora del tubo digestivo al eliminar los microorganismos sensibles, la microflora normal se restablece de nuevo poco después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en algunas personas, los cambios patológicos de la flora ocasionan infecciones sobreañadidas. [24]

La vía oral fue empleada 87% de los casos para la administración de los medicamentos implicados en las RAM notificadas, como se muestra en la **Figura 7**

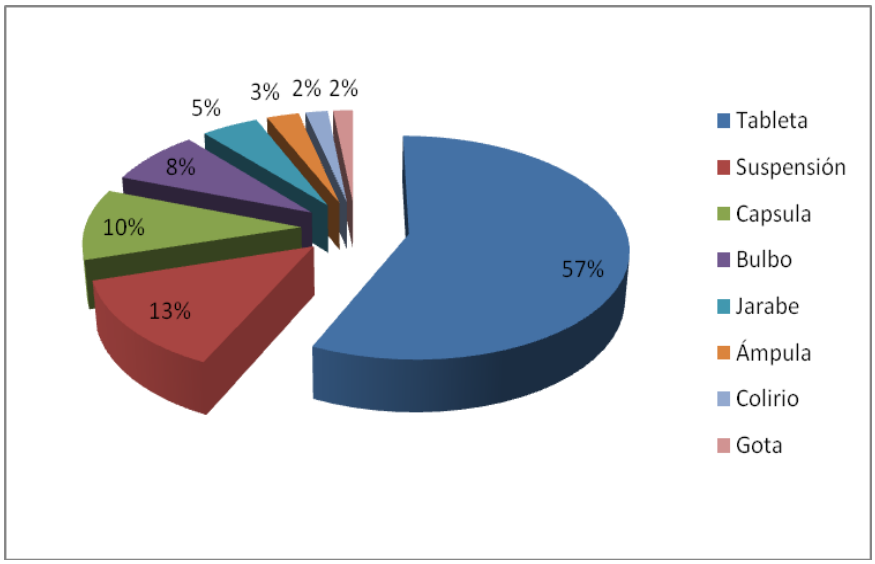


Fuente: base de datos

Figura 7. Vía de administración de los medicamentos

Lo anterior se puede explicar debido a que la vía oral es la más empleada para la administración de fármacos porque es una vía segura, al usarse no se altera ninguna protección del cuerpo. Además, es sencilla, cómoda, no dolorosa y económica, lo que permite en la mayoría de los acasos la autoadministración del medicamento. [24]

En la **Figura 8** se muestra que las tabletas (57%) fueron la forma farmacéutica más empleada.



Fuente: base de datos

Figura 8.Notificaciones según las formas farmacéuticas

Este resultado guarda relación con que en la investigación predominaron los pacientes atendidos en la APS y en este nivel se prescriben, fundamentalmente, medicamentos cuyas formas farmacéuticas están diseñadas para su administración por la vía oral, vía de administración que prevaleció.

III.2 Determinación de la calidad de las notificaciones

Los resultados de la clasificación de todas las notificaciones, según la calidad del dato, se revelan en la **Tabla III**. De las 510 notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Municipal de Farmacovigilancia del Municipio Urbano Noris, el 3,92% fueron grado 0, es decir notificaciones no útiles pues le faltaban datos importantes tales como: la fecha de inicio del tratamiento, el lote, el notificador y tenían letra ilegible que impedia dilucidar el medicamento sospechoso. Por todo lo anterior estas notificaciones no pudieron ser registradas en la base de datos al ser notificaciones no válidas. En esta tabla también se puede observar que el 79,61% de las notificaciones fueron grado 2.

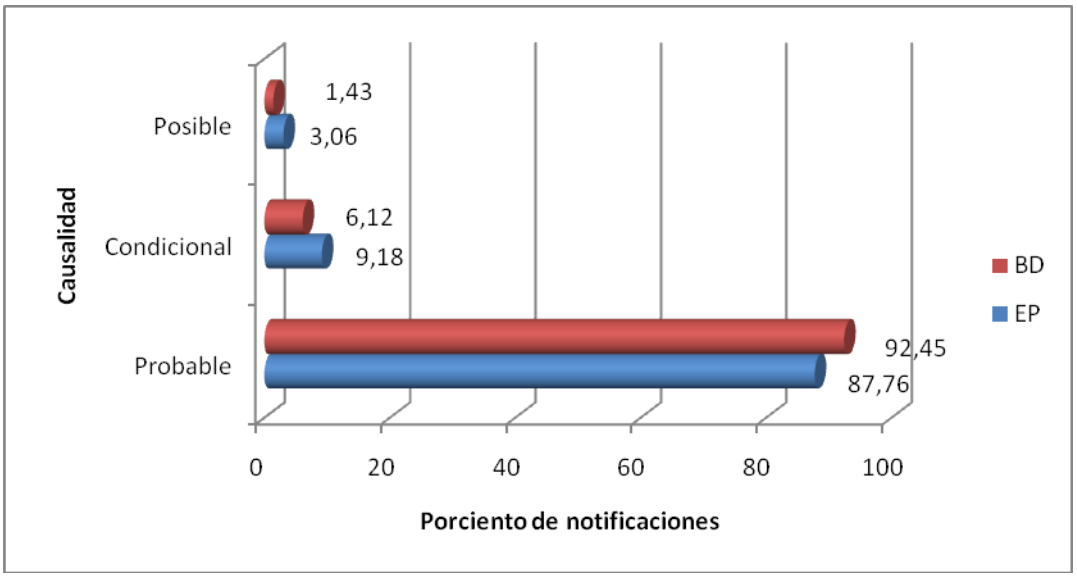
Tabla III. Notificaciones por años según calidad del dato

Grado	Años			Total	
	2016	2017	2018	N	%
0	7	6	7	20	3,92
1	42	12	21	75	14,71
2	114	149	143	406	79,61
3	3	3	3	9	1,76
Total	**166**	**170**	**174**	**510**	**100,00**

Leyenda N: número de pacientes
Fuente:modelos de reportes de sospecha de reacción adversa

En dos investigaciones realizadas en México se reporta que la calidad de la información de sus notificaciones es grado 2, aunque en la segunda se evidencia el incremento de las notificaciones grado 3.[18, 43] Ribeiro y cols. en Brasil, aunque clasifican las notificaciones según la calidad del llenado del modelo de notificación en completo o incompleto, reportan que al 96,6% de los reportes le faltó el llenado de alguna variable. También plantean que los reportes de menor calidad eran de reacciones graves y estaban relacionados con medicamentos nuevos en el mercado. [53]

En la **Figura 9** se muestra la distribución de las notificaciones según la causalidad que aparecía en la base de datos (BD) y la obtenida luego de la re-evaluación (EP). Como se puede apreciar tanto antes (92,45%) como después de la re-evaluación (87,76%) predominaron las sospechas de reacciones problables.



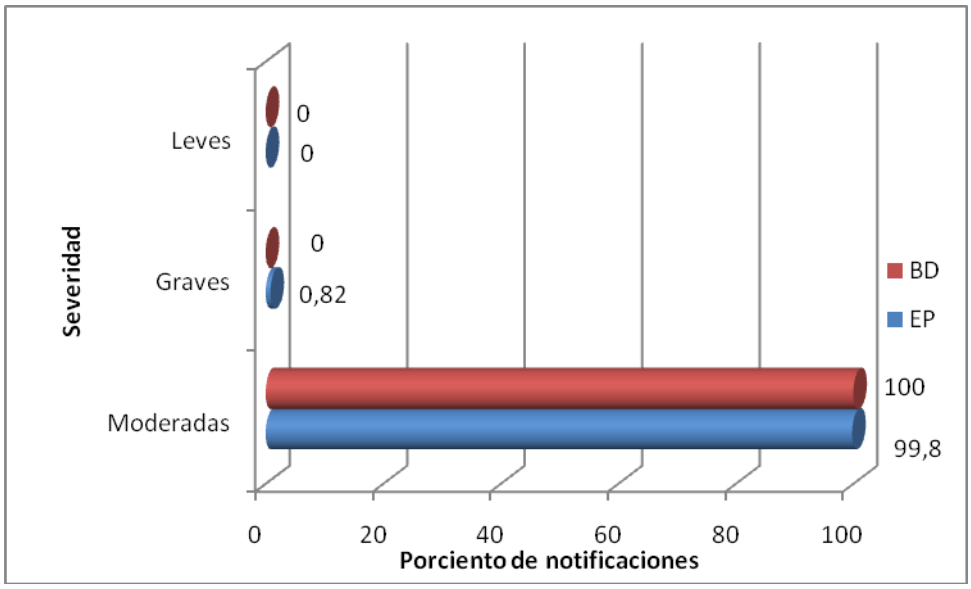
Leyenda: BD: causalidad de la base de datos, EP: causalidad asignada después de la re-evaluación
Fuente: base de datos

Figura 9. Causalidad de las notificaciones antes y después de la re-evaluación

De las notificaciones que cambiaron de causalidad, en la re-evaluación el 3,06% cambió a la categoría condicional y el 1,63% a la categoría posible. Este cambio se debe a que las reacciones se pueden explicar por el uso de otros medicamentos que también se les ha asociado con las reacciones que se reportan por ejemplo: metocarbamol e ibuprofeno (visión borrosa), levotiroxina sódica con metformina (diarrea y reacciones dermatológicas) y dipirona con captopril (rash cutáneo). Es decir el 4,69% de los reportes no estaba clasificado de forma correcta según la causalidad.

La literatura científica refiere al respecto que si la información brindada por los notificadores es de calidad las notificaciones suelen ser probables,[8] hecho que está en concordancia con lo obtenido en la evaluación con la calidad del dato donde predominaron las notificaciones grado 2.

