

# La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos

Pharmacovigilance in Cuba and Adverse Reactions to Drugs Underreporting

Farmacovigilância em Cuba e Subnotificações de Reações Adversas a Medicamentos

Pharmacovigilance à Cuba et Sous-déclaration des Réactions Indésirables aux Médicaments

Sury Saday Tarragó Portelles<sup>1</sup>, Rosario Gravier Hernández<sup>2</sup>, Lizette Gil del Valle<sup>3</sup>

DOI: 10.19136/hs.a18n1.2514

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido: 10 de mayo de 2018. Fecha de aceptado: 15 de junio de 2018.

Autor de correspondencia

Sury Saday Tarragó Portelles. Dirección postal: Avenida Novia del Mediodía km 6 ½ La Lisa, La Habana.  
Cuba Correo electrónico: suryt@ipk.sld.cu

## Resumen

**Objetivo:** Efectuar una revisión de los conocimientos sobre la Farmacovigilancia, el suministro de información sobre sospechas de RAM, que es tanto un deber moral para el médico y otros profesionales de salud como un aspecto de la atención al paciente y la infranotificación de estos reportes.

**Material y métodos:** La revisión fue realizada en las bases de datos LILACS, PAHO, SciELO, EMBASE, PubMed e Infomed, los motores de búsqueda Google y Google Scholar donde se colocaron palabras claves para la búsqueda de la información en artículos originales, tesis, otros artículos de revisión bibliográfica y revistas de elevado índice de citación publicados desde 1937 a 2017, en los idiomas español o inglés.

**Resultados:** Se identificaron 100 artículos, de los cuales 30 fueron seleccionados como útiles verificados para actualizar los conceptos relacionados con las disciplinas de Farmacovigilancia. En la práctica clínica existen varios factores que pueden dificultar la detección de las RAM y como consecuencia contribuir a la infranotificación.

**Conclusiones:** La infranotificación en Farmacovigilancia es una realidad mundial, observándose que la mayoría de las publicaciones analizadas que proceden de Europa (Alemania, España y Reino Unido) y en países de América Latina como Colombia, reconocen bajos índices de notificación.

**Palabras claves:** Infranotificación; reacción adversa a medicamentos; farmacovigilancia; notificación.

---

<sup>1</sup>Lic. en Ciencias Farmacéuticas, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" Departamento de Investigaciones Farmacológicas. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6211-559X>

<sup>2</sup>Lic. en Bioquímica y Biología Molecular, MSc. en Farmacología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Departamento de Investigaciones Farmacológicas. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3080-4918>

<sup>3</sup>Lic. en Bioquímica, DrC en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Titular, Prof. Auxiliar, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Departamento de Investigaciones Farmacológicas. Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8455-5518>

## Abstract

**Object:** The article proposes a pharmacovigilance knowledge review, the provision of information on suspicion of AMR, which is both a moral duty for the doctor and other health professionals and an aspect of patient care and the underreporting of them.

**Materials and methods:** The review was carried out in the databases LILACS, PAHO, SciELO, EMBASE, PubMed and Infomed, the Google search engines and Google Scholar where keywords were placed for the search of the information in original articles, theses, other articles of bibliographic review and high citation index journals published from 1937 to 2017, in Spanish or English.

**Results:** Consequently 100 articles were identified, 30 of which were selected as verified tools to update the concepts related to Pharmacovigilance discipline. There are several factors in clinical practice that can hinder the detection of ADR and it could contribute to under-reporting.

**Conclusion:** In pharmacovigilance the under-reporting is a global reality, noting that most of the analyzed publications come from Europe (Germany, Spain and the United Kingdom) and in Latin American countries such as Colombia, recognize low reporting rates.

**Keywords:** Underreporting; adverse drug reaction; pharmacovigilance; notification.

## Resumo

**Objetivo:** O artigo propõe uma revisão de literatura sobre farmacovigilância, fornecendo informações sobre suspeitas de RAM, que é um dever moral para os médicos e outros profissionais de saúde como um aspecto da assistência ao doente e subnotificação desses relatórios.

**Materiais e métodos:** A pesquisa foi realizada nas bases de dados LILACS, PAHO, SciELO, EMBASE, PubMed e Infomed, nos motores de busca Google e Google Scholar, onde foram colocadas as palavras-chave para encontrar as informações em artigos originais, teses, outros artigos de revisão bibliográfica e de revistas de alto índice de citação publicados de 1937 a 2017, em espanhol ou inglês.

