

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia en el mundo sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, la cual resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal de medicamentos que no deja de crecer en variedad y potencia. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad –sobre todo si aún no están descritos–, se notifique y analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a los profesionales sanitarios (1).

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” (1).

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.

Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe (1,2).

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente 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 en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia. La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces (1,2).

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que en ese momento sólo se hayan comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. En ocasiones son apenas 500, y rara vez superan los 5000, quienes han recibido el fármaco antes de su salida al mercado (3,4).

Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico. Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento (4).

La estrategia de la farmacoepidemiología comienza a desarrollarse en Cuba en el año 1996, ya que era necesario contar con una disciplina nueva que abarcara todos los aspectos relacionados con el medicamento durante su tránsito, desde la producción hasta el consumo; para ello se definió como centro rector el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), creado en junio de ese año,

cuya estructura descansa en una red nacional formada por 175 centros municipales de Farmacoepidemiología, ubicados en una farmacia seleccionada en cada municipio y que a partir de ese momento se conoce como farmacia principal municipal (FPM) (5).

Regida metodológicamente por el CDF, en esta farmacia radica la presidencia del Comité Farmacoterapéutico Municipal, órgano multidisciplinario de evaluación y control del uso racional de los medicamentos en el territorio, este comité está dirigido por un médico especialista en Medicina General Integral, entrenado en Farmacoepidemiología (5).

El sistema cubano de farmacovigilancia está integrado por 16 unidades provinciales (incluida la de Cubanacán Turismo y Salud en el año 2002). En el país se ha implementado un programa de farmacovigilancia para todos los profesionales y técnicos de la salud, con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados con los medicamentos comercializados (6).

Como primer paso se definen y discuten con las provincias cuales serían las tareas a realizar y los objetivos a alcanzar a corto, mediano y largo plazo, comienza así la consolidación de trabajo de este sistema. A partir de 1era Reunión Nacional de Farmacovigilancia, efectuada en el CDF en septiembre de 2000, surgen los indicadores para medir el trabajo, se definen conceptos necesarios como el de RAM importante y medicamentos a seguir de forma intensiva, y se da una primera formación a los responsables provinciales. El mecanismo creado comenzó a dar sus frutos y el año 2000 cierra con resultados muy buenos; se destaca la calidad de las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFV), sobre todo en el último trimestre de este año (6,7).

Como resultado del trabajo desarrollado y la acción desplegada por los farmacoepidemiólogos de la red; en los últimos años se ha sobrepasado la cifra de 7 000 notificaciones, que si se compara con las recibidas hasta el año 1995,

muestra claramente el impacto que ha tenido la red de Farmacoepidemiología en esta actividad (7).

Actualmente se comercializa nacional e internacionalmente el Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FSC-G) cubano, al respecto, Ior^R LeukoCIM es un factor de colonias granulocíticas recombinante producido por el Centro de Inmunología Molecular de La Habana (Cuba), cuya extensión nacional a través de ensayos clínicos en fase IV ha producido un impacto en la asistencia médica cubana, lo cual ya ha sido revelado en publicaciones científicas. El factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF, por sus siglas en inglés), es una citosina -- hormona glicoproteica producida por monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales--, su liberación está regulada por IL-1, endotoxina y factor de necrosis tumoral. Sobre sus células diana, que son progenitores mieloides tardíos vinculados a la serie granulocítica, el G-CSF aumenta su índice mitótico, acorta el tiempo de tránsito de los neutrófilos en la médula ósea y reduce también la apoptosis de neutrófilos, aunque además de sus efectos cuantitativos en la cifra de neutrófilos, el factor estimulante también modula la actividad de los neutrófilos maduros y de los progenitores granulocíticos tardíos (8,9).

Problema: ¿Cuál sería el comportamiento de variables clínicas y hemoquímicas de eventos adversos, durante la aplicación del Factor Estimulante de Colonia de Granulocitos, en pacientes con Ictus isquémico en la sala de UCIM del Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila?

OBJETIVOS

Objetivo general: Describir el comportamiento de variables clínicas y hemoquímicas de eventos adversos, durante la aplicación del Factor Estimulante de Colonia de Granulocitos en pacientes con Ictus isquémico en la sala de UCIM del Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar los pacientes según variables sociodemográficas de edad y sexo.
2. Identificar el tiempo de los eventos adversos reportados y la dosis total de FSC-G utilizada en la muestra de estudio.
3. Describir el conteo absoluto de leucocitos polimorfonucleares en sangre reportado en pacientes con o sin reacción adversa medicamentosa.
4. Describir las variables hemoquímicas de hemoglobina, plaquetas, enzimas hepáticas, fosfatasa y ácido úrico por evaluación inicial y final en la muestra de estudio.

MARCO TEÓRICO

Factor estimulante. Introducción:

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF) son factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la maduración de las células progenitoras de la médula ósea a granulocitos y monocitos. Ambos tienen un efecto similar en los precursores mielomonocíticos. El G-CSF es más selectivo para las líneas granulocíticas, estimulando la producción de neutrófilos y, aunque en menor grado, también estimula la producción de monocitos; mientras el GM-CSF estimula la producción de neutrófilos, monocitos y eosinófilos (8).

Estos factores estimulantes de colonias se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de la neutropenia inducida por la quimioterapia, aunque también se han usado en el tratamiento de neutropenias no asociadas con quimioterapia, como neutropenias congénitas, anemia aplásica, neutropenia del SIDA y para ayudar a la recuperación tras trasplante de médula ósea (9,10).

Los efectos secundarios de los factores estimulantes de colonias de granulocitos generalmente son escasos y bien tolerados. Se han descrito dolores óseos localizados en la columna, costillas y esternón, generalmente no relacionados con la dosis, que duran desde unos minutos a una hora después de la administración del G-CSF (9,10).

Otros efectos secundarios incluyen esplenomegalia asintomática y alteraciones analíticas como elevación del lactato deshidrogenasa (LDH), transaminasas (ALT, AST) y fosfatasa alcalina (FA), pero raramente es necesario suspender la medicación (11).