El 100% y 99,8% de las notificaciones se clasificaron moderadas en base de datos (BD) y en la re-evaluación (EP), respectivamente, como se refleja en la **Figura 10**.



Leyenda: BD: causalidad de la base de datos, EP: causalidad asignada después de la re-evaluación
Fuente: base de datos

Figura 10. Severidad de las notificaciones antes y después de la re-evaluación

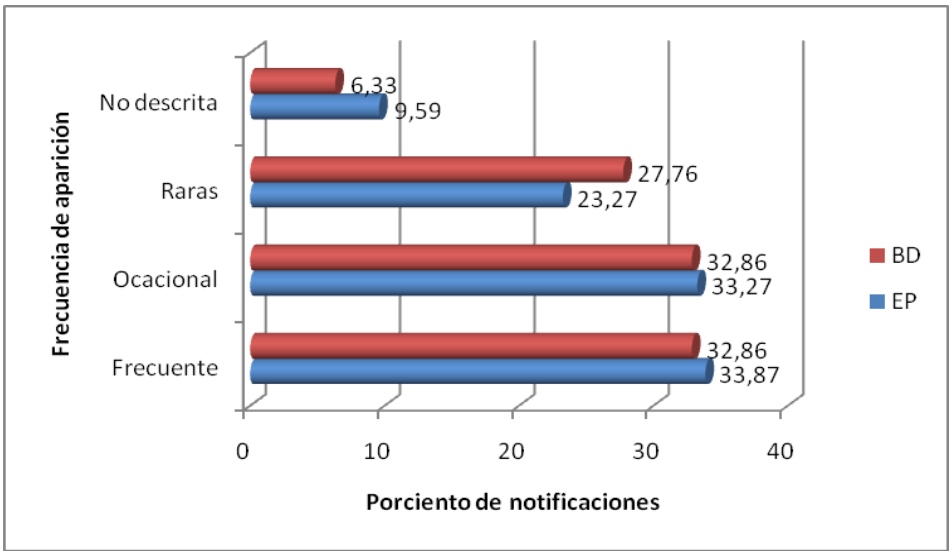
En la base de datos el 100% de las notificaciones se clasificaron como moderadas durante los tres años en estudio, sin embargo luego de realizar una re-evaluación se determinó que el 0,82% se correspondían con reacciones graves, debido a que el 0,61% de los pacientes necesitaron hospitalización pues se trataba de pacientes pediátricos que después de la vacunación (vacuna pentavalente) presentaron cianosis, frialdad marcada y fiebre, manifestaciones que afectaron el estado general de los pacientes.

En el 0,20% la reacción (epiglotitis), atribuida a dipirona administrada por vía parenteral, puso en peligro la vida del paciente. Esta reacción se considera rara. Escayola y cols.,[54] reportan que en las reacciones de anafilaxia las manifestaciones respiratorias representan del 40-60% e incluyen la obstrucción de vías respiratorias superiores por angioedema (de epiglotis, laringe e hipofaringe) y pueden ser fatales.

Por todo lo anterior se consideró que en el 0,82% de las notificaciones no fue correcta la clasificación según la severidad.

Al examinar la frecuencia de aparición de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos en la **Figura 11** se puede observar que el 32,86% de las notificaciones correspondian con reacciones frecuentes y ocasionales, respectivamente según se

registró en la en la base de datos. Luego de la re-evaluación las reacciones frecuentes, ocasionales y no descritas aumentaron un 1,02%; 0,41% y 3,26%, respectivamente, mientras que las manifestaciones raras disminuyeron un 4,49%.



Leyenda: BD: causalidad de la base de datos, EP: causalidad después de la re-evaluación
Fuente: base de datos

Figura 11. Frecuencia de aparición de las notificaciones antes y después de la re-evaluación

Dentro de los cambios ocurridos luego de la re-evaluación se pueden citar como ejemplos:

- Salbutamol: se reporta como sospecha de RAM las palpitaciones, en la base de datos se registró como una reacción ocasional, pero según el formulario es un efecto frecuente.
- Paracetamol: en la base de datos se reporta la urticaria como un efecto frecuente y según formulario es ocasional.
- Atenolol: la sospecha de RAM es hipertensión ocular, en la base de datos se clasifica como rara, pero esta reacción no aparece descrita en la literatura consultada para este fármaco. Otra sospecha de RAM de este medicamento en otro paciente fue la confusión, en la base de datos se clasifica como frecuente y tampoco aparece descrita en literatura consultada.
- Metocarbamol: asociado con dos sospechas de RAM que cambiaron la frecuencia, la hipertensión y dolor quemante. En base de datos están

clasificadas como rara y no aparecen descritas en la literatura, por lo que cambiaron a no descrita.

- Alprazolam y naproxeno: la sospecha de RAM para ambos es hipertensión. En la base de datos está clasificada como rara y no aparece descrita en la literatura.
- Amlodipino: la sospecha de RAM es dolor en el pecho está clasificada en base de datos como rara y no aparece descrita en la literatura [24, 30]

La diferencia en la clasificación según la frecuencia de aparición puede estar dada por emplear diferentes de documentos, aunque en el Manual de Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia en Cuba refiere la determinación de la frecuencia de aparición se debe hacer por el Formulario Nacional de Medicamentos. Aunque es necesario destacar que para algunos medicamentos en el formulario no se específica la frecuencia de las reacciones y se hace necesario buscar en otras fuentes de información.

El 4,69% de las notificaciones no se clasificó de forma correcta según la frecuencia de aparición. Por todo lo anterior el 71,63% de las notificaciones fueron de grado 3, pues en la base de datos se evaluaron de forma correcta según los tres criterios (causalidad, la severidad y la frecuencia de aparición). En la **Tabla IV** se muestra la distribución de las notificaciones según calidad de la evaluación.

Tabla IV. Notificaciones por años según calidad de la evaluación

Grado	Años			Total	
	2016	2017	2018	N	%
1	14	8	5	27	5,51
2	85	16	11	112	22,86
3	60	140	151	351	71,63
Total	**159**	**164**	**167**	**490**	**100,00**

Leyenda N: número de pacientes

Fuente: Base de datos FarmaVigiC del municipio Urbano Noris

El predominio de las notificaciones grado 3 está relacionado con la capacitación que reciben los profesionales que laboran en actividades relacionadas con la farmacoepidemiología, en los diferentes niveles debido al interés del Ministerio de Salud Pública de minimizar los riesgos ocasionados por el consumo de medicamentos.

Los criterios que más influyeron en que existieran notificaciones grado 1, se debe a que muchos reportes no se clasificaron de forma correcta según la causalidad y la frecuencia de aparición. Una vez analizada la calidad del dato y de la evaluación de los reportes se determinó que el 71,63% de las notificaciones obtuvieron la categoría de calidad alta, resultado que se muestra en la **Figura 12**.

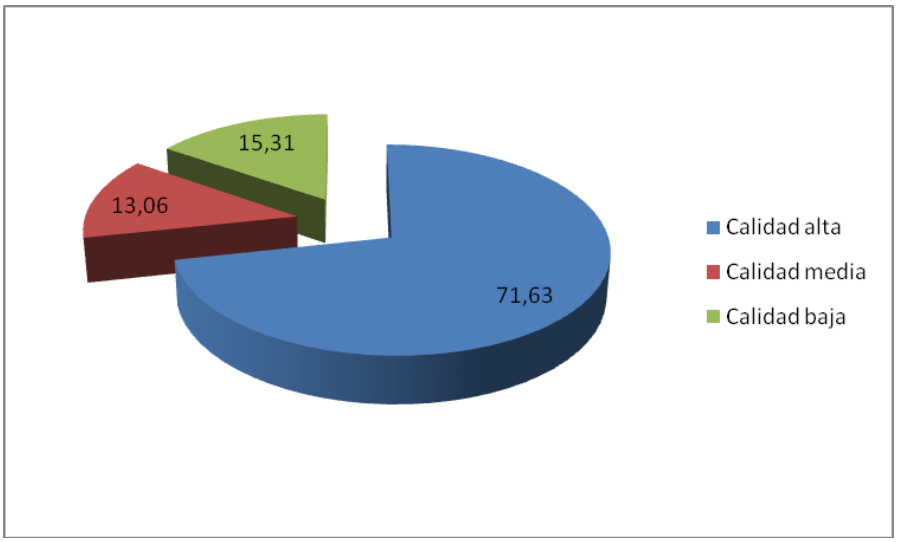


Figura 12.Notificaciones según su calidad

Ribeiro y cols.,[53] reportaron que solo el 4,4% de las notificaciones se llenó con todos los datos, impidiendo realizar el análisis adecuado de la relación causal, lo que dificultó la identificación de posibles señales de seguridad. Ramasamy y cols.,[55] revisaron los reportes de hipersensibilidad al alopurinol refiriendo que la ausencia de datos importantes en la mayoría de los mismos obstaculizó la capacidad para extraer conclusiones. Por otro lado, Plessis y cols.,[56] señalaron que el 39% de las notificaciones de RAM a medicamentos sometidos a seguimiento riguroso carecían de información esencial lo que impidió hacer el analisis adecuado; sin embargo Kelly y cols.,[57] evaluaron los resúmenes de Clin-Alert y refieren que el 98% estaban completos, lo que permitió su evaluación adecuada.