**Resultados:** Foram identificados 100 artigos, dos quais 30 foram selecionados como instrumentos importantes para atualização dos conceitos relacionados à disciplina de farmacovigilância. Na prática clínica, existem vários fatores que podem dificultar a detecção de RAM e, conseqüentemente, contribuir para uma subnotificação.

**Conclusão:** Na farmacovigilância, a subnotificação é uma realidade mundial, observando que a maioria das publicações analisadas provenientes da Europa (Alemanha, Espanha e Reino Unido) e dos países latino-americanos como a Colômbia, reconhecem baixos índices de notificação.

**Palavras-chave:** Subnotificação; reação adversa a medicamentos; farmacovigilância; notificação.

## Résumé

**Objectif:** Procéder à une revue de littérature des connaissances sur la pharmacovigilance et la fourniture d'informations sur la suspicion de Réactions Indésirables aux Médicaments (RIM), qui est autant un devoir moral pour le médecin et pour d'autres professionnels de la santé qu'un aspect des soins aux patients, ainsi que sur la sous-déclaration.

**Matériaux et méthodes:** La revue a été réalisée à l'aide des bases de données LILACS, PAHO, SciELO, EMBASE, PubMed et INFOMED, et des moteurs de recherche Google et Google Scholar, en utilisant des mots clés pour chercher des informations dans des articles originaux, thèses, articles de revue de littérature et revues ayant des indices de citations élevés, publiés entre 1937 et 2017, en espagnol ou en anglais.

**Résultats:** 100 articles ont été identifiés, dont 30 ont été sélectionnés comme utiles pour actualiser les concepts en relation avec les disciplines impliquées dans la pharmacovigilance. Dans la pratique clinique, plusieurs facteurs peuvent entraver la détection des RIM et, par conséquent, contribuer à la sous-déclaration.

**Conclusions:** La sous-déclaration en pharmacovigilance est une réalité mondiale. Dans la plupart des publications analysées provenant d'Europe (Allemagne, Espagne et Royaume-Uni) et des pays d'Amérique latine comme la Colombie, on a pu observer la reconnaissance d'un faible taux de déclaration.

**Mots-clés:** Sous-déclaration; Réaction indésirable aux médicaments; Pharmacovigilance; Notification.

## Introducción

Los medicamentos son productos claves en la eliminación y el control de numerosas enfermedades, en el bienestar general de la población y en el incremento de la esperanza de vida a nivel global. Para su registro y posterior comercialización, los medicamentos requieren diversos estudios, no sólo para demostrar su eficacia, sino también para determinar su seguridad, y así garantizar su efectividad en la población general.

Los fármacos, de manera general, no están libres de generar respuestas nocivas y no intencionadas, las cuales son denominadas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Se ha descrito que la incidencia global de las RAM puede ser desde 6,1% a 18,1% en pacientes hospitalizados, describiéndose una serie de factores que determinan una mayor probabilidad de generarla, tales como el género, edad, polimorfismos genéticos, etnia, embarazo, patologías asociadas, daño renal o hepático y polifarmacia. Las consecuencias de las RAM pueden ser variadas y de gran impacto en la salud pública. Se han reconocidas como un problema clínico frecuente y una causa importante de morbilidad y mortalidad. Además, repercuten en el factor económico y financiero tanto de los individuos como de los sistemas de salud<sup>1</sup>.

En el estudio de Pirmohamed y cols<sup>2</sup> se detectaron 1 225 ingresos relacionados a las RAM, lo cual significó una prevalencia de un 6,5%, siendo las RAM directamente responsables del 80% de los casos. Un estudio llevado a cabo en Reino Unido demuestra que 1 de cada 15 hospitalizaciones está causada por las RAM. En Europa se estima que más de 100 000 personas mueren cada año como consecuencia de las RAM, y más de 2 millones sufren RAM graves<sup>3</sup>. En España, un estudio reciente revela que el 37,4% de los efectos adversos asociados a la hospitalización estaban relacionados con la medicación<sup>4</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las RAM son una de las 10 primeras causas de defunción en todo el Mundo<sup>5</sup>. Es por ello importante detectar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos, que constituye el fundamento de acción de la Farmacovigilancia (FV). Las redes y en ellas los puntos focales de FV son algunas de las herramientas más valiosas para cumplir estos objetivos. Si bien algunas RAM pueden ser impredecibles, existe evidencia de que el 62,3% de ellas son potencialmente prevenibles<sup>6</sup>.