Coincidiendo con el incremento de neutrófilos puede apreciarse un aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (35%), fosfatasa alcalina leucocitaria, lactatodeshidrogenasa (50%), gammaglutamiltranspectidasa (10%) y ácido úrico (25%) (12). Estos efectos son reversibles, leves o moderados y dosis-dependientes. También se puede producir esplenomegalia sin sintomatología

acompañante. Con menor frecuencia se observan molestias urinarias principalmente disuria leve o moderada; descensos transitorios de la tensión arterial que no precisan tratamiento médico; náuseas, vómitos y diarreas.

Se han descrito diversos tipos de erupciones cutáneas relacionadas con factores estimulantes de colonias, siendo más frecuentes en relación con la administración de GM-CSF que con G-CSF. Las reacciones en pacientes tratados con G-CSF son raras. Puede exacerbar enfermedades inflamatorias o autoinmunes preexistentes, presumiblemente por la estimulación de la proliferación y activación de los neutrófilos en los sitios de inflamación crónica, aunque también puede inducir dermatosis de novo. Las erupciones cutáneas aparecen con dosis que varían desde 0,3 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{día}$ hasta 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, probablemente dependiendo de la susceptibilidad individual de cada paciente. De todas formas la aparición de lesiones cutáneas es más frecuente cuanto mayor sea la dosis administrada y las lesiones tienden a disminuir o desaparecer al reducir la dosis de G-CSF (9-11).

Manifestaciones cutáneas que se han descrito asociadas con la administración de G-CSF incluyen:

- Reacciones en los sitios de inyección como prurito, eritema y placas eritemato-edematosas. Negrin y cols. (13) no observaron lesiones cutáneas localizadas en los sitios de inyección de G-CSF con dosis de 0,1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Sin embargo, Samlaska y cols. describieron un caso de reacción localizada en el sitio de inyección con dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ que se controló con la administración de corticoides tópicos. Posteriormente la paciente recibió dosis mayores de G-CSF (300 $\mu\text{g}/\text{día}$), sin aparición de nuevas lesiones cutáneas. Desde el punto de vista histopatológico, Samlaska y cols. describieron un infiltrado perivascular compuesto por células mononucleares y eosinófilos junto con alteraciones epidérmicas que consistían en acantosis, paraqueratosis focal, disqueratosis focal, degeneración vacuolar de la basal y microabscesos intraepidérmicos de eosinófilos (14).

Reacciones a distancia, incluyendo:

- **Síndrome de Sweet**, es una erupción cutánea rara en pacientes con G-CSF. Aunque los pacientes que desarrollan síndrome de Sweet después de la administración tienen una enfermedad maligna subyacente, la dermatosis neutrofílica aguda se puede atribuir a la administración de factores estimulantes de colonias debido a la relación temporal existente entre la administración de G-CSF y la aparición de síndrome de Sweet, así como la desaparición de las lesiones al suspender dicha medicación. La aparición de las lesiones cutáneas coincide generalmente con el aumento de los neutrófilos en sangre periférica y desaparecen al descender el número de neutrófilos, aunque alguno de los casos aparece sin neutrofilia asociada (15-22).
- **Piodermia gangrenosa**. sólo hemos encontrado en la literatura dos casos de piodermia gangrenosa asociada con la administración de G-CSF. Ross y cols. describieron un caso de piodermia gangrenosa en asociación con G-CSF, proponiendo que, de manera similar a lo que sucede en el síndrome de Sweet, las dermatosis neutrofílicas en pacientes tratados con G-CSF podrían deberse al efecto de esta citocina estimulando la producción y función de los neutrófilos (23). Johson y cols. describieron el caso de un paciente de 28 años con un tumor de células germinales no seminomatoso en el testículo derecho. Tras la administración de G-CSF subcutáneo a dosis de 480 µg/día para tratar la neutropenia inducida por la quimioterapia, desarrolló una piodermia gangrenosa (24).
- **Vasculitis leucocitoclástica**. Ocurre en el 6% de los pacientes con neutropenias benignas crónicas tratados con G-CSF, siendo raro en pacientes con neutropenia asociada a quimioterapia. Aparece cuando el número de neutrófilos aumenta por encima de lo normal como un efecto del G-CSF. La aparición de vasculitis cutánea puede prevenirse manteniendo el número de neutrófilos por debajo de 800/mm³. La erupción generalmente

se resuelve espontáneamente al suspender o al disminuir la dosis de G-CSF. Se han descrito pocos casos en la literatura (25-29).

- **Foliculitis.** Ostlere y cols. describieron un paciente con un síndrome mielodisplásico que desarrolló una foliculitis recurrente en relación con la administración de G-CSF (30). Las lesiones aparecían a las 24 horas de cada inyección de G-CSF (300 µg) y duraban una a dos semanas.
- **Exacerbación de acné.** Lee y cols. describieron exacerbación de acné en un paciente tratado con G-CSF tras cada inyección del mismo (31).
- **Erupciones cutáneas generalizadas.** Glass y cols. describieron tres pacientes que, tras la administración de G-CSF, desarrollaron erupciones cutáneas generalizadas que comenzaban como pápulas o placas induradas, algunas de ellas de configuración anular, localizadas fundamentalmente en los miembros, que posteriormente se generalizaban. Estas erupciones generalizadas aparecieron con dosis que variaban entre 10 µg/kg/día y 30 µg/kg/día y desaparecían al disminuir la dosis de G-CSF, excepto en un paciente en el que fue preciso retirar el G-CSF. Desde el punto de vista histopatológico, estos autores observaron, en el estudio con hematoxilina-eosina, que estos pacientes presentaban un cuadro histológico característico, que consistía en un infiltrado perivascular e intersticial superficial compuesto fundamentalmente por grandes histiocitos, con un citoplasma amplio y eosinofílico. Datos histopatológicos similares se observaban en nuestro caso. Estos autores postularon la posibilidad de que el G-CSF estimulase los histiocitos fijos en los tejidos (dendrocitos dérmicos), causando un aumento en su número y tamaño. La alta concentración de G-CSF en la piel se ha propuesto como mecanismo inductor de la producción de citocinas por las células residentes, incluyendo otros factores estimulantes de colonias e interleucinas. La activación de la función de los macrófagos podría estimular su producción de factor de necrosis tumoral alfa que estimularía la quimiotaxis de monocitos derivada de los queratinocitos. Los monocitos activados podrían aumentar la