III.3 Proposición de acciones para el perfeccionamiento de las notificaciones

En las Tablas V y VI se muestran las acciones que proponen para perfeccionar la calidad de las notificaciones en el municipio Urbano Noris. Estas acciones están encaminadas a erradicar los problemas detectados tanto en la calidad del dato (**tabla V**) como de la calidad de la evaluación (**tabla VI**). En las actividades que se proponen se emplearan tanto métodos directos (charlas, conferencias) como indirectos (pancartas, dípticos, trípticos).

Tabla V.Acciones para mejorar la calidad de las notificaciones

Objetivo: Incrementar la calidad de las notificaciones en el municipio Urbano Noris				
Problema	**Acciones**	**Participan:**	**Ejecuta**	**FC**
Notificaciones anuladas	Adiestramiento para el correcto llenado del modelo	Notificadores	Farmacoepidemiologo	Julio y sep/ 2019
	Presentación y análisis grupal de casos clínicos de RAM y cómo deben ser llenado el modelo 33-36-02	Notificadores	Farmacoepidemiologo	1er viernes y 3^{ros} miércoles
	Elaboración de dípticos para el correcto llenado del modelo 33-36-02	Notificadores	Farmacoepidemiologo	Junio 2019
	Elaboración de trípticos con información sobre cómo, que y a quien notificar	Notificadores	Farmacoepidemiologo	Septiembre 2019
	Curso de postgrado sobre farmacovigilancia (FV): definición, métodos, objetivos, sistema cubano de FV, importancia. RAM: conceptos, clasificación, mecanismos de producción y factores de asociados a su aparición.	Notificadores	Farmacoepidemiologo y y especialista del programa Nacional de medicamentos (PNM)	Abril, octubre y enero
	Elaborar pancartas de recordatorio con el listado de medicamentos sujetos a vigilancia	Notificadores	Farmacoepidemiologo y especialista del PNM	Mensual
	Analizar en el comité farmacoterapéutico (CFT) las notificaciones anuladas	Miembros del CFT	Presidente del CFT	Mensual
Notificaciones con datos mínimos	Revisar las notificaciones en el momento de entrega a la Unidad Coordinadora Municipal de FV (UCMFV)	Notificadores	Especialistas de la UCMFV	Diario
	Charla sobre calidad de la información de un reporte de RAM de acuerdo con el “Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia”	Notificadores	Farmacoepidemiologo	2^{dos} y 3^{ros} sabados
	Elaborar pancartas de recordatorio con todos los datos que debe contener una notificación, así como la información relevante que no debe faltar	Notificadores	Especialistas de la UCMFV	Anual
	Analizar en el comité farmacoterapéutico (CFT) las notificaciones con datos mínimos	Miembros del CFT	Presidente del CFT	Mensual

Tabla VI. Acciones para mejorar la calidad de las evaluaciones de las notificaciones

Objetivo: Aumentar la calidad de la evaluación de las notificaciones en el municipio Urbano Noris				
Problema	**Acciones**	**Participan:**	**Ejecuta**	**FC**
Errores al determinar la causalidad, la severidad y la frecuencia de aparición	Adiestramiento sobre los diferentes algoritmos para determinar causalidad.	Especialistas de la UCMFV	Farmacoepidemiologo	2doviernes de junio
	Charla sobre los datos importantes de la notificación que son claves para determinar la relación causal entre la administración del medicamento y la RAM	Especialistas de la UCMFV	Farmacoepidemiologo	Junio 2019
	Pancarta con la información que se debe tener en cuenta para determinar la severidad.	Especialistas de la UCMFV	Farmacoepidemiologo	Junio 2019
	Evaluar el conocimiento de los especialistas sobre la evaluación de las notificaciones	Especialistas de la UCMFV	Farmacoepidemiologo	Mensual
	Presentación y análisis grupal de casos clínicos de RAM y cómo deben ser evaluadas según determinar la causalidad, la severidad y la frecuencia de aparición	Especialistas de la UCMFV	Farmacoepidemiologo	Mensual

Bandekar y cols.,[58] identificaron 18 aspectos escenciales para hacer una buena notificación de sospecha de RAM que permita determinar la causalidad, por ejemplo: datos demográficos del paciente, de medicamento administrado, descripción de la RAM con fecha de inicio/fin y desenlace, tratamiento concomitante e historia de salud relevante del paciente. Kane y cols., [59] realizaron una comparación de la calidad de los informes de casos de dos décadas y reportan que aunque hay una mejora en la calidad para muchas variables, todavía existen otras que requieren una mejora significativa. Por otro lado, en Holanda Schutte y cols.,[60] señalan que el 97% de las notificaciones realizadas por enfermeras estaban bien documentadas, después de recibir un curso de capacitación sobre farmacovigilancia.

La notificación espontánea de RAM es un componente esencial y la mejor herramienta del sistema de farmacovigilancia de un país. Para que las notificaciones sean de calidad es importante el completo llenado del modelo que permita la evaluación de la RAM y generar señales para que se tomen las medidas necesarias y así evitar daños relacionados con medicamentos graves, irreversibles o fatales.

CONCLUSIONES

1. Las reacciones adversas se manifestaron fundamentalmente en pacientes femeninas, con edades entre 19 y 59 años, siendo los antimicrobianos el grupo farmacológico más notificado afectando principalmente al sistema digestivo.

2. Predominaron las notificaciones grado 2 según la calidad del dato y grado 3 según la calidad de la evaluación, por lo que las notificaciones fueron de calidad alta.

3. Se propusieron acciones para incrementar la calidad de los reportes y la calidad de la evaluación de las notificaciones en el municipio Urbano Noris.

RECOMENDACIONES

1. Presentar los resultados del trabajo en el área de salud donde se desarrolló la investigación.

2. Evaluar la calidad de las notificaciones en el municipio Urbano Noris, luego de la implementación de las acciones que se propusieron en este trabajo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Portelles T, Saday S, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horizonte sanitario. 2019;18(1):7-15.

2.Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Revista Cubana de Salud Pública. 2018;44:71-85.

3.Meier F, Maas R, Sonst A, Patapovas A, Müller F, Plank-Kiegele B, et al. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(2):176-86.

4.Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. EurJ Clin Pharma. 2017;73(6):759-70.

5.Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. Eur J of Clin Pharma. 2014;70(3):361-7.

6.Alfonso OI, Toledo RME, Coutín MG, Garcia FA, González CR, Jiménez LG. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). Rev Cub Salud Pública. 2016;42:294-305.

7.Jiménez LG, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Rev Cub Salud Pública. 2014;40:263-75.

8.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 Cien Farma. 2012;43(3):19-35.

9.Organization WH. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 1989.

10.Chuang M-H, Wang Y-F, Chen M, Cham T-M. Effectiveness of implementation of a new drug storage label and error-reducing process on the accuracy of drug dispensing. J Med Syst. 2012;36(3):1469-74.

11.Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. BMC health services research. 2011;11(1):134.

12.Acosta J, Andrés J, Alfonso G, Andrés O. Caracterización de eventos adversos por errores de dispensación reportados en el Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá DC 2012-2016 2017.

13.World Health Organization y Uppsala Monitoring Centre. In: The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Reino Unido. World Health Organization 2002: 4-35.

14.World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of Medicinal products. Guidelines for setting and runnig a Pharmacovigilance Centre Uppsala.Sweden. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2002;23(3):3.

15.Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos. 2012.

16.Rúa-Del-Toro M, Rojas-Pérez S, Laguna-Reyes Y, Espinosa-Palacio D, Ponce-Rodríguez Z. Reacciones adversas a los antimicrobianos en pacientes de Las Tunas. Rev Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta. 2017;43(1).

17.Rosete R, Zavaleta B. Errores de medicación detectados a través de reporte de incidentes:¿ contribuyen al uso seguro de los medicamentos?, Rev. Invest. Méd Sur (México). 2008;15(4):248-55.

18.Pérez EC, Castillo MC, Prior PEM, Mathey LIP, Rodríguez GM, Cid AHS, et al. Caracterización de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en un hospital de Xalapa, Veracruz. Rev Mex Cien Farma. 2017;48(4):71-7.

19. Tarragó SP. Infranotificación de Reacciones Adversas a Medicamentos en Urbano Noris [disertación]. Tesis en opción al título de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Oriente.2016.

20.Organization WH. Vigilancia farmacológica internacional : función del hospital , informe de una reunión de la OMS,[Ginebra, 18-23 de noviembre de 1968]. 1969.

21.Lindquist AM. Seeing and observing in international pharmacovigilance: achievements and prospects in worldwide drug safety: [Uppsala]: Uppsala Monitoring Centre; 2003.

22.Gil P, Amell A, Manrique R. La farmacovigilancia: aspectos generales y metodológicos. Grupo de Investigación en Epidemiologia y Bioestadística Facultad De Salud Pública[Tesis Bach] Medellín-Mayo de. 2008.

23.Mateu López L. La gestión del conocimiento en los servicios farmacéuticos. Rev Cubde Farma. 2014;48(4):701-8.

24.Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología humana: Elsevier Masson; 2008.

25.Lores D, Lazo R. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. Rev Mex Cien Farma. 2011;42(1):58-64.

26.Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. Jama. 2001;285(4):437-43.

27.Naranjo C, Busto U. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulación de medicamentos nuevos. En: Naranjo CA, Souich PD, Bustos UE, editors Métodos en Farmacología Clínica Toronto: Organización Mundial de la Salud Programa Regional de medicamentos esenciales. 1992:6-15.

28.Anuario científico CECMED 2017. Disponibleen: https: // www. cecmed. cu/ sites/ default/ files/ adjuntos/ anuario/ nuevo_ anuario_ del_ cecmed_ 2017_ 0.pdf visitado el 24 de octubre 2018

29.Furones MJA, López VL, Jiménez LG, Ávila PJ. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas, reportadas al sistema de farmacovigilancia de cuba en los años 2003-2007. Electronic Journal of Biomedicine. 2011 (2).