En la práctica clínica existen varios factores que pueden dificultar la detección de las RAM y como consecuencia contribuir a la infranotificación. El efecto adverso puede ocurrir muy inusualmente a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida. Además las RAM pueden afectar a

cualquier órgano o sistema, por lo que la aparición de otros signos y síntomas pueden ser consideradas manifestaciones de la enfermedad que se está tratando, o síntomas de un nuevo padecimiento<sup>7</sup>.

Existen diferentes formas de notificación de la sospecha de RAM, entre ellas: la notificación espontánea, la vigilancia intensiva o activa y el reporte directo de la población, entre otros<sup>8</sup>. En Cuba, con el objetivo de vigilar la seguridad de los medicamentos, una vez comercializados, se creó la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Esta unidad recibe, por el sistema de notificación espontánea, un promedio anual de 8 000 reportes de sospechas de RAM, cuya fuente principal de información son los reportes espontáneos provenientes de médicos y de otros profesionales de la salud (farmacéuticos y enfermeros). Sin embargo, aún no existe un sistema normalizado para que la población notifique de forma directa la sospecha de RAM, por lo que siempre habrá un subregistro para los casos en los que los pacientes no acuden a consulta por una RAM, o las informan al médico, pero estos no las notifican al centro de Farmacovigilancia<sup>9</sup>.

La OMS ha propuesto un seguimiento constante de todos los medicamentos comercializados. Sin embargo, un porcentaje de RAM podrían no estar siendo detectadas o informadas. En el Reino Unido, se estima un sub-reporte de RAM de medicamentos recién comercializados del 91%. En Colombia el sub-reporte es cercano al 73% y, aunque la prevalencia de RAM en la población ambulatoria no es precisa, se estima en un 6%,<sup>10</sup> reforzando la tesis sobre la baja notificación de ellas. Al existir dificultades en la notificación, no existe un conocimiento real de la problemática.

Las notificaciones de las RAM son los métodos más eficientes y frecuentemente utilizados para identificar nuevos riesgos de seguridad de los medicamentos, que permitan construir al perfil de seguridad de cualquier fármaco a largo plazo y prevenirlos, aunque siempre es una limitante la infranotificación.

Teniendo en cuenta las razones anteriormente mencionadas y con fin incentivar a la notificación de RAM el artículo propone una revisión de los conocimientos sobre la Farmacovigilancia, el suministro de información sobre sospechas de RAM, que es tanto un deber moral para el médico y otros profesionales de salud como un aspecto de la atención al paciente y la infranotificación de estos reportes.

## Materiales y métodos

Para la selección de la información actualizada relacionada con el tema, se introdujeron como criterios de búsqueda las siguientes palabras: infranotificación; reacción adversa a medicamentos; Farmacovigilancia y notificación. La revisión fue realizada en las bases de datos LILACS, PAHO, SciELO,

EMBASE, PubMed e Infomed. Se utilizaron los motores de búsqueda Google y Google Scholar donde se identificaron datos de artículos originales, tesis, otros artículos de revisión bibliográfica y revistas de elevado índice de citación, publicados desde 1937 a 2017, en los idiomas español o inglés.

## Resultados

La FV es la actividad de las ciencias de la salud que permite recolectar información, analizar, tomar decisiones y difundir información sobre las RAM. Se fundamenta en la cooperación de los profesionales de la salud, particularmente los médicos, enfermeros y farmacéuticos que se organizan en puntos focales y tributan a un comité farmacoterapéutico como se implementa en Cuba. La FV es una de las principales herramientas de la farmacoepidemiología, que se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos y promoverlos<sup>11</sup>. En la revisión se identificaron 100 artículos, de los cuales 30 fueron seleccionados como útiles verificados para actualizar los conceptos relacionados con las disciplina de Farmacovigilancia.

Esta área del conocimiento surge en la década del 60 del siglo XX, en respuesta a los relevantes fracasos terapéuticos ocurridos con la introducción de nuevos fármacos para atender los procesos salud-enfermedad de la población<sup>12</sup>.

La primera advertencia sobre los riesgos de los medicamentos tiene lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando fallecieron más de 100 niños luego de ingerir un elixir de sulfanilamida contaminado con un solvente orgánico. Posteriormente en 1961 la aparición epidémica de focomelia, un problema congénito causado por el consumo de la talidomina en Europa, por el cual nacieron en todo el mundo más de 10 000 niños malformados, la mitad de los cuales murieron por malformaciones incompatibles con la vida, lo que motivó la introducción de cambios importantes en las regulaciones farmacéuticas<sup>13</sup>.