reacción inflamatoria produciendo IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa. También han propuesto que el aumento de la expresión de ELAM-1 y VCAM-1 en los vasos sanguíneos podría influir en la patogenia, promoviendo la adherencia leucocitaria (32). La presencia de histiocitos grandes y con un citoplasma amplio y pálido se ha descrito con más frecuencia, y como un hallazgo característico, en pacientes tratados con GM-CSF (33,34), aunque no es específico de las erupciones por factores estimulantes de colonias, ya que Valks y cols. presentaron cinco pacientes tratados con quimioterapia, de los cuales tres habían recibido factores estimulantes de colonias y otros dos únicamente habían recibido quimioterapia y todos ellos presentaban hallazgos histopatológicos similares a los descritos en relación con factores estimulantes de colonias, mostrando un infiltrado en la dermis compuesto de grandes histiocitos intersticiales (35). Zalka y cols. también describieron como un hallazgo histopatológico característico en pacientes tratados con factores estimulantes de colonias la presencia de elastofagocitosis por los macrófagos presentes en la dermis (36), pero, en opinión del autor este hallazgo no puede considerarse como característico, ya que es un patrón histológico inespecífico de diversos procesos inflamatorios que cursan con infiltrado de histiocitos en áreas de elastosis actínica (37).

También se ha descrito exacerbación de enfermedades previas como vasculitis o psoriasis (13).

Finalmente, Yamashita y cols. describieron dos pacientes con leucemia mieloide aguda que, durante el tratamiento con dosis de 250 µg/día de G-CSF, desarrollaron una erupción cutánea generalizada, cuyo estudio histopatológico demostró una infiltración difusa de la dermis por neutrófilos y células mononucleares atípicas con aumento de la relación núcleo/citoplasma y núcleos irregulares e hipercromáticos, morfológicamente idénticas y con los mismos marcadores inmunohistoquímicos que las de la médula ósea. En el momento de la erupción no se observaron células leucémicas en sangre periférica ni en la médula

ósea y las lesiones remitieron espontáneamente al suspender el G-CSF, permaneciendo los pacientes en remisión completa (38).

Todavía no se dispone de ensayos clínicos suficientes para detectar interacciones con otros fármacos.

El G-CSF endógeno es esencial para la producción de neutrófilos necesarios en las defensas del organismo. El desarrollo de G-CSF recombinante humano ha permitido, aunque todavía en fase de investigación, obtener resultados muy satisfactorios en diferentes patologías en las cuales el denominador común es la neutropenia (39,40). Al incrementar el recuento de neutrófilos, maduros y normofuncionantes, disminuye la duración de la neutropenia, y, por lo tanto, la incidencia de procesos infecciosos secundarios. Ha tenido un impacto muy importante en la práctica clínica, sobre todo en hematología y oncología.

Reacciones adversas al medicamento:

La importancia de las RAM es superior a la que se le suele conceder. Los datos de incidencia de las RAM varían dentro de límites muy amplios: desde el 0,7% hasta el 35%, dependiendo del tipo y la orientación de los estudios realizados. Se estima que entre un 15 y 30% de los pacientes hospitalizados presenta como mínimo una reacción adversa a algún fármaco (41).

A nivel mundial encontramos que en Estados Unidos de Norteamérica las RAM representan el 15.1% de los pacientes hospitalizados en cambio en Europa, Francia tiene una prevalencia de reacciones adversas del 14.7% en población adulta de sus centros hospitalarios; y Suiza reporta un 17% de reacciones adversas, encontrándose en primer lugar los medicamentos los medicamentos empleados para tratar las enfermedades infecciosas y parasitarias, seguidos de los citostáticos y analgésicos (42).

¿Cómo reconocer reacciones adversas a medicamentos?

De hecho las reacciones adversas a medicamentos pueden actuar a través de las mismas vías fisiológicas y patológicas como actúan las enfermedades, lo cual

dificulta o hace imposible distinguirlos. Sin embargo, la siguiente secuencia de pasos puede ser de ayuda en la determinación de reacciones adversas a medicamentos (42,43):

1. Asegure que el medicamento ordenado es el medicamento que se está utilizando por parte del paciente y en la dosis prescrita.
2. Verifique que el inicio de la sospecha a reacción adversa tuvo lugar después de la administración del medicamento, no antes y verifique cuidadosamente lo observado en el paciente.
3. Determine el intervalo entre el inicio del tratamiento con el medicamento y el comienzo del evento.
4. Evalúe la situación después de suspender o disminuir la dosis y monitoreo el estado del paciente. Si resulta apropiado restituya la administración del medicamento y observe si hay recurrencia del evento adverso.
5. Explore causas alternativas (fuera del medicamento) que pudieran por ellas mismas haber ocasionado la reacción.
6. Use información de literatura relevante reciente y su experiencia como profesional de la salud en materia de reacciones adversas a medicamentos y verifique si existen reportes previos concluyentes de esta reacción. El centro Nacional de Farmacovigilancia y los centros de información sobre medicamentos son fuentes importantes de información acerca de las reacciones adversas a medicamentos.
7. Reporte cualquier sospecha de reacción adversa a medicamento a la persona designada por el hospital para notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia o hágalo usted directamente.

Clasificación de las RAM: las reacciones adversas se clasifican atendiendo a su gravedad o severidad en:

1. Leves: Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
2. Moderadas: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
3. 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.

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce (43).

Relación de causalidad: el factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de la relación de causalidad entre el fármaco administrado (o uno de los fármacos administrados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos (43).

Numerosas publicaciones recomiendan preguntas que debe hacerse el médico para adquirir una idea sobre la probabilidad de que la relación entre el uso del fármaco y la aparición del acontecimiento clínico en estudio sea causal. Entre las más importantes se encuentran las siguientes (44):

- 1) ¿El paciente estaba usando el fármaco antes de que se produjera el RAM?
A veces el establecimiento de esa secuencia temporal adecuada parece obvio y sencillo, pero en otros casos no lo es tanto. Hay muchas reacciones que se manifiestan clínicamente y son diagnosticadas mucho después de haberse producido, como por ejemplo, una anemia aplásica. En realidad,

cuando no se puede definir de manera exacta el momento del comienzo de un RAM, puede resultar difícil establecer la secuencia temporal entre la administración del fármaco y su aparición.