30.Alfonso OI, Alonso CL, Alonso GP, Broche VL, Calvo BD, Cruz Barrios M. Formulario nacional de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2014.

31.Furones MJ, Bastanzuri LC, Calvo BDM, Jimenez LG, Péperz PJ, Cruz BDA. Farmacoepidemiología uso racional de medicamentos. Farmacoepidemiología uso racional de medicamentos 2010.

32.Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2013;4(Suppl1):S73.

33.Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana: Masson; 2001.

34.Flores JRG, Márquez MF. Arritmias en el embarazo¿ Cómo y cuándo tratar? Archivos de cardiología de México. 2007;77(S2):24-31.

35.Furones MJA, Druyet CD, López AÁF, Barrios C, Aida M, Jiménez LG. Reacciones adversas no descritas en embarazadas de Cuba. Rev Cub Farm. 2015;49(2):291-303.

36.Hernández R, de Jesús J, Leyva de la Torre C, Pérez Sánchez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital" Dr. Salvador Allende: Primer semestre 2006. Revista Cubana de Farmacia. 2007;41(3):0-.

37.Jiménez LG, Tasé MMJ, Peña AMM, Hernández NA. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. Electronic Journal of Biomedicine. 2012 (2).

38.Lópeza GJ, Martínezb MJT, Machadoc MdlAP, Núñezd AH. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. Rev Electron Biomed/Electron J Biomed 2012; 2: 1. 2012.

39.Olivas VMA, Del Risco ZJ. Caracterización de la prescripción y uso de antimicrobianos y la ocurrencia de reacciones adversas atribuibles en pacientes hospitalizados en cinco departamentos de un Hospital nivel III-1 de Lima-Perú en el 2017.

40. Pueyo, J. M., Gatell, J. M., & Sánchez, J. E. G. (2013). Guía de terapeútica antimicrobiana 2016. Antares.

41.Santos ML, Jiménez LG, Alfonso OI. Characterization of low frequency of onset´ s adverse drug reactions. RevCub Salud Pública. 2018;44(1):71-85.

42.Ruiz MAG, Camps IBB, Hernández IR, de la Torre JAF, Luna MAL. Farmacovigilancia en México. Revista Cubana de Farmacia. 2018;51(2).

43.Bustos MZ, Reyes AR. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. Médica Sur. 2007;14(4):169-75.

44.Casas GS, Gross FMC, Ramos HL, de Molina M, Roldán R. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico" Saturnino Lora Torres". MediSan. 2016;20(8):1032-6.

45.Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2013;20(3).

46.Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. JAMA internal medicine. 2016;176(1):55-63.

47.Nápoles Zaldívar Y, Riverón Jiménez E, Guerrero Isla YK. Reacciones adversas a medicamentos reportadas en Banes durante el período de enero a julio de 2016. 16 de Abril. 2017;56(266):157-64.

48.Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. Archivos de Medicina interna. 2011;33(1):7-11.

49.Sánchez-González C, Debesa-García F, Yañez-Vega R, López-Romo A. Enfoque de la Autoridad Reguladora Cubana sobre la reglamentación para la Medicina Natural y Tradicional. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2014;19(3):267-79.

50.De Salud AE. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud; 2018 [citado 14 de abril de 2018]. 2017.

51.Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012;30(1):22. e1-. e3.

52.Becerril-MA A-J. Moreno-QJ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados Rev Alergia Mex. 2011;58(4):179-84.

53.De Souza Ribeiro MdN, Diniz CX, Perdomo SB, de Souza Ribeiro JH, Barbosa OG, de Barros KMSC, et al. Self-esteem and resilience in people with type 2 diabetes mellitus. Mundo da saude. 2017;41(2):223-31.

54.Escayola EN, Villena JCC. Protocolo de actuación en muerte súbita por anafilaxia. Rev Esp Med Leg, 2011;37(1):37-45.

55. Ramasamy S, Korb-Wells C, Kannangara D, Smith M, Wang, N, Roberts, D. *et al*. (2013). Allopurionol hypersensitivity: a systematic review of all published cases 1950–2012. Drug Saf 36: 953–980.

56.Plessis L, Gómez A, García N, Cereza G, y Figueras A (2017). Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia—a restraint to the potentiality for signal detection. Eur J Clin Pharm, *73*(6), 751-758.

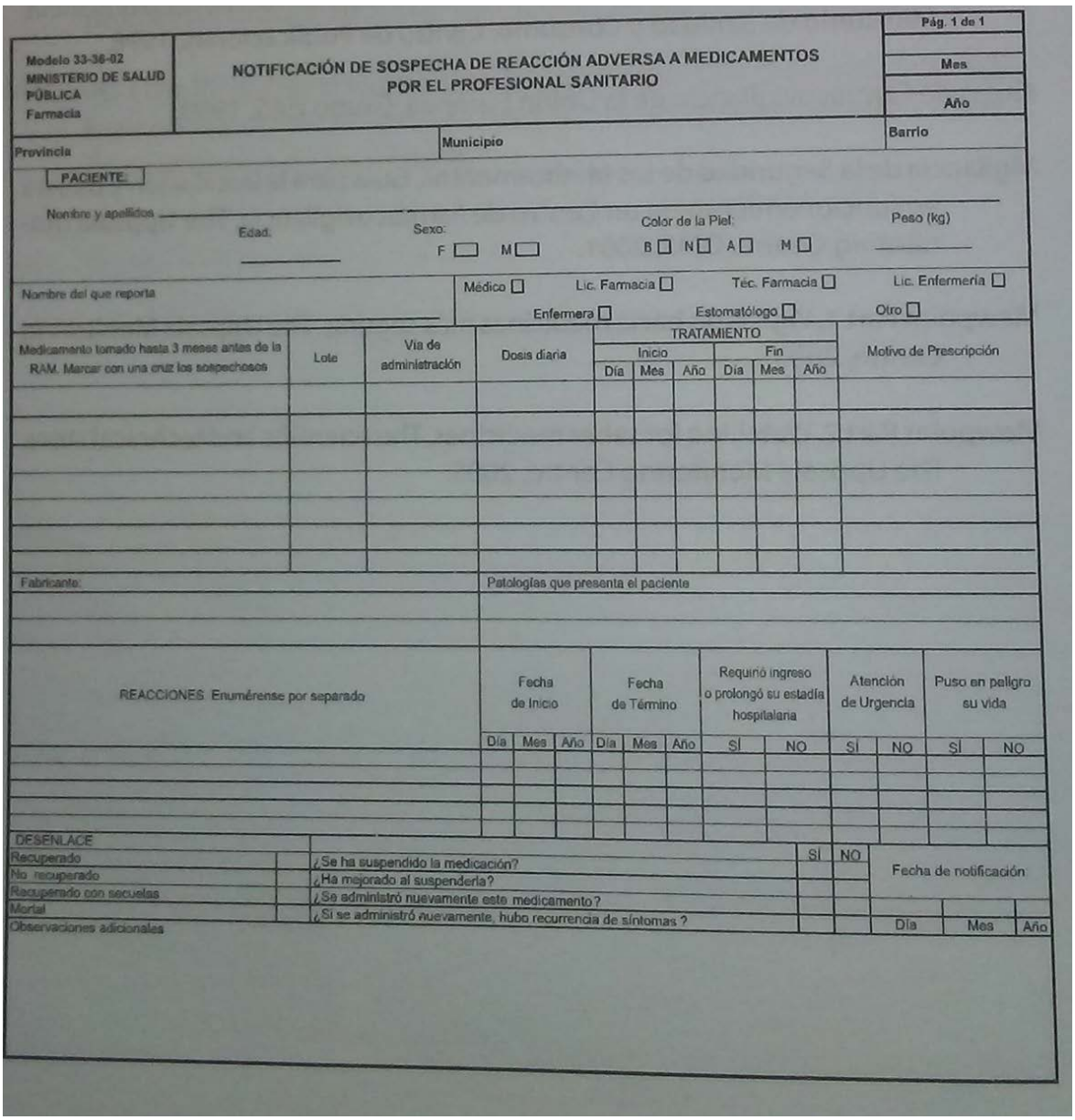
57.Kelly W. (2003) The quality of published adverse drug event reports. Ann Pharmacother 37: 1774–1778.

58.Bandekar MS, Anwikar SR, y Kshirsagar NA. (2010). Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 19(11), 1181-1185.

59. Kane-Gill SL, Smithburger PL, Williams EA, Felton MA, Wang N y Seybert AL. (2015). Published cases of adverse drug reactions: has the quality of reporting improved over time?. Ther Adv Drug Saf, *6*(2), 38-44.

60.Schutte T, van Eekeren R, Richir M, van Staveren J, van Puijenbroek E, Tichelaar J y cols. (2018). The adverse drug reaction reporting assignment for specialist oncology nurses: a preliminary evaluation of quality, relevance and educational value in a prospective cohort study. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 391(1), 17-26.