La OMS elaboró un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos denominado Vigilancia Farmacéutica Internacional. Este programa tiene el objetivo de aglutinar los datos existentes sobre las RAM. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de RAM. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo fueron creando centros nacionales de FV para registrar las RAM<sup>14, 15</sup>.

Cuba se vincula al programa internacional de FV a través del Sistema Cubano de Farmacovigilancia (SCFV) que surge en 1999 como un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces. Está

integrado por especialistas de la UCNFV Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y sus 16 unidades coordinadoras provinciales. Además también lo integran los especialistas del Grupo de Seguridad del Departamento de Vigilancia Poscomercialización, de la Subdirección de Vigilancia e Inspecciones del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Hasta la fecha se ha implementado en todo el país un programa de FV para todos los profesionales, técnicos de la salud y pacientes en general. Los cuales pueden notificar mediante el modelo de reporte creado al efecto, modelo oficial del Ministerio de Salud Pública 33-36-03<sup>16</sup>.

El sistema de FV cubano trabaja de forma organizada y garantiza sus actividades en los niveles municipal, provincial y nacional, a través de la creación de procedimientos normalizados de trabajo. Posee una base datos, FarmaVigiC que almacena las notificaciones de RAM del país y emite informes anuales, que demuestran la existencia de RAM. Considera como RAM no descrita, las que no aparecen en el Formulario Nacional de Medicamentos<sup>14</sup>.

### *Objetivos de la Farmacovigilancia*

La Farmacovigilancia tiene un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia de los pacientes tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional, por lo que sus principales objetivos son<sup>17</sup>:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la Farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

La unidad en Cuba funciona como el órgano técnico-científico que desarrolla la política de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública e integra las actividades de los centros provinciales y de otros programas concertados de Farmacovigilancia en un sistema único. Las funciones más relevantes de UCNFV son<sup>18</sup>:

- Coordinar la actividad de los centros provinciales de Farmacovigilancia, unificar criterios sobre el método de trabajo y prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM.
- Definir, diseñar y desarrollar los sistemas de tratamientos de la información y administrar la base de datos nacional (central).

- Depurar y validar la información contenida en la base de datos central.
- Recibir, valorar, procesar y emitir información sobre sospechas de RAM o cualquier otro problema relacionado con su eficacia durante su aplicación clínica.
- Colaborar con los centros de otros países y organismos internacionales en la generación de señales de alarma sobre productos de comercialización internacional.
- Prestar apoyo científico-técnico a todos los organismos del MINSAP y del Estado, que así lo requieran en la evaluación de los acontecimientos ocurridos en la Fase IV de los ensayos clínicos.
- Realizar y coordinar estudios científicos sobre la seguridad de los medicamentos y elaborar informes para la comisión Nacional de Farmacovigilancia y autoridades sanitarias.
- Intercambiar información con organismos internacionales en materia de Farmacovigilancia y representar a Cuba ante ellos.
- Formar personal en materia de Farmacovigilancia en colaboración con Universidades, Facultades de Ciencias médicas y otras entidades.
- Suministrar información a los laboratorios productores de los productos objeto de sospechas.
- Efectuar balances de beneficio-riesgo de los medicamentos que están en el mercado.
- Efectuar perfiles de seguridad de los medicamentos que están en el mercado.

Cabe resaltar que la FV empieza desde el mismo momento en que se comienza a utilizar una sustancia con fines terapéuticos en humanos; es decir, inicia desde las primeras fases de investigación del fármaco y continúa acompañando al producto durante toda su existencia. Los métodos y estrategias más utilizados para recolectar información según la fase del desarrollo del medicamento son:

1. Fases de investigación I, II y III. En estos ensayos clínicos controlados fases se utilizan estudios de farmacocinética, farmacodinamia y vigilancia activa con el fin de generar un perfil de eficacia y seguridad del producto que permita a las autoridades regulatorias decidir o no su comercialización.

2. Fase postcomercialización. Una vez el producto ha sido registrado para su comercialización, el método fundamental utilizado en FV es el reporte voluntario o comunicación espontánea.

Los estudios de FV, también llamados de postcomercialización o de fase IV, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar RAM y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento. La detección de RAM en

el período precomercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida y generalmente homogénea, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres humanos), por lo que las RAM poco frecuentes o de lento desarrollo son más probables de detectar en las etapas de postcomercialización<sup>19</sup>.

### *Métodos de Farmacovigilancia*

Son varios los sistemas o métodos para el desarrollo de las actividades de Farmacovigilancia. 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.