- 2) ¿Resulta lógica o biológicamente plausible la aparición del RAM? Está claro que la aparición de cáncer gástrico unas semanas después de comenzar tratamiento con un antiulceroso no puede considerarse como índice razonable de relación de causalidad.
- 3) ¿Existen otros factores, además del fármaco sospechoso, que puedan causar el acontecimiento adverso? Entre los factores pueden ser considerados se encuentran: otros fármacos, la enfermedad que motivó la indicación del medicamento, otra enfermedad concomitante o la exposición a productos no farmacológicos.
- 4) ¿Las propiedades farmacológicas del medicamento pueden explicar la aparición de la RAM?, ¿Existen referencias bibliográficas que hallan descrito este acontecimiento adverso o algún cuadro similar para ese medicamento?
- 5) ¿Qué sucedió con la RAM al retirar el medicamento? ¿mejoró el paciente? ¿continuó igual? o ¿no se retiró el medicamento? Esta información resulta muy valiosa para la siguiente pregunta.
- 6) ¿El acontecimiento adverso reapareció cuando se volvió a administrar el fármaco? En los casos donde es posible la reexposición (bien sea deliberada o inadvertida o intencional) resulta muy significativo que ante una nueva exposición al medicamento ocurra la misma reacción. Sin embargo, este aspecto no es evaluable en el caso de reacciones adversas graves e irreversibles como la muerte.
- 7) ¿En anteriores exposiciones al mismo fármaco o a otros similares, se produjeron episodios iguales o similares al actual?
- 8) ¿Disponemos de otra información que permita esclarecer la causalidad?

La respuesta a estas preguntas puede ayudar enormemente a establecer la existencia o no de una relación causal entre la exposición al fármaco y la aparición

del acontecimiento adverso. Sin embargo, ante un mismo caso dos evaluadores pueden contestar a las preguntas de manera diferente y llegar a conclusiones distintas. Por este motivo se han propuesto diferentes algoritmos o tablas de decisión que generalmente deben responderse de forma dicotómica -si o no (43,44):

- 1) Algoritmo de Naranjo y cols (44): para evaluar la causalidad de un evento adverso, empleando este método, es necesario contestar algunas preguntas y asignar una puntuación final: definitiva, >9; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, <0.
- 2) Algoritmo de Karsh-Lasagna: es el algoritmo más difundido y se recomienda en Cuba por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Su principal limitación es aceptar que deba haber una reaparición tras la re-exposición para que una reacción pueda ser clasificada como definitiva. De forma análoga, ninguna reacción de desenlace mortal podría ser clasificada como definitiva (45).
- 3) Algoritmo WHO-UMC -World Health Organization-Uppsala Monitoring Center criteria: mediante este algoritmo se llega a establecer como remota, posible, probable y muy probable la relación de causalidad entre el uso de un fármaco y el acontecimiento clínico indeseable (46).

La categoría de causalidad dependerá de la respuesta positiva o negativa a las preguntas descritas en los algoritmos. Aunque adicionalmente, siempre es deseable conocer si el evento adverso desapareció al suspender el consumo del fármaco y/o si el evento adverso reapareció al retomar la medicación. Lamentablemente ésta información rara vez está disponible en los reportes (46,47).

Categorías de causalidad:

Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala, son las siguientes (47):

1. 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 otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
2. 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 otros 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.
3. 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 medicamento o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
4. Improbable: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.
5. Condicional / No clasificada: 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.

6. No evaluable / Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Farmacovigilancia: concepto, aplicación y métodos:

La farmacovigilancia: es la actividad de las ciencias de la salud que permite recolectar información, analizar, tomar decisiones y difundir información sobre reacciones adversas a medicamentos. Se fundamenta en la cooperación de los profesionales de la salud, particularmente los médicos (48).

La farmacovigilancia es una herramienta principal de la farmacoepidemiología (disciplina de la farmacología clínica y epidemiología clínica), 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 (48,49).

Para el desarrollo de actividades de farmacovigilancia, existen diversos métodos:

- a) Sistema de notificaciones espontáneas: se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Este es el utilizado por los centros de farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (50).
- b) Sistemas de farmacovigilancia intensiva: se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:
 - Sistemas centrados en el medicamento,
 - Sistemas centrados en el paciente.

c) Estudios epidemiológicos: tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser (51):

- Estudios de cohorte,
- Estudios de casos y control.

El más difundido de los métodos de estudio de la farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea, también llamado de la tarjeta amarilla. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región (51,52).

El registro sanitario de un fármaco no significa que su relación riesgo/beneficio esté establecida, sino que su calidad desde el punto de vista farmacéutico, toxicológico, farmacológico y que los efectos adversos detectados hasta su aprobación, son aceptables. De ahí que sea necesario realizar un programa de vigilancia farmacológica intensiva en las condiciones prácticas de la medicina regenerativa con el fin de determinar si este producto es efectivo y seguro.

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación descriptiva, longitudinal y retrospectiva, que permitió caracterizar el comportamiento de variables clínicas y hematológicas medidas a través de un programa de vigilancia fármaco epidemiológico de eventos adversos, durante la aplicación del Factor Estimulante de Colonia de Granulocitos FEC-G, para la movilización de las células madres autólogas de la médula ósea en pacientes con Ictus Isquémico pertenecientes a la sala de UCIM del Hospital Provincial Docente “Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, en el periodo comprendido entre septiembre de 2015 a noviembre de 2016.

Universo y muestra

El universo de estudio fue constituido por 30 pacientes con diagnóstico de Ictus Isquémico con afectación de la arteria cerebral media y que recibieron tratamiento con FSC-G en la sala de UCIM de la institución de estudio durante el periodo antes comprendido, se trabajó con la totalidad de pacientes del universo por cumplir con criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con ICTUS isquémico cuyos familiares luego de explicarles el propósito de la investigación estén dispuestos a participar mediante la firma del consentimiento informado (ver anexo I).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes elegibles según protocolo de inserción (ver anexo II), pero que por su gravedad no pudieron ser correctamente evaluados en base a los criterios diagnósticos del ICTUS isquémico.

Criterios de salida:

1. Negativa del paciente o familiar de continuar con el tratamiento.
2. Pacientes que fallezcan durante el período de seguimiento.
3. Recuperación neurológica total 100 % antes de 6 horas desde el inicio de los

síntomas.

Métodos de obtención de información.