Anexo I Modelo de notificación de sospechas de reacción adversaa medicamentos



Modelo 33-36-02
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
Farmacia

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS POR EL PROFESIONAL SANITARIO

Pág. 1 de 1

Mes

Año

Provincia | Municipio | Barrio

PACIENTE:

Nombre y apellidos

Edad: _____ Sexo: F ☐ M ☐ Color de la Piel: B ☐ N ☐ A ☐ M ☐ Peso (kg) _____

Nombre del que reporta _____ Médico ☐ Lic. Farmacia ☐ Téc. Farmacia ☐ Lic. Enfermería ☐ Enfermera ☐ Estomatólogo ☐ Otro ☐

Medicamento tomado hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos	Lote	Vía de administración	Dosis diaria	TRATAMIENTO Inicio Día	Inicio Mes	Inicio Año	Fin Día	Fin Mes	Fin Año	Motivo de Prescripción

Fabricante:

Patologías que presenta el paciente

REACCIONES Enumérense por separado	Fecha de Inicio Día	Mes	Año	Fecha de Término Día	Mes	Año	Requirió ingreso o prolongó su estadía hospitalaria SÍ	NO	Atención de Urgencia SÍ	NO	Puso en peligro su vida SÍ	NO

DESENLACE

		SÍ	NO
Recuperado	¿Se ha suspendido la medicación?		
No recuperado	¿Ha mejorado al suspenderla?		
Recuperado con secuelas	¿Se administró nuevamente este medicamento?		
Mortal	¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas?		

Fecha de notificación: Día | Mes | Año

Observaciones adicionales

Anexo II Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterios a Valorar	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
1- Intervalo adecuado entre la administración del medicamento y la reacción	---	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2- Reacción conocida	---	---	--	X	X	X	X	X	X	X
3- La reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	---	---	X	X	X	---	---	---	---	--
4- Se suspendió la medicación	---	---	--	---	---	---	X	X	X	X
5- Mejoró al suspender el medicamento	---	---	--	---	---	---	---	X	X	X
6- Ha habido reexposición	---	---	--	---	---	---	---	---	X	X
7- Reaparición tras la reexposición	---	--	--	X	---	---	---	---	---	X
Definitiva										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	
Condicional		X								
No relacionada	X		X				X			

Anexo III. Grupos farmacológicos, Fármacos, Motivo de prescripción, reacción principal y número de reportes del 2016

Grupos de fármacos	**Fármacos**	**Motivo de prescripción**	**Reacción principal**	**# reportes**
Antihipertensivos	ATENOLOL 100 MG X 30 TABLETAS	hipertensión arterial	HIPERTENSION OCULAR	9
	CAPTOPRIL 25 MG X 20 TABLETAS	hipertensión arterial	EDEMA CONJUNTIVAL	
	3AMLODIPINO 10 MG, EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	2hipertension arterial Cardiopatía isquémica	2DOLOR DE PECHO EDEMA MIEMBROS INFERIORES	
	2ENALAPRIL MALEATO 20 MG X 30TABLETAS	2hipertension arterial	TOS SECA HIPOTENSION MARCADA	
	DINITRATO ISOSORBIDA 10 MG X 10 TABLETAS.	insuficiencia cardiaca congestiva	DISNEA	
	DILTIAZEN 120MG TABLETAS RETARD	angina inestable	Visión borrosa	
Antibacterianos	6AMOXICILINA 125 MG/5ML SUSP. FCO. X 60 ML.	bronquitis aguda 2catarro común amigdalitis 2otitis media aguda	URTICARIA ERUPCION CUTANEA DIARREA EDEMA DE CARA VOMITOS ABDOMEN, DOLOR	48
	4AMOXICILINA 500 MG X 10 CAPSULAS	4bronquitis aguda	3ERUPCION CUTANEA DIARREA	
	3AMPICILLIN 500 MG X 10 CAPSULAS	otitis media aguda 2bronquitis aguda	ERUPCION CUTANEA DIARREA RASH CUTANEO	
	2AMPICILLIN 125 MG/5ML P/SUSP FCO. X 60 ML	faringoamigdalitis bacteriana otitis media aguda	ERUPCION CUTANEA PRURITO	
	2CEFALEXINA 125MG/5ML POLVO P/SUSP. 60 ML	sinusitis otitis media aguda	FIEBRE DOLOR ARTICULAR	
	7CEFALEXINA 500 MG X 10 CAPSULAS.	ITU 3bronquitis aguda 2bronquitis crónica Sinusitis	6DIARREA ERUPCION CUTANEA	

	CIPROFLOXACINA 0,3% COLIRIO	queratitis	EDEMA CONJUNTIVAL	
	7CIPROFLOXACINA 250 MG X 10 TABLETAS	4infeccion tracto urinario bronquitis aguda faringoamigdalitis bacteriana ITU	3HIPOTENSION ANOREXIA EPIGASTRALGIA 2ASTENIA	
	DOXICICLINA 100 MG CAPSULAS	EDA	MAREO	
	ERITROMICINA 250 MG X 10 TABLETAS	ITU	NAUSEAS	
	GENTAMICINA 80 MG. X 2 ML. AMP.	infección tracto urinario	ERUPCION CUTANEA	
	OXACILINA 250 MG X 12 CAPSULAS	otitis media aguda	NAUSEAS	
	PENICILINA BENZATINICA 1 200 000 U BBO.	amigdalitis	ERUPCION CUTANEA	
	5PENICILINA RAPILENTA 1 000 000 U BBO.	2bronquitis aguda 2neumonia bacteriana bronquitis crónica	5ERUPCION CUTANEA	
	TETRACICLINA 0,5% UNGUENTO OFTAM. TUBO X 5 G	queratitis	LAGRIMAL, SECRECION ANORMAL	
	5AZITROMICINA 500 MG X 3 TABLETAS	infección urogenital bronquitis aguda 2inflamacion aguda uterina alveolitis	2ERUPCION CUTANEA PALPITACIONES 2DIARREA	
Analgésicos no opioides	5IBUPROFEN 400 MG X 40 TABLETAS.	2artritis reumatoide 2dolor articular tortícolis	RIGIDEZ ARTICULAR 2CEFALEA Ampollas manos y pies HIPERTENSION	10
	INDOMETACINA 25 MG X 20 TABLETAS.	artritis reumatoide	HIPOTENSION	
	PARACETAMOL 120MG/5ML SOL. ORAL X 120 ML	otitis media aguda	URTICARIA	
	PIROXICAM 20 MG.X 12 SUPOSITORIOS	cialtalgia	HIPERTENSION	
	2PIROXICAM 10 MG X 20 TABLETAS.	dolor articular Tendinitis	FIEBRE HIPERTENSION ARTERIAL	
Antiparasitarios	3MEBENDAZOL 100 MG X 6 TABLETAS.	oxiuros 2parasitismo intestinal	3URTICARIA	7
	LEVAMISOL 10MG/ML (20 GOTAS) X 15 ML	Inmunomodulador	PALPITACIONES	
	OLEOZON TINTURA	giardiasis	ASTENIA	
	SECNIDAZOL 500 MG X 4 TABLETAS REVESTIDAS	parasitismo intestinal	VOMITOS	

	ALBENDAZOL 200MG/TABS. FCO. X 10 TABLETAS	parasitismo intestinal	DIARREA	
Antiácidos y antihulcerosos	2CIMETIDINA 200 MG X 100 TABLETAS	gastritis crónica ulcera gástrica	TAQUICARDIA BRADICARDIA	6
	HIDROXIDO ALUMINIO 500 MG X 10 TABLETAS. (HIDROXIDO DE ALUMINIO 0,3G+ TRISILICATO DE MAGNESIO 0,2G)	ulcera gástrica	ACIDEZ	
	3OMEPRAZOL 20 MG X 14 CAPSULAS	3ulcera gástrica	AGITACION 2MAREOS	
Antialérgicos	DEXCLORFENIRAMINA 2 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	dermatitis de contacto	Intranquilidad	5
	2DIFENHIDRAMINA 25 MGX 10 TABLETAS.	alergia laringitis y traqueítis	SUENO ALTERADO TEMBLOR	
	2LORATADINA 1 MG/ML JARABE X 120 M	2alergia	VOMITOS VISION BORROSA	
Antianémicos	FUMARATO FERROSO 200 MG X 60 TABLETAS.	embarazo	CALAMBRES	3
	DIMENHIDRINATO 50 MG X 10 TABLETAS.	neoplasia maligna laringe	RASH CUTANEO	
	HIERRO DEXTRANA 50 MG X 1 ML X 1 AMP.	anemia déficit hierro	TEMBLORES	
Anticoagulantes	DIPIRIDAMOL 25 MG X 20 TABLETAS.	insuficiencia venosa	NAUSEAS	1
Anticonvulsivos	VALPROATO DE MAGNESIO 200 MG EST 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	epilepsia	VISION BORROSA	3
	2CARBAMAZEPINA 200MG X 90 TABLETAS.	2epilepsia	2AFTAS BUCALES	
Antieméticos	DOMPERIDONA 10 MG X 30 TABLETAS	dispepsia	ABDOMINAL, COLICO	3
	2DIMENHIDRINATO 50 MG X 10 TABLETAS.	2vomitos	DEPRESION ARDOR EPIGASTRICO	
Antiespasmódicos	DOMPERIDONA 10 MG X 30 TABLETAS	ingesta	ASTENIA	2
	METOCLOPRAMIDA 10 MG X 20 TABLETAS	migraña	SOMNOLENCIA	
Atiinfeccioso y antinflamatorios	PREDNISOLONA 0,5% COLIRIO FCO. X 5 ML	Conjuntivitis alérgica	PRURITO	1
Antiinflamatorios y antipruriginoso	LOCION DE ZINC Y CALAMINA X 120 ML	varicela	PRURITO	1
Antimigrañosos	ERGOFEINA EST. X 2 BLISTER X 10 TABS. C/U REVESTIDAS	migraña	Calambres abdominales	1