I. Métodos Pasivos: Se refiere a la recolección de RAM de manera espontánea.

- a.- Notificación espontánea o anecdótica
- b.- Notificación voluntaria o tarjeta amarilla

II. Métodos Epidemiológicos: Tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de las RAM y el uso de medicamentos, los que pueden ser:

- 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: Se fundamenta en la recolección de datos de forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales que pueden combinarse inducida por los medicamentos en grupos bien definidos de la población<sup>20</sup>. Se dividen en dos grandes grupos:

- a.- Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.
- b.- Diagnóstico de RAM a partir del diagnóstico hospitalario.

El núcleo fundamental de trabajo de muchos sistemas entre ellos el sistema cubano de FV es la notificación de sospechas de reacciones adversas, a través del programa de Notificación Espontánea.

Notificación espontánea: Es la técnica en la que el investigador no interviene, no controla las variables, simplemente está atento y anota aquello que ocurre rápidamente, lo que le permite alertar al personal médico y al equipo de salud sobre el uso del medicamento y los riesgos de reacciones desconocidas. Dentro de sus ventajas están que es barata, sencilla, alerta rápidamente sobre una RAM, por lo que es un indicador precoz, monitoriza gran cantidad de fármacos y detecta más o menos efectos a largo plazo.

**Limitaciones<sup>21</sup>:**

- Depende de la persona, de su atención y voluntad de informar
- Poca sensibilidad
- Se dificulta su seguimiento
- Puede crear falsas alarmas

**Reacción Adversa Medicamentosa**

La OMS define las RAM como: “cualquier respuesta al uso de un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a dosis normalmente administradas en seres humanos con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de una función fisiológica”<sup>22</sup>.

La acción farmacológica de los fármacos con fines terapéuticos está unida al riesgo de aparición de efectos indeseables, y todos los fármacos, aún utilizados correctamente, pueden causar efectos no deseados. Sin embargo, deben evitarse estas reacciones cuando son debidas al uso inadecuado de la medicación y prevenirlas para reducir en lo posible sus consecuencias en los pacientes cuando se hace inevitable el uso de fármacos para tratar a un enfermo<sup>23</sup>.

Hay diversas circunstancias que tienden a dificultar la identificación de las RAM y a menudo pueden pasar inadvertidas si no son consideradas y estudiadas desde una perspectiva farmacoepidemiológica. Un metaanálisis de estudios sobre RAM, estima que estas son responsables del 1-3% de las consultas de atención primaria, 3-4% de las consultas en los servicios de urgencias de hospitales y el 3-6% de los ingresos hospitalarios. Entre los pacientes hospitalizados, una proporción que oscila entre 10% y el 30% desarrollan RAM durante su estadía hospitalaria, lo que con frecuencia tiende a prolongarla. Además, el 0.32% de los pacientes hospitalizados fallecen a consecuencia de ellas<sup>24</sup>.

**Tipo de RAM**

**Tipo A:** Resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. En general su letalidad es baja. Un ejemplo sería la bradicardia por bloqueadores beta-adrenérgicos.

**Tipo B:** Son efectos totalmente aberrantes, no predecibles sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales en un paciente cuyo organismo presenta una farmacocinética normal del medicamento administrado. Aunque su incidencia y mortalidad son bajas, su letalidad puede ser alta. Ejemplo de este tipo de RAM sería la hipertermia maligna por anestésico, la porfiria aguda y la enorme mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica.

**Tipo C:** En ésta categoría se encuentran los efectos asociados a tratamientos prolongados (por ejemplo, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos).

**Tipo D:** Estas RAM son las que se producen por efecto retardado, como por ejemplo, la carcinogénesis o la teratogénesis<sup>25</sup>.

Lo interesante, de realizar sistemáticamente FV, es que permite profundizar en el conocimiento de un fármaco<sup>19</sup>.

*Las reacciones adversas también se pueden clasificar de acuerdo a su gravedad:*

**Mortal:** Es aquella que conduce directa o indirectamente a la muerte del paciente.

**Grave:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente.

**Moderada:** La reacción provoca hospitalización o atención en el Servicio de Urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente.

**Leve:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento<sup>26</sup>.

**Significación clínica de las RAM:**

Las RAM pueden ser clasificadas según su significación clínica en<sup>27</sup>:

**Alta:** Constituye una amenaza para la vida del paciente; requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la RAM.