Los métodos para la obtención de la información fueron la observación y la evaluación mediante escalas a todos los pacientes en estudio. La autora del presente trabajo extrajo de forma independiente los datos sobre el diseño del estudio, las características de los pacientes, las intervenciones y los resultados mediante un formulario de obtención de datos diseñado con anterioridad que recogió las variables de interés para el estudio.

Los factores de crecimiento se administraron con posterioridad a la aparición del ICTUS isquémico y dentro de las primeras 24 horas del evento, con una evaluación inicial y final de las dosis administradas de FSC-G durante 10 días consecutivos posteriores al ingreso, por vía subcutánea; evaluando criterios de causalidad mediante las escalas de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col (44) (ver anexo III), y el algoritmo de causalidad emitida por World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) criteria (ver anexo IV).

El ambiente de realización de la presente investigación se enmarcó en las unidades de Terapia Intermedia del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”

Métodos Empíricos:

1. Observación: Para identificar los signos clínicos de los pacientes con reacciones adversas a medicamentos.
2. Medición: Para determinación de exámenes complementarios.
3. Análisis documental: Lectura de historia clínicas, libros, revistas, tesis.

Fármaco, dosis y vía de administración:

El Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos FSC-G (Hebervital) es un potente factor de crecimiento neuronal con propiedades multimodales:

antiapoptóticas, arteriogénicas y neurogénicas. En modelos animales estimula la regeneración funcional y estructural del SNC.

Presentación: El FSC-G es un 20-kDa glicoproteína que se comercializa en bulbos de 1 ml que contienen: FSC-G 0,30 mg (30MU), sorbitol 50 mg, polisorbato 80:0,04 mg, acetato de sodio 0,123 mg, ácido acético 0,50 mg y agua para inyección. Csp 1,00 ml.

Dosis y vía de administración: Dosis promedio 10 mcg/kg/día (mínimo 9 máximo 13 mcg/kg/día) de FSC-G base, en dosis divididas, administrado durante 10 días consecutivos posteriores al ingreso, por vía subcutánea, sin sobrepasar en ningún caso la dosis total de 1200 mcg/día.

Dosis y vía de administración:

Peso del paciente en kg	Dosis (mcg/día)	Esquema de administración
Menos 65	600	1 bulbo s/c cada 12 horas
Entre 65 -90	900	1 bulbo s/c cada 8 horas
Más de 90	1200	2 bulbos s/c cada 12 horas
Cada bulbo contiene 300 mcg de FCE-G en 1 ml.		

Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central y dispersión.	Según años cumplidos	Número y porcentaje según grupos de edades.
Sexo.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino. Femenino.	Según sexo biológico de pertenencia.	Número y porcentaje según grupos de edades.
Tiempo de aparición de RAM.	Cualitativa nominal politómica.	< 1 h. Entre 1 y 8 h. > 8 h. Indeterminado.	Tiempo transcurrido en horas desde la administración del FSC-G y la aparición de la reacción adversa.	Número y porcentaje según grupos de edades.
Dosis	Cuantitativa discreta.	600 mcg. 900 mcg. 1200 mcg.	Dosis de FSC-G, en 24 horas, al momento de reportarse la RAM.	Número y porcentaje según grupos de edades.
Días de tratamiento	Cuantitativa continua	Del 1 al 10.	Según días de tratamiento al momento de reportar la RAM	Número y porcentaje según grupos de edades.
Conteo de polimorfonucleares (PMN).	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Conteo absoluto de PMN al momento de diagnosticar la RAM, dado en cel/mm ³	Número y porcentaje según grupos de edades.
Causalidad	Cualitativa nominal politómica.	Definitiva Probable Posible Dudosa	Según categorías de causalidad según algoritmo de Naranjo y Col.	Número y porcentaje según grupos de edades.
Conteo absoluto de neutrófilos.	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Determinación del conteo absoluto de neutrófilos por la siguiente fórmula: Conteo global X neutrófilos contados/100, expresados en cel/mm ³	Número y porcentaje según grupos de edades.
Hb	Cuantitativa	Medidas de	Según	Número y

	discreta.	tendencia central y dispersión.	hemograma expresado en gr/L.	por ciento según grupos de edades.
Hematocritos (Hcto).	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Según hemograma expresado en %.	Número y por ciento según grupos de edades.
Conteo de plaquetas	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Según hemograma expresado en mm ³	Número y por ciento según grupos de edades.
TGP	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Constituyente bioquímico de la sangre, expresado en U/l.	Número y por ciento según grupos de edades.
TGO	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Constituyente bioquímico de la sangre, expresado en U/l.	Número y por ciento según grupos de edades.
Fosfatasa alcalina.	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Constituyente bioquímico de la sangre, expresado en U/l.	Número y por ciento según grupos de edades.
GGT (ganmagluta miltransferasa).	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Constituyente bioquímico de la sangre, expresado en U/l.	Número y por ciento según grupos de edades.
Ácido úrico.	Cuantitativa discreta.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Constituyente bioquímico de la sangre, expresado en U/l.	Número y por ciento según grupos de edades.

Procesamiento estadístico.

Para la recolección de los datos se utilizó una base de datos utilizando el sistema estadístico SPSS para Windows versión IBM. SPSS. Statistics v20. Multilingual especialmente diseñado para la investigación.

La información obtenida fue procesada sobre la base del sistema SPSS empleado métodos de estadísticas descriptivas, de distribución de frecuencias, media y desviación estándar.

Los resultados obtenidos se presentaron en tablas diseñados al efecto, en las que se resumió la información con el fin de abordar cada objetivo específico planteado; se realizó posteriormente un análisis del fenómeno estudiado, que permitió, a través del proceso de síntesis y generalización, arribar a conclusiones.

Principios bioéticos

Toda investigación que incluya sujetos humanos debe ser realizada de acuerdo con los cuatro principios éticos básicos: el respeto a la autonomía, la beneficencia, la no-maleficencia y el de justicia. Esta investigación involucra los conocimientos de profesionales que aplicaron el tratamiento neuro-regenerativo a pacientes con accidentes vasculares isquémicos en curso, mediante la aplicación del FSC-G y la movilización hacia la sangre periférica de células madres procedentes de la médula ósea (trasplante autólogo). Todo análisis y correlación fueron basados sobre estrictos requisitos de ética médica y moral, donde los resultados fueron llevados a conclusiones con criterios de expertos y solo en beneficio de los pacientes, la institución y la sociedad.