	(ERGOTAMINA 1MG+CAFEINA100MG)			
Antipsicóticos	HALOPERIDOL 1,5 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	esquizofrenia	DEPRESION	1
Catárticos y laxantes	BISACODILO 5MG X 10 TABLETAS REVESTIDAS	constipación	CONFUSION	1
Desinfectantes y antisépticos	IODO-POVIDONA 10% SOLUCION X 120 ML.	herida	QUEMAZON, SENSACION EN EXTREMIDADES	1
Hipolipemeantes	2ATORVASTATINA 10 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	2hipercolesterolemia	2CALAMBRES	5
	3ATORVASTATINA 20 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	2hiperlipidemias hipercolesterolemia	2CALAMBRES VOMITOS	
Midriáticos y cicloplégicos	2CICLOPENTOLATO 1 %	2refraccion	NAUSEAS PRURITO	2
Relajantes musculares	3METOCARBAMOL 500 MG EST.X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	cervicalgia bursitis cialtalgia	2HIPERTENSION ARTERIAL EDEMA PALPEBRAL	5
	BACLOFENO 10 MG X 50 TABLETAS.	esclerosis múltiple	CONFUSION	
	IBUPROFEN 400 MG X 40 TABLETAS.	sacrolumbalgia	CUELLO, RIGIDEZ	
Sedantes y ansiolíticos	ALPRAZOLAM 0,5MG/5ML SOL ORAL FCO. X 118 ML.	ansiedad	CONFUSION	7
	3ALPRAZOLAM 0.5 MG X 30 TAB	2ansiedad insomnio	APNEA HIPERTENSION ARTERIAL HIPOTENSION	
	2CLORDIAZEPOXIDO 10 MG X 20 TABLETAS.	2ansiedad	RASH CUTANEO VOMITOS	
	DIAZEPAM 5 MG X 20 TABLETAS.	insomnio	HIPOTENSION	
	MEDAZEPAN 10 MG X 10 TABLETAS.	ansiedad	ICTERUS	
Vasculares periféricos	3PENTOXIFILINA 400 MG X 20 TABLETAS	2ulceras miembros inferiores ulceras crónicas piel	3HIPOTENSION	4
	ATORVASTATINA 20 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	hiperlipidemias	CALAMBRES	

Antiasmáticos	3SALBUTAMOL JARABE 2MG/5ML FCO. X 120 ML	3asma bronquial	TAQUICARDIA PALPITACIONES IRRITABILIDAD	4
	TEOFILINA 170 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	asma bronquial	HIPOTENSION	
Antimicóticos	CLOTRIMAZOL 500MG OVULOS	candidiasis	DOLOR PELVICO	1
Hormonas	LEVOTIROXINA SODICA 0.1 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	hipotiroidismo	DIARREA	4
	METFORMINA 500 MG X 50 TABLETAS	diabetes mellitus tipo I	URTICARIA	
	PREDNISOLONA 20 MG X 20 TABLETAS	3artritis reumatoide	HIPERTENSION DISTENSION ABDOMINAL ABDOMEN, DISTENSION	
	PREDNISOLONA 30 MG/ ML EN 2 ML INY	asma bronquial	PRURITO	
Vitaminas y Minerales	HIDROXOCOBALAMINA 1000 MCG/ML BBO X 5 ML	anemia por enfermedades crónicas	FIEBRE	1
Vacunas	VACUNA ANTIHEMOFILOS	inmunización	ALERGIA	15
	VACUNA ANTIMENINGOCOCCICA BC X 20 DOSIS BBO.(VA-MENGOC-BC)	inmunización	RASH ABDOMINAL	
	2VACUNA ANTIPOLIOMELÍTICA X 25 DOSIS LIQ ORAL	inmunización	VOMITOS IRRITABILIDAD	
	9VACUNA PENTAVALENTE DPT+HB+Hib BBO X 7 DOSIS (HEBERPENTA)	9inmunizacion	CIANOSIS FRIALDAD MARCADA 3RASH FIEBRE ALERGIA VOMITOS DIARREA	
	2VACUNA TOXOIDE TETANICO BBOX 10 DOSIS.	inmunización	ATROFIA SUBCUTANEA EN EL LUGAR DE LA INYECCION INDURACION	
Otros.	2SERTRALINA 50MG TABLETAS	2depresion	TEMBLOR ALTERACIONES VISUALES	5

	AMITRIPTILINA 25 MG X 10 TABLETAS REVESTIDAS	depresión	ARRITMIA	
	RUTASCORBIN X 10 TABLETAS REVESTIDAS (ACIDO ASCORBICO 50MG+RUTINA 30MG)	trombosis	Pujos	
	VENATON GOTAS 30 ML	insuficiencia venosa	DIARREA	

Anexo III. Grupos farmacológicos, Fármacos, Motivo de prescripción, reacción principal y número de reportes del 2017

Grupos de fármacos	**Fármacos**	**Motivo de prescripción**	**Reacción principal**	**# reportes**
Antihipertensivos	2AMLODIPINO 10 MG, EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	2hipertension arterial	2PECHO, DOLOR	5
	ATENOLOL 100 MG X 30 TABLETAS	hipertensión arterial	CONFUSION	
	CAPTOPRIL 25 MG X 20 TABLETAS	hipertensión arterial	EDEMA CONJUNTIVAL	
	DINITRATO ISOSORBIDA 10 MG X 10 TABLETAS.	insuficiencia cardiaca congestiva	VISION BORROSA	
Antibacterianos	4AMPICILLIN 125 MG/5ML P/SUSP FCO. X 60 ML.	otitis media aguda infección tracto urinario 2faringitis	PRURITO 2DIARREA RUBOR	49
	2AMPICILLIN 500 MG X 10 CAPSULAS	bronquitis aguda infección tracto urinario	RASH CUTANEO RUBOR	
	2AZITROMICINA 500 MG X 3 TABLETAS	2alveolitis	2DIARREA	
	4CEFACLOR125 MG SUSP	otitis media aguda Faringitis neumonía bacteriana infección tracto urinario	URTICARIA 2NAUSEAS NERVIOSISMO	
	3CEFALEXINA 125MG/5ML POLVO P/SUSP. 60 ML	infección tracto urinario otitis media aguda bronquitis aguda	DIARREA FIEBRE ICTERICIA	
	5CEFALEXINA 500 MG X 10 CAPSULAS.	3bronquitis aguda otitis media aguda infección tracto urinario	4DIARREA FIEBRE	
	CEFAZOLINA SODICA 1 G BBO	infección tracto urinario	RASH MACULOPAPULAR	
	2CIPROFLOXACINA 0,3% COLIRIO	2queratitis	2EDEMA CONJUNTIVAL	
	6CIPROFLOXACINA 250 MG X 10 TABLETAS	salpingitis crónica 5infeccion tracto urinario	VISION BORROSA 2HIPOTENSION 2ASTENIA	

			DEPRESION	
	3ERITROMICINA 250 MG X 10 TABLETAS	2bronquitis aguda Inflamación pélvica	3NAUSEAS	
	PENICILINA BENZATINICA 1 200 000 U BBO.	amigdalitis	ERUPCION CUTANEA	
	5PENICILINA RAPILENTA 1 000 000 U BBO.	3neumonia bacteriana 2bronquitis aguda	5ERUPCION CUTANEA	
	TETRACICLINA 250 MG X 12 TABLETAS REVESTIDAS	amigdalitis	DIARREA	
	4AMOXICILINA 500 MG X 10 CAPSULAS	2bronquitis aguda bronquitis crónica absceso molar	ERUPCION CUTANEA 2DIARREA ERITEMA MACULOPAPILAR	
	6AMOXICILINA 125 MG/5ML SUSP. FCO. X 60 ML.	2catarro común 3faringitis otitis media aguda	DIARREA 2ABDOMEN, DOLOR ASTENIA NAUSEAS CALAMBRES	
Analgésicos no opioides	DICLOFENACO DE SODIO 25MG/ML X 3ML INY	Cóliconefrítico	VISION BORROSA	16
	DIPIRONA 600 MG. X 2 ML X 1 AMP.	fiebre	EPIGLOTITIS	
	2PIROXICAM 20 MG.X 12 SUPOSITORIOS	2cialtalgia	2HIPERTENSION	
	PIROXICAM 10 MG X 20 TABLETAS.	artritis reumatoide	VISION BORROSA	
	NAPROXEN 250 MG X 50 TABLETAS	artritis reumatoide	HIPERTENSION	
	PARACETAMOL 120MG/5ML SOL. ORAL X 120 ML	fiebre	URTICARIA	
	PARACETAMOL 500 MG X 10 TABLETAS	catarro común	URTICARIA	
	TRAMADOL 50 MG EST. X 3 BLISTER X 20 TABLETAS REVESTIDAS C/U	artritis reumatoide	PALPITACIONES	
	2INDOMETACINA 25 MG X 20 TABLETAS.	2artritis reumatoide	TAQUICARDIA HIPOTENSION	
	IBUPROFENO 100 MG/5ML SUSP. ORAL X 115 ML.	fiebre	RASH MIEMBROS INFERIORES	
	4IBUPROFEN 400 MG X 40 TABLETAS	3artritis reumatoide dismenorrea	DEPRESION CEFALEA 2Ampollas manos y pies	