**Moderada:** Requiere de cambios en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.

**Baja:** No necesita tratamiento, ni prolongación de la hospitalización.

Las RAM en función de la frecuencia, se clasifican de la siguiente forma<sup>28</sup>:

**Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa  $\geq 1/10$ .

**Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10.

**Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1 000 pero menor de 1/100.

**Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10 000 pero menor que 1/1.000.

**Muy rara:** Se producen con una frecuencia menor de 1/10 000.

**¿Cómo notificar una RAM?**

Los profesionales sanitarios de Atención Primaria de Salud, ante un paciente en el que observa un conjunto de signos, síntomas o alteración de algún examen de laboratorio, que lo hacen sospechar una posible asociación con la utilización previa de un medicamento, deben iniciar el proceso de notificación. En Cuba, los profesionales lo pueden comunicar mediante el modelo 33-36-03 (modelo oficial del ministerio de

salud) al jefe de grupo básico de trabajo o al director técnico de la farmacia comunitaria o al director de la farmacia principal municipal, los que deben entregar al Farmacoepidemiólogo (Presidente del comité farmacoterapéutico municipal). Los profesionales sanitarios en los hospitales, están involucrados con pacientes, tanto ingresados como de cuerpo de guardia. Estos pueden comunicarlo al Farmacoepidemiólogo del hospital o al director técnico - administrativo de la farmacia del hospital, estos se encargaran de velar por la calidad del llenado del modelo y de discutir las mismas en el comité farmacoterapéutico<sup>29</sup>.

### *La Infranotificación de sospecha de Reacciones Adversas*

La infranotificación de sospechas de RAM hace referencia a una menor notificación de la que cabría esperar, es decir, no se notifican todas las RAM que tienen lugar en la realidad. Este hecho limita la capacidad del sistema en cuanto a la detección y cuantificación de los problemas de seguridad asociados al uso de los medicamentos; lo que puede retrasar la detección de señales y ocasionar una subestimación de la magnitud de un problema. Sin embargo, en la detección de señales no sólo es importante la cantidad de notificaciones, sino también la pertinencia de los casos notificados y la calidad de los datos.

La infranotificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios, es un fenómeno común en todos los países. Es difícil, sin embargo, corregirla ya que su amplitud es desconocida y muy variable. Incluso en los centros de FV ya establecidos la proporción de RAM graves notificadas puede no ser superior al 10%. Además, ha sido reportado que la tasa media de infranotificación, obtenida a través de 37 estudios revisados, es del 94%. Varios de los países que participan desde hace años en el Programa Internacional de FV de la OMS reciben 200 o más notificaciones de RAM por millón de habitantes anualmente, remitidas, aproximadamente, por el 10% de los médicos de cada país. En otros países, no obstante, las tasas de notificación son mucho más bajas<sup>24</sup>. En el reporte estadístico de octubre del 2012, Cuba ocupó el lugar 11, por delante de Australia, Alemania, España, Italia entre otros países; siendo el de mayor reporte en América Latina con la calidad requerida, pero sin estudios sobre la repercusión de la infranotificación<sup>30</sup>. Una de las causas que incide en la infranotificación es que los notificadores reportan aquello que le sea evidentemente atribuido al fármaco, muchas veces relacionado con problemas de calidad, no reconociendo aquellos síntomas que consideran "normales", por ya estar descritos en la literatura. Un estudio realizado por Alfonso<sup>30</sup> muestra que el Sistema Cubano posee cifras bajas de reportes en grupos de pacientes con edades extremas, considerados de riesgo, reportando un 17,8 % de las notificaciones en pacientes mayores de 60 años. Varios factores podrían ser los influyentes en este aspecto, por citar algunos: el desconocimiento sobre la vigilancia de poblaciones especiales, el embarazo y la lactancia, la dificultad para diferenciar entre la enfermedad y la reacción adversa, el insuficiente conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia del anciano y el niño, el poco dominio desde el punto de vista farmacológico de las

contraindicaciones y de las interacciones medicamentosas en la edad geriátrica y pediátrica, y la baja percepción del riesgo de RAM por los profesionales y familiares<sup>30</sup>.

Las notificaciones espontáneas de RAM comprenden el principal método de detección de señales en FV, pues son efectivas para la identificación de RAM graves e inesperadas, errores de medicación, baja efectividad terapéutica y problemas de calidad de medicamentos.

Se estima que solo entre el 5% y el 10% de las RAM son notificadas. De este modo, la principal limitación del método pasivo del análisis de la seguridad de medicamentos es el subregistro de los casos, el cual disminuye la sensibilidad de detección de RAM, dificulta la estimación de la frecuencia en que ocurren, así como la evaluación de la gravedad y del impacto sobre la salud de los pacientes<sup>24,31</sup>.