Se pidió a los familiares de los pacientes seleccionados su consentimiento para participar en el estudio. Se explicó el carácter voluntario de declarar aquellos aspectos que no dañen su dignidad, se insistió en el carácter confidencial de los datos y el manejo anónimo de los participantes, con el uso de códigos de identificación. La autonomía se mantuvo desde la decisión individual de participar o no en la investigación, por lo que familiar leyó, en presencia del investigador, la información necesaria y oportuna sobre el estudio, para posteriormente ambos firmar el acta de consentimiento informado.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo.

Sexo biológico	No.	%	Edad en años			
			Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Masculino	18	60,0	63,9	9,1	41	74
Femenino	12	40,0	67,6	6,0	58	77
Total	30	100,0	65,4	8,1	41	77

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 1 muestra la distribución de pacientes según medidas de tendencia central y de dispersión de las edades y sexo.

Se observaron 18 pacientes pertenecientes al sexo masculino, para un 60,0% del total, y 12 del sexo femenino para el 40,0%.

La media de edades de la serie fue de 65,4 años, las edades se alejaron de la media en unos 8,1 años y los valores mínimo y máximo fueron de 41 y 77 años respectivamente. La media de edades de las féminas resultó ligeramente mayor con 67,4 años en comparación con la media de edades de los masculinos con 63,9 años.

Pérez Nellar (53), en su estudio realizado en la Habana en el Hospital Clínico–Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, reporta que la edad media de estos pacientes es de 64,3 años, donde el sexo femenino represento el 51,8%. Sin embargo Jiménez Guerra en su estudio realizado en Matanzas en el 2000, en el Hospital Militar Dr. Mario Muñoz (54), este reporta que por grupos de edades y sexo se encontró significación estadística, donde el sexo masculino representó el 60,44%, con una mayor frecuencia de ingresos en hombres de 60 a 79 años y en mujeres de 40 a 59 años.

En estudio realizado en Chile por Violeta Díaz (55), sobre evaluación del ataque cerebral en 425 pacientes, esta encontró una incidencia de la enfermedad del

58,1% en mujeres y 41,9% en hombres, además de una edad promedio de los pacientes de la UTAC fue de 68,9%.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según la caracterización de la reacción adversa presentada.

Reacción adversa		No.	%
Reacción adversa medicamentosa	Si	9	30,0
	No	21	70,0
Tiempo entre la administración del FSC-G y la RAM	Ninguna	21	70,0
	Entre 1 y 8 horas	2	6,7
	Más de 8 horas	7	23,3
Dosis en el momento de la RAM	Ninguna	21	70,0
	600 mcg/d	1	3,3
	900 mcg/d	8	26,7
Categoría de la RAM	Ninguna	21	70,0
	Leve	9	30,0
Causalidad de la RAM	No	21	70,0
	Probable	9	30,0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes según diferentes aspectos de la reacción adversa presentada.

Se puede observar que 9 pacientes presentaron reacción adversa medicamentosa para un 30,0% del total, de ellos, 2 presentaron la reacción entre 1 y 8 horas de la administración del FSC-G y 7 la presentaron con más de 8 horas de administrado el medicamento. 1 paciente presentaba dosis de 600 mcg/d al momento de la reacción adversa y 8 la tuvieron con una dosis de 900 mcg/d. Todos los pacientes con reacción adversa presentaron categoría leve y causalidad probable.

La categoría de causalidad dependerá de la respuesta positiva o negativa a las preguntas descritas. Aunque adicionalmente, siempre es deseable conocer si el evento adverso desapareció al suspender el consumo del fármaco y/o si el evento adverso reapareció al retomar la medicación.

Tabla 3. Pacientes según momento de la RAM. y conteo de CMN

Reacción adversa	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Días de medicación al momento de la RAM	4,3	2,3	1	8
Conteo de CMN al momento de la RAM	30,6	11,8	18	58

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 3 muestra la distribución de pacientes según días de medicación y conteo de CMN al momento de la RAM.

Se pudo observar que en los 9 pacientes con reacción adversa medicamentosa, que representa un 30% del total, esta presentó con una media de 4,3 días y una dispersión de 2,3 días como promedio, con valores mínimo y máximo de 1 y 8 respectivamente. El conteo de CMN, presentó una media de 30,6 y los datos se alejaron de la media en 11,8 según valor de la desviación estándar, las cifras extremas fueron de 18 y 58 para esta variable.



Grafico 1 Pacientes según conteo de CMN por evaluación inicial y final.

Fuente: tabla 4

El grafico 1 muestra la distribución de pacientes según el conteo de células movilizadas evaluadas al 3er, 7mo y 10mo días.

Se pudo observar que la media del conteo de células movilizadas al 3er día en los pacientes con reacción adversa medicamentosa, resultó menor (28,4) que la media de los que no padecieron dicha reacción (29,6), mientras que en las demás evaluaciones, resultó mayor el conteo en los pacientes con reacción medicamentosa, con valores de 40,7 al 7mo día y 51,0 al 10mo día experimentando siempre una tendencia al aumento en la totalidad de los pacientes.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), ha disminuido la frecuencia de complicaciones infecciosas asociadas y como efecto aumentan los valores de neutrófilos en sangre periférica (56).

En un estudio similar realizado en Santiago de Cuba, por Quevedo y cols. (57), estos refieren que la respuesta global del G-CSF Ior® LeukoCIM sobre el sistema granulopoyético-neutrófilos fue positiva, los conteos absolutos de leucocitos y neutrófilos estuvieron muy por encima de $4,5 \times 10^9/L$ y $1,5 \times 10^9/L$, respectivamente. Estos resultados se correspondieron con lo señalado por otros investigadores (58-60).

Tabla 5. Pacientes según hemoglobina y plaquetas por evaluación inicial y final.