Analgésicos opioides	FOSFATO DE CDEINA 30 MG	tos seca	CEFALEA	20
	TRAMADOL GOTAS ORALES 100 MG X 15 ML	dolor neoplásico	NAUSEAS	
	2LEVAMISOL 150 MG X 1 TABLETAS.	2ascariasis	NAUSEAS AGEUSIA	
	5MEBENDAZOL 100 MG X 6 TABLETAS.	2ascariasis 2parasitismo intestinal Oxiuros	3URTICARIA CEFALEA VERTIGO	
	4METRONIDAZOL ORAL 250 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	3amebiasis Giardiasis	CEFALEA DOLOR DE PECHO VERTIGO NAUSEAS	
	5SECNIDAZOL 500 MG X 4 TABLETAS REVESTIDAS	2giardiasis 2parasitismo intestinal Amebiasis	SABOR METALICO 2VOMITOS 2NAUSEAS	
	CIMETIDINA 200 MG X 100 TABLETAS	ulcera gástrica	TAQUICARDIA	
	HIDROXIDO ALUMINIO 500 MG X 10 TABLETAS. (HIDROXIDO DE ALUMINIO 0,3G+ TRISILICATO DE MAGNESIO 0,2G)	Esofagitis	EFECTO REBOTE	
Antialérgicos	MECLIZINA 25 MG X 10 TABLETAS	Vómitos	PALPITACIONES	4
	2LORATADINA 10 MG X 10 TABLETAS	rinitis alérgica urticaria	2VISION BORROSA	
	DIFENHIDRAMINA JARABE 12.5MG/5ML FCOX 60 ML	tos de causa alérgica	INQUIETUD	
Antianémicos	2FUMARATO FERROSO 200 MG X 60 TABLETAS.	anemia déficit hierro Embarazo	HECES NEGRAS	5
	FUMARATO FERROSO INFANTIL 150MG/5ML POLVO P/SUSP	anemia déficit hierro	HECES NEGRAS	
	2HIERRO DEXTRANA 50 MG X 1 ML X 1 AMP.	2anemia déficit hierro	2TEMBLORES	
Anticonceptivos (DIU)	CIPRESTA X 63 TABLETAS (CIPROTERONA 2MG+ETINILESTRADIOL 0,05MG)	protección contra embarazo	NAUSEAS	1
Anticoagulantes	DIPIRIDAMOL 25 MG X 20 TABLETAS	insuficiencia venosa	NAUSEAS	1

Anticonvulsivos	VALPROATO DE MAGNESIO 200 MG EST 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	Epilepsia	AMENORREA	1
Antieméticos	METOCLOPRAMIDA 10 MG X 20 TABLETAS.	Migraña	CEFALEA	3
	2DIMENHIDRINATO 50 MG X 10 TABLETAS.	2vomitos	VISION BORROSA ARDOR EPIGASTRICO	
Antiespasmódicos	METILBROMURO HOMATROPINA JARABE 0,3MG/5ML X 120 ML	Hipeclorhidria	MAREO	3
	DOMPERIDONA 10 MG X 30 TABLETAS	Ingesta	ASTENIA	
	METOCLOPRAMIDA 10 MG X 20 TABLETAS.	Migraña	SOMNOLENCIA	
Atiinfeccioso	CIPROFLOXACINA 0,3% COLIRIO	Queratitis	LAGRIMEO	1
Antiinflamatorios y antipruriginoso	PREDNISOLONA 0,5% COLIRIO FCO. X 5 ML	Conjuntivitis	PRURITO	1
Antipsicóticos	FLUFENAZINA 2.5 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	esquizofrenia paranoide	TEMBLOR	1
Catárticos y laxantes	2BISACODILO 5MG X 10 TABLETAS REVESTIDAS	2constipacion	2COLICOS	2
Desinfectantes y antisépticos	IODO-POVIDONA 10% SOLUCION X 120 ML.	Herida	QUEMAZON, SENSACION EN EXTREMIDADES	1
Diuréticos	HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG	cirrosis hepática	ANOREXIA	1
Hipolipemeantes	3ATORVASTATINA 20 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	2hipercolesterolemia Hiperlipidemias	3CALAMBRES	7
	4ATORVASTATINA 20 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	4hiperlipidemias	ESPASMOS 2CALAMBRES ARTRALGIA	
Relajantes musculares	3METOCARBAMOL 500 MG EST.X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	Cervicalgia Cialtalgia espasmo muscular	HIPERTENSION DOLOR QUEMANTE ERUPCION CUTANEA	6
	BACLOFENO 10 MG X 50 TABLETAS.	esclerosis múltiple	CONFUSION	
	2IBUPROFEN 400 MG X 40 TABLETAS.	2sacrolumbalgia	2CUELLO, RIGIDEZ	
Sedantes y	IMIPRAMINA 25 MG X 10 TABLETAS REVESTIDAS	Depresión	TAQUICARDIA	8

ansiolíticos	3CLORDIAZEPOXIDO 10 MG X 20 TABLETAS	2ansiedad Insomnio	2VOMITOS CEFALEA	
	2ALPRAZOLAM 0,5MG/5ML SOL ORAL FCO. X 118 ML.	2ansiedad	2CONFUSION	
	ALPRAZOLAM 0.5 MG X 30 TAB	Ansiedad	HIPERTENSION	
	TRIFLUOPERAZINA 1 MG X 20 TABLETAS	Ansiedad	DEBILIDAD MUSCULAR	
Vasculares periféricos	2RUTASCORBIN X 10 TABLETAS REVESTIDAS (ACIDO ASCORBICO 50MG+RUTINA 30MG)	insuficiencia venosa ulceras miembros inferiores	DIARREA DOLOR QUEMANTE	6
	4PENTOXIFILINA 400 MG X 20 TABLETAS	3ulceras miembros inferiores insuficiencia venosa	3HIPOTENSION SOMNOLENCIA	
Antiasmáticos	3SALBUTAMOL JARABE 2MG/5ML FCO. X 120 ML	3asma bronquial	TAQUICARDIA 2IRRITABILIDAD	5
	2TEOFILINA 170 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	2asma bronquial	HIPOTENSION FIEBRE	
Antimicóticos	KETOCONAZOL 200 MG TABLETAS.	pitiriasis versicolor	ERUPCION CUTANEA	3
	NISTATINA POLVO P/SUSP.ORAL 500 000 UI/5ML FCO.X 60 ML.	Estomatitis	ERUPCION CUTANEA	
	TOLNAFTATO 1 %	pitiriasis versicolor	DERMATITIS DE CONTACTO	
Hormonas	DEXAMETASONA 0.75 MG X 20 TABLETAS.	Enfermedad reumática	EDEMA	5
	2PREDNISOLONA 20 MG X 20 TABLETAS	Faringitis artritis reumatoide	VOMITOS ABDOMEN, DISTENSION	
	2PREDNISOLONA 30 MG/ ML EN 2 ML INY	2asma bronquial	2PRURITO	
Vitaminas y Minerales	VITAMINA A 25,000 UI X 30 TABLETAS	Hipertiroidismo	DIARREA	3
	2HIDROXOCOBALAMINA 1000 MCG/ML BBO X 5 ML	2anemia por enfermedades crónicas	2FIEBRE	
Vacunas	VACUNA ANTIMENINGOCOCCICA BC X 20 DOSIS BBO.(VA-MENGOC-BC)	Inmunización	ENROJECIMIENTO EN EL AREA DE APLICACIÓN	5

	3VACUNA PENTAVALENTE DPT+HB+Hib BBO X 7 DOSIS (HEBERPENTA)	3inmunizacion	RASH CUTANEO VOMITOS DIARREA	
	VACUNA TRIPLE VIRAL BBO. X 10 DOSIS (PRS)	Inmunización	ERUPCION EN ABDOMEN Y MIEMBROS INFERIORES	
Otros.	RUTASCORBIN X 10 TABLETAS REVESTIDAS (ACIDO ASCORBICO 50MG+RUTINA 30MG)	Trombosis	Pujos	1

Anexo III. Grupos farmacológicos, Fármacos, Motivo de prescripción, reacción principal y número de reportes del 2018

Grupos de fármacos	**Fármacos**	**Motivo de prescripción**	**Reacción principal**	**# reportes**
Antihipertensivos	AMLODIPINO 10 MG, EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	hipertensión arterial	PECHO, DOLOR	5
	2CAPTOPRIL 25 MG X 20 TABLETAS	hipertensión hipertensión arterial	TAQUICARDIA EDEMA CONJUNTIVAL	
	2METILDOPA 250 MG X 50 TABLETAS.	2hipertension y embarazo	SOMNOLENCIA SEQUEDAD BUCAL	
Antibacterianos	ACIDO NALIDIXICO 500 MG X 10 TABLETAS.	Infección del tracto urinario	ASTENIA	
	9AMOXICILINA 125 MG/5ML SUSP. FCO. X 60 ML	3otitis media aguda 5faringitis bronquitis aguda	2CALAMBRES DISTENCION ABDOMINAL 4DIARREA VOMITOS RASH	
	4AMOXICILINA 500 MG X 10 CAPSULAS	faringitis 2otitis media aguda bronquitis aguda	ASTENIA MARCADA 2ERUPCION CUTANEA RASH	
	AMPICILLIN 125 MG/5ML P/SUSP FCO. X 60 ML.	6faringitis 3bronquitis aguda	3RUBOR 3PRURITO 2RASH DIARREA	
	3AZITROMICINA 200MG SOL. ORAL	faringitis neumonía bacteriana otitis media aguda	CEFALEA 2SOMNOLENCIA	
	4AZITROMICINA 500 MG X 3 TABLETAS	bronquitis aguda 3ITU	ERITEMA SUPERIOR TORAX 2PALPITACIONES FATIGA	Y ESPALDA