Los factores que originan la infranotificación de RAM han sido objeto de diversos estudios realizados en diferentes países. Inman en 1976, presentó una lista de actitudes relacionadas a causas de subregistro de RAM<sup>19</sup>:

- 1) Complacencia (creencia de que las RAM graves ya están bien documentadas cuando el medicamento es comercializado);
- 2) Miedo de involucrarse en un litigio judicial (proceso legal);
- 3) Culpa por haber sido responsable por el daño observado en el paciente;
- 4) Ambición por agrupar y publicar serie de casos o beneficio financiero;
- 5) Ignorancia de como describir la notificación (crear que solamente RAM graves e inesperadas deban ser notificadas);
- 6) Inseguridad en reportar solo sospechas de RAM (creencia en que se debe notificar solamente cuando hay seguridad de que el daño fue causado por el uso de determinado medicamento);
- 7) Indiferencia, o sea, falta de interés, tiempo u otras disculpas relacionadas a la prórroga del relato de los daños causados por el uso de medicamentos.

En general, se han identificado varios aspectos sobre los que se podría incidir con el fin de incrementar las notificaciones de sospechas de RAM en aquellos países dotados de un Sistema de Notificación Espontánea. Entre los más relevantes estarían el conocimiento, o la formación relacionada con FV, y la toma de conciencia por parte de los profesionales sanitarios acerca de la importancia de notificar y de su responsabilidad como notificadores. Además, se ha señalado la idoneidad para diseñar estrategias combinadas que modifiquen tanto factores intrínsecos (el conocimiento y las actitudes) como factores extrínsecos (relación entre el profesional sanitario y sus pacientes, y con el Sistema Nacional de Salud y la industria farmacéutica), para mejorar la participación de los profesionales sanitarios en el sistema de notificación de sospechas de RAM<sup>24</sup>.

Por tanto es necesario desarrollar estrategias con el fin de mejorar el reporte de las RAM. A los profesionales de la salud incluyendo enfermeras, farmacéuticos y pacientes se les debe educar de forma continua acerca de esta temática para incidir en la actitud y el comportamiento hacia el registro de las RAM, aspecto que debe ser monitorizado. Además se deben implementar nuevos métodos de notificación que también puedan ser utilizados por profesionales no médicos y pacientes, de fácil acceso y con control administrativo, pues su calidad no puede garantizarse sin dicho control.

## Conclusiones

La infranotificación de las RAM es un problema en el uso de los medicamentos en el que autoridades, laboratorios, profesionales sanitarios y los pacientes deberían comprometerse para conocer la verdadera seguridad de los mismos. El impacto científico más relevante en este campo puede surgir de profundizar y extender con alcance nacional los estudios de Farmacovigilancia para tomar conocimiento de la seguridad de los fármacos y promover un uso racional, científico y adecuado de los mismos, en beneficio de la comunidad.

## Referencias

- 1 Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014;142:998-1005. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007>
- 2 Munir-Pirmohamed, James S, Shaun Meakin, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to Hospital: Propective Analysis of 18 820 Patients. *BMJ* [Internet]. 2004;324:15-9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- 3 Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* [Internet]. 279:1200-5. doi:10.1001/jama.279.15.1200
- 4 Nogerreda-Moreno F, Diaz-Rosselló B. Causas de infranotificación de reacciones adversas a medicamentos en la comunidad autónoma de las Islas Baleares. *Medicina Balear* [Internet]. 2006;21:42-5. Disponible en: [http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/import/2006\\_v21\\_n2/Medicina\\_Balear2006v21n2p042.pdf](http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/import/2006_v21_n2/Medicina_Balear2006v21n2p042.pdf)
- 5 OMS. Medicamentos, seguridad y reacciones adversas. Ginebra.2016 [citado 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int>.
- 6 WHO. Geneva: Health Organization 2004 [citado 15 de marzo]. Disponible en: <http://www.who.int>.
- 7 Rego J, Leyva C, Pérez-Sánchez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2007;(41)3. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far07307.pdf>
- 8 Grootheest K, Graaf L, Jong V, L B. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, 's-Hertogenbosch. The Netherlands [Internet]. 2013;26(4):211-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12608885>
- 9 UCNFV. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. 2017 Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc...](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc...)
- 10 Edwards R. An agenda for UK clinical pharmacology Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012;73(6):979-82 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04236.x>
- 11 Gil A, Amell A, Manrique R, editors. La farmacovigilancia aspectos generales y metodológicos [Internet]. 2008 Disponible en: [www.atlantico.gov.co/images/...vigilancia/1\\_bima\\_v1-no-4-oct-dic\\_2013\\_online.pdf](http://www.atlantico.gov.co/images/...vigilancia/1_bima_v1-no-4-oct-dic_2013_online.pdf)
- 12 Sedeño C. Atención Farmacéutica y Farmacovigilancia. *Revista Cubana Farm* [Internet]. 2014;14(2):28-32. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S003475152014000400017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S003475152014000400017)
- 13 Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. Farmacovigilancia en Chile y el mundo. *Rev chil infectol* [Internet]. 2002 [citado 2016 Jun 19]; 19 (Suppl 1): S42-S45. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008>.
- 14 Castillo M. Conocimiento de farmacovigilancia y reporte de reacciones adversas. México: Universidad Veracruzana; 2014.
- 15 Reyes R. Farmacovigilancia en instituciones de salud. *Revista Médica Sur México* [Internet]. 2011;18 (3):102-11. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf>
- 16 MINSAP. Programa Nacional de Medicamentos de Cuba. Formulario Nacional de Medicamentos [Internet] 2014. p. 2-6. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=861>
- 17 Valsecia M. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia: conceptos. UNNE 2015; Argentina.

- 18 Jiménez-López G, Debesa-García F, González-Delgado B, Ávila-Pérez J, Pérez-Peña J. El Sistema Cubano de farmacovigilancia: seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2006;40(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152006000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002)
- 19 Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos). 2003- 2009. *Rev. méd. Chile* [Internet] 143( 7 ): 880-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009>
- 20 UNCB. Desarrollo de fármacos y regulaciones sobre medicamentos [Internet]. 2015. Disponible en: [https://www.msdsalud.es/Assets/docs/dossier\\_msd/proceso-aprobacion-farmaco.pdf](https://www.msdsalud.es/Assets/docs/dossier_msd/proceso-aprobacion-farmaco.pdf)
- 21 SCNFV. Acciones a desarrollar en el sistema cubano de Farmacovigilancia para notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos [Internet]. 2014. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc...](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc...)
- 22 Debesa-García F, Jiménez G, Pérez-Peña J. Vigilancia farmacológica internacional en cuba. Situación actual [Internet]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/03/vigilancia-farmacologica.pdf>
- 23 Amariles P, Hincapié J, Jiménez C, Gutiérrez F, Giraldo N. Farmacoseguridad: farmacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico. *Rev Medellín* [Internet]. 2011. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Pedro\\_Amariles/publication/216072972\\_Farmacoseguridad\\_Farmacovigilancia\\_y\\_Seguimiento\\_Farmacoterapeutico/links/0b30982bf281fd9540479ab6/Farmacoseguridad-Farmacovigilancia-y-Seguimiento-Farmacoterapeutico.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Pedro_Amariles/publication/216072972_Farmacoseguridad_Farmacovigilancia_y_Seguimiento_Farmacoterapeutico/links/0b30982bf281fd9540479ab6/Farmacoseguridad-Farmacovigilancia-y-Seguimiento-Farmacoterapeutico.pdf)
- 24 Ministerio de Salud Pública. Acciones a desarrollar en el sistema cubano de Farmacovigilancia para notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos [Internet]. 2003:01. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/pno-notificacion.pdf>
- 25 Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev. méd. Chile* [Internet]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009>
- 26 Valsecia M. Farmacoepidemiología y farmacovigilancia: conceptos. UNNE. Presentación XIV encuentro anual GAPURMED [Internet]. 2005. Disponible en. [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13\\_farmacovigi.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf)
- 27 N D. Folleto de Conferencias de Farmacoterapia. Reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Disponible en: <http://www.claroline.cnt.uo.edu.cu> 2015.
- 28 Fernando H, Miguel A, Ortiz A. Clasificación de las RAM CIOSM [Internet]. Disponible en: [https://es.unionpedia.org/Criterios\\_CIOSM\\_de\\_clasificación\\_de\\_las\\_RAM](https://es.unionpedia.org/Criterios_CIOSM_de_clasificación_de_las_RAM)
- 29 WHO. The importance of pharmacovigilance. World Health Organization & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [Internet]. 2002. Disponible en: [apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/](https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/)
- 30 Alfonso I. Reacciones adversas a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003 – 2012. ENSAP [Internet]. 2014. Disponible en: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662016000200012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012)
- 31 Zamora L, Bess D, Zamora C. Validación de un cuestionario para evaluar causas administrativas de la baja notificación de reacciones adversas a los medicamentos. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2016;39(6):352–57. Disponible en: [https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm...39-06-352..](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm...39-06-352..)