	3CEFACLOR125 MG SUSP	2infeccion tracto urinario faringoamigdalitis	2NERVIOSISMO RASH	
	3CEFALEXINA 125MG/5ML POLVO P/SUSP. 60 ML	neumonía bacteriana 2bronquitis aguda	2ICTERICIA URTICARIA	
	CEFALEXINA 250MG/5ML POLVO P/SUSP. 60 ML	otitis media aguda	NAUSEAS	
	8CEFALEXINA 500 MG X 10 CAPSULAS.	3otitis media aguda 3bronquitis aguda ITU sinusitis	5DOLOR ARTICULAR 3DIARREA	
	GENTAMICINA 80 MG. X 2 ML. AMP.	Queratitis	EDEMA CONJUNTIVAL	
	2PENICILINA RAPILENTA 1 000 000 U BBO.	neumonía bacteriana bronquitis aguda	2ERUPCION CUTANEA	
	CIPROFLOXACINA 0,3% COLIRIO	2infeccion tracto urinario	2HIPOTENSION	
	CO-TRIMOXAZOL POLVO P/SUSP.ORAL X 60 ML	neumonía bacteriana	NAUSEAS	
	CIPROFLOXACINA 250 MG X 10 TABLETAS	bronquitis crónica	NAUSEAS	
	CO-TRIMOXAZOL TABLETA	infección tracto urinario	ERUPCION CUTANEA	
	TETRACICLINA 250 MG X 12 TABLETAS REVESTIDAS	Abceso alveolar agudo	DIARREA	
	6ERITROMICINA 250 MG X 10 TABLETAS	3inflamacion pélvica 3Neumonia bacteriana	DIARREA 5NAUSEAS	
	6AMPICILLIN 500 MG X 10 CAPSULAS	2infeccion tracto urinario 2neumonia bacteriana bronquitis aguda otitis media aguda	2RUBOR 2DIARREA RASH NAUSEAS	
Analgésicos no opioides	2PIROXICAM 20 MG.X 12 SUPOSITORIOS	cialtalgia Inflamaciónpélvica	HIPERTENSION ARDOR	4
	2PARACETAMOL 500 MG X 10 TABLETAS	2artritis reumatoide	2URTICARIA	
Analgésicos opioides	2TRAMADOL 50 MG EST. X 3 BLISTER X 20 TABLETAS REVESTIDAS C/U	2cialtalgia	CEFALEA MAREOS	2
Antiparasitarios	ALBENDAZOL 200MG/TABS. FCO. X 10 TABLETAS	parasitismo intestinal	Diarrea	15

	LEVAMISOL 150 MG X 1 TABLETAS.	defensas bajas	CEFALEA	
	3MEBENDAZOL 100 MG X 6 TABLETAS.	parasitismo intestinal 2ascariasis	URTICARIA 2VERTIGOS	
	METRONIDAZOL ORAL 250 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	amebiasis	CEFALEA	
	3METRONIDAZOL VAGINAL 500 MG EST. X 2 BLISTER X 6 TABLETAS C/U.	inflamación cuello uterino 2inflamacion aguda uterina	3CEFALEA	
	6SECNIDAZOL 500 MG X 4 TABLETAS REVESTIDAS	2amebiasis 4giardiasis	5NAUSEAS SABOR METALICO	
	PIPERAZINA JARABE 500MG/5ML FCO. X 120	ascariasis	VISION BORROSA	
Antiácidos y antihulcerosos	RANITIDINA 150 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS REVESTIDAS C/U	ulcera gástrica	BRADICARDIA	4
	ALIDEN (HIDRÓXIDO DE MAGNESIO+ HIDRÓXIDO DE ALUMINIO) FCO	dispepsia	DIARREA	
	CIMETIDINA 200 MG X 100 TABLETAS	ulcera gástrica	TAQUICARDIA	
	OMEPRAZOL 20 MG X 14 CAPSULAS	ulcera gástrica	MAREO	
Antialérgicos	CLORFENIRAMINA 0.04% JARABE	rinitis alérgica	PESADILLAS	6
	2DEXCLORFENIRAMINA 2 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	2rinitis alérgica	SOMNOLENCIA DEBILIDAD	
	3DIFENHIDRAMINA 25 MGX 10 TABLETAS	2rinitis alérgica laringitis y traqueitis	INTRANQUILIDAD PALPITACIONES TEMBLOR	
	DIFENHIDRAMINA JARABE 12.5MG/5ML FCOX 60 ML	tos	INTRANQUILIDAD	
	2LORATADINA 1 MG/ML JARABE X 120 ML	asma bronquial rinitis alérgica	VISION BORROSA CEFALEA	
Antianémicos	2FUMARATO FERROSO 200 MG X 60 TABLETAS.	2embarazo	2HECES NEGRAS	4
	2FUMARATO FERROSO INFANTIL 150MG/5ML POLVO P/SUSP.	2anemia déficit hierro	2HECES NEGRAS	
Antieméticos	METOCLOPRAMIDA 10 MG X 20 TABLETAS.	digestión lenta	FATIGA	2
	METOCLOPRAMIDA GOTAS 1MG/ML FCO. X 15 ML	migraña	SOMNOLENCIA	
Atiinfeccioso	2GENTAMICINA COLIRIO 0,3% X 5 ML.	2operación	2INFLAMACION OCULAR	2

Antiglaucomatos os y mióticos	PILOCARPINA 2% COLIRIO FCO. X 5 ML	hipertensión ocular	NAUSEAS	1
Antivirales	ACICLOVIR 200 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABS. C/U.	Herpe simple	ANOREXIA	1
Antipsicóticos	RISPERIDONA 1 MG/ML SOL ORAL EST X UN FCO AMBAR CON 118 ML	demencia	MAREOS	1
Catárticos y laxantes	3BISACODILO 5MG X 10 TABLETAS REVESTIDAS	3constipacion	3COLICOS	3
Desinfectantes y antisépticos	ACIDO NALIDIXICO 500 MG X 10 TABLETAS.	Infección del tracto urinario	ANOREXIA	1
Diuréticos	2FUROSEMIDA 40 MG X 20 TABLETAS.	edemas miembros inferiores Edemas	DIARREA NAUSEAS	5
	3HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG	3cirrosis hepática	3ANOREXIA	
Antiinflamatorios intestinales	2SALAZOSULFAPIRIDINA 0,5 G X 40 TABLETAS.	2enfermedad de crohn	INSOMNIO ALUCINACIONES	2
Hipolipemeantes	ATORVASTATINA 10 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	HIPERCOLESTEROLEMIA	CALAMBRES	7
	6ATORVASTATINA 20 MG EST. X 3 BLISTER X 10 TABS C/U	HIPERCOLESTEROLEMIA 5hiperlipidemias	CALAMBRES 4ARTRALGIA VOMITOS	
Relajantes musculares	IBUPROFEN 400 MG X 40 TABLETAS.	sacrolumbalgia	CUELLO, RIGIDEZ	2
	METOCARBAMOL 500 MG EST.X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	cialtalgia	EDEMA PALPEBRAL	
Sedantes y ansiolíticos	2ALPRAZOLAM 0.5 MG X 30 TAB	esquizofrenia insomnio	RIGIDEZ MANDIBULAR CONFUSION	4
	NITRAZEPAM 5 MG X 20 TABLETAS.	insomnio	VERTIGO	
	DIAZEPAM 5 MG X 20 TABLETAS	ansiedad	HIPOTENSION	
Vasculares periféricos	PENTOXIFILINA 400 MG X 20 TABLETAS	ulceras miembros inferiores	HIPOTENSION	4
	3RUTASCORBIN X 10 TABLETAS REVESTIDAS (ACIDO ASCORBICO 50MG+RUTINA 30MG)	3insuficincia vascular periférica	MAREO 2DIARREA	

Antiasmáticos	3SALBUTAMOL JARABE 2MG/5ML FCO. X 120 ML	falta de aire 2asma bronquial	RUBOR FACIAL 2TAQUICARDIA	5
	2TEOFILINA 170 MG EST. X 2 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	2asma bronquial	DEPRESION RUBOR FACIAL	
Antimicóticos	2NISTATINA POLVO P/SUSP.ORAL 500 000 UI/5ML FCO.X 60 ML.	infección oral bacteriana estomatitis	DIARREA NAUSEAS	2
Hormonas	2PREDNISOLONA 20 MG X 20 TABLETAS	artritis reumatoide EPOC descompensada	ABDOMEN, DISTENSION DEBILIDAD MUSCULAR	4
	METIMAZOL 5 MG X 20 TABLETAS	hipertiroidismo	NAUSEAS	
	ESTROGENO CONJUGADOS CREMA VAGINAL X 25 G	vaginitis atrófica	NAUSEAS	
Vitaminas y Minerales	2CARBONATO DE CALCIO 0.5 G EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U.	2embarazo	DEBILIDAD MUSCULAR VOMITOS	4
	ERGOCALCIFEROL 200,000 U X 1 ML X 1 AMP	déficit de calcio	DEBILIDAD MUSCULAR	
	PRENATAL EST. X 3 BLISTER X 10 TABLETAS C/U	embarazo	NAUSEAS	
Vacunas	VACUNA ANTITETÁNICA, ANTIDIFTERICA Y ANTIPERTUSSIS (DPT) BBO X10 DOSIS.	inmunización	FIEBRE	2
	VACUNA TRIPLE VIRAL BBO. X 10 DOSIS (PRS)	Inmunización	VOMITOS	
Otros.	2METFORMINA 500 MG X 50 TABLETAS	2diabetes mellitus	2DIARREA	5
	2TERAZOSINA-2, 2 MG/TAB BLISTER X 10 TABLETAS	2hiperplasia prostática	DEPRESION VISION BORROSA	
	TERAZOSINA-5, 5 MG/TAB FRASCO X 90 TABLETAS	hiperplasia prostática	SEQUEDAD BUCAL	