Hemoglobina y plaquetas	RAM	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Hb (gr/L) inicial	Si	9	135,8	9,5	117	146
	No	21	129,5	10,2	110	148
Hb (gr/L) 10mo día	Si	9	135,1	8,7	120	149
	No	21	131,8	9,5	110	145
Conteo de plaquetas (mm3) inicial	Si	9	204,1	23,0	160	250
	No	21	204,5	31,8	150	280
Conteo de plaquetas (mm3) 10mo día	Si	9	212,1	26,0	180	248
	No	21	216,1	31,9	156	290

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 5 muestra la distribución de pacientes según valores de hemoglobina y de conteo de plaquetas evaluados en el momento inicial y a los 10 días de iniciado el tratamiento.

Se pudo observar que los valores de hemoglobina experimentan una ligera disminución en los pacientes con reacción adversa medicamentosa de la evaluación inicial (135,8) a la final (135,1), mientras que en el resto de los pacientes esta medición aumenta con cifras de 129,5 y 131,8 respectivamente.

El conteo de plaquetas experimenta un aumento tanto en los pacientes con reacción adversa como los que no presentaron dicha reacción desde las mediciones iniciales con cifras de 204,1 y 204,5 a las mediciones finales con cifras de 212,1 y 216,1 por ese orden.

Tabla 6. Pacientes según enzimas hepáticas por evaluación inicial y final.

Enzimas hepáticas	RAM	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
TGP (U/L) inicial	Si	9	39,1	17,4	18	78
	No	21	36,3	12,2	15	63
TGP (U/L) 10mo día	Si	9	42,7	15,7	20	78
	No	21	39,1	12,2	19	63
TGO(U/L) inicial	Si	9	34,4	15,8	17	70
	No	21	35,7	11,3	15	60
TGO(U/L)10mo día	Si	9	38,8	15,6	19	70
	No	21	35,8	11,1	15	60
GGT (U/L) inicial	Si	9	32,8	12,5	20	60
	No	21	32,7	10,4	16	61
GGT (U/L) 10mo día	Si	9	36,2	9,8	24	58
	No	21	33,6	9,9	24	66

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 6 muestra la distribución de pacientes según las mediciones de las enzimas hepáticas evaluadas al inicio del estudio y al 10mo día.

Se pudo observar que la TGP presentó cifras medias mayores en los pacientes con reacción adversa medicamentosa tanto en la evaluación inicial (39,1) como en la evaluación final (42,7) en comparación con el resto de los pacientes con cifras medias de 36,3 y 39,1 respectivamente.

La TGO presentó un aumento de la media en los pacientes con reacción de 34,4 a 38,8 en las evaluaciones inicial y final, mientras que en el resto, se mantuvo casi estática con cifras de 35,7 y 35,8 por ese orden.

De igual manera, la GGT experimentó el mayor aumento en los pacientes con reacción medicamentosa con evaluaciones de 32,8 (inicial) y 36,2 (final), mientras que en el resto de los pacientes las cifras medias variaron de 32,7 a 33,6.

Tabla 7. Pacientes según cifras de fosfatasa alcalina y ácido úrico por evaluación inicial y final.

Fosfatasa alcalina y ácido úrico	RAM	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Fosfatasa alcalina (U/l) inicial	Si	9	206,2	67,3	136	350
	No	21	205,1	83,2	110	441
Fosfatasa alcalina (U/l) 10mo día	Si	9	216,7	72,3	130	348
	No	21	211,6	82,7	109	440
Ácido úrico Inicial	Si	9	197,0	94,8	87	380
	No	21	228,0	88,7	110	393
Ácido úrico 10mo día	Si	9	197,9	82,3	87	352
	No	21	229,7	88,7	113	590

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

La tabla 7 muestra la distribución de pacientes según cifras medias y de desviación de la fosfatasa alcalina y el ácido úrico, evaluadas al inicio y a los 10 días del estudio.

Se pudo observar que los pacientes con reacción adversa medicamentosa, presentaron un aumento de 206,2 a 216,7 en las evaluaciones inicial y al 10mo día, mientras que en el resto de los pacientes el aumento no resultó tan elevado con cifras medias de 205,1 y 211,6 por ese orden.

Las medias de ácido úrico se mantuvieron casi estáticas en las evaluaciones inicial y final para ambos grupos, pero en los pacientes con la mencionada reacción se observaron medias inferiores de 197,0 y 197,9 respectivamente en comparación con los que no presentaron reacción adversa (228,0 y 229,7 por ese orden).

Los efectos secundarios de los factores estimulantes de colonias de granulocitos generalmente son escasos y bien tolerados. Se han descrito dolores óseos localizados en la columna, costillas y esternón, generalmente no relacionados con

la dosis, que duran desde unos minutos a una hora después de la administración del G-CSF.

Otros efectos secundarios.

Incluyen esplenomegalia asintomática y alteraciones analíticas como elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH), transaminasas (ALT, AST) y fosfatasa alcalina (FA), pero raramente es necesario suspender la medicación (61).

Dadas las condiciones que anteceden, puede señalarse que la mayoría de los pacientes de la serie mostraron una buena respuesta al tratamiento con G-CSF, lo cual favorece la extensión del lor® LeukoCIM en todo el territorio cubano (57).

Se demostró que el lor® LeukoCIM estimuló el sistema granulopoyético medular de la gran mayoría de los pacientes estudiados, con la consecuente elevación de los leucocitos y neutrófilos a niveles que excedieron los básicos.

CONCLUSIONES

Predominaron los adultos mayores del sexo masculino. La tercera parte de los pacientes presentó reacción adversa medicamentosa, 7 de ellos con más de 8 horas de evolución y dosis del medicamento de 900 mcg/d y todos con categoría leve y causalidad probable. Los días de evolución al momento de la reacción adversa y el conteo de células movilizadas, resultaron altamente variables en la muestra de estudio. Dicho conteo de células experimentó un aumento más marcado al 10mo día en los pacientes con reacción adversa. La hemoglobina y el conteo de plaquetas se comportaron de forma homogénea en las evaluaciones inicial y final, al igual que las enzimas hepáticas, la fosfatasa alcalina y el ácido úrico para ambos grupos según reacción adversa. Para finalizar, el Ior^R LeukoCIM estimuló el sistema granulopoyético de la mayoría de los pacientes en estudio además de resultar inocuo durante su aplicación en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Debesa F, Jiménez G, Pérez J. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación actual. Bol Fármacos. 2001;4(1). Disponible en: www.boletinfarmacos.org
2. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Avila J. La estrategia de Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia en Cuba. Bol Fármacos. 2001;4(2). Disponible en: www.boletinfarmacos.org.
3. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Avila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Rev Cubana de Farm. 2002;36(Suplemento Especial No. 2):214.
4. Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diogenes E, Pérez J, Avila J, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. Br J Clin Pharmacol. 2002;54:333-6.
5. Anónimo. Cuba-Story behind the success. Uppsala Reports. 2002 October;(20) 6-7.
6. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Avila J. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2002. Bol Fármacos. 2003;6(3). Disponible en: www.boletinfarmacos.org
7. Jiménez G, Debesa F. Medicamentos y riesgos. Rev Cubana Farm. 2002;36 (Suplemento Especial No. 2):217.
8. Página Web del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Boletines de Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu>.
8. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el desarrollo de la Farmacología.
9. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
10. Morstyn G. The impact of colony stimulating factor on cancer chemotherapy. Br J Haematol 1990;75:303-7.
10. Weisbart RH, Gasson JC, Golde DW. Colony-stimulating factors and host defense. Ann Intern Med 1989;110:297-303.

11. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer M. Colony-stimulating factors. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:903-12.
12. Yoshida T, Nakamura S, Ohtake S, Okafuji K, Kobayashi K et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia due to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2016;66: 1904-1909.
13. Negrin RS, Haeuber DH, Naegler A et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 2014;110: 976-84.
14. Samlaska CP, Noyes DK. Localized cutaneous reactions to granulocyte colony-stimulating factor. *Arch Dermatol* 1993; 129:645-6.
15. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA et al. Therapy for neutropenia in hair leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 2015;109:789-95.
16. Marioka N, Otsuka F, Nogita T et al. Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome: nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesions and in peri-pheral blood. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:244-9.
17. Sai M, Kawanishi Y, Itoh Y et al. Sweet's syndrome in the patient with refractory anemia during treatment with human granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Jpn J Clin Hematol* 1990;31:245-8.
18. Park JW, Mehrota B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 2013;116:996-8.
19. Fukutoku M, Shimizu S, Ogawa Y et al. Sweet's syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994;86: 645-8.
20. Jain KK. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Cutis* 2016;57:107-10.
21. Shiga Y, Schishima T, Kamei K et al. Sweet's syndrome in a patient with chronic myelo-proliferative disorder during recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Rinsho-Ketsueki* 2015;36:353-8.

22. Paydas S, Sahin B, Seyrek E et al. Sweet's syndrome associated with G-CSF. *Br J Haematol* 1993;85:191-2.
23. Ross HJ, Moy LA, Kaplan R, Figlin RA. Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer* 1991;68:441-3.
24. Johnson MML, Grimwood CRE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77-81.
25. Jain KK. Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 2013;31: 213-15.
26. Cork MJ, Sheridan E, Hancock BW. Cytokine dermatoses: exacerbation of eczema induced by interleukin-2 infusion and vasculitis following granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Scott Med J* 1991;36:126.
27. Wozdinski MA, Hampton KK, Reilly JT. Differential effects of G-CSF and GM-CSF in acquired chronic neutropenia. *Br J Haematol* 1991;77:249-50.
28. Welte K, Zeidler C, Reiter A et al. Differential effects of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 2013;75:1056-63.
29. Schleisser G, Pralle H; Lohmeyer J. Leukocytoclastic vasculitis complicating G-CSF induced neutrophilic recovery in Tg-lymphocytosis with severe neutropenia. *Ann Haematol* 2012;65:1512.
30. Ostlere LS, Harris D, Prentice HG, Rustin MHA. Widespread folliculitis induced by human granulocyte-colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1992;127:193-4.
31. Lee PK, Dover JS. Recurrent exacerbation of acne by granulocyte colony-stimulating factor administration. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:855-6.
32. Glass LF, Fotoupolus ST, Messina JL. A generalized cutaneous reaction induced by granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:455-9.
33. Horn TD, Burk DJ, Karp JE. Intravenous administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating causes a cutaneous eruption. *Arch Dermatol* 2014;127:49-52.

34. Scott GA. Report of three cases of cutaneous reaction to GM-CSF and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1995;17:107-14.
35. Valks R, Vargas E, Muñoz E, Fernández-Herrera J, García Díez A. Erupciones inducidas por quimioterapia: presencia de un infiltrado dérmico de grandes macrófagos similar a la reacción de los factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos. XXVI Congreso Nacional de Dermatología, Málaga 29-31 de mayo de 1997.
36. Zalka AD, Ryan AS, Worobec SM, Scott GA. Elastophagocytosis: a clue to the diagnosis of GM-CSF induced dermatoses. *J Cutan Med Surg* 1996;1:33-6.
37. Barnhill RL, Goldenhersh MA. Elastophagocytosis: a non-specific reaction pattern associated with inflammatory processes in sun-protected skin. *J Cutan Pathol* 1989;16:199-202.
38. Yamashita N, Natsuaki M, Morita H, Kitano Y, Sagami S. Cutaneous eruptions induced by granulocyte colony-stimulating factor in two cases of acute myelogenous leukemia. *J Dermatol* 2013;20:473-7.
39. Bronchud MH, Dexter TM. Clinical use of growth Bulletin 1;45(2):590-599. 2015.
40. Cheson BD. Clinical use of hematopoietic growth factors. *Drugline* 1990;3:154-160.
41. Busesw, CorrenJ, Fireman P, Gruchalla R, Kay G, Lemanske R, Nelson H, Skoner D, Togias A. Estimated incidence of ADRs, overall incidence and clinical significance. University of York 2007;2:1550-62.
42. Vervolet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-14.
43. Hernandez-Santilten D, Rodríguez-BetancourtL, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional. *Rev Med IMSS*, 2005;43(3):257-66.
44. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.).
45. Karch FE, Lasagna L. Toward the operacional identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21 (3): 247-54).

46. Daniel JM. Comparison of the three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am. J Hosp Pharm* 1986; 43:1709-14.).
47. Vigilancia de la Seguridad de las Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. OMS. 2014.
48. Linquist AM. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, 2013.
49. Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2013, 2:11.
50. OMS. Pautas para la buena práctica clínica en ensayos con productos farmacéuticos. En: *Uso de Medicamentos Esenciales. Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995: Anexo 3 (OMS, Serie de Informes Técnicos N° 850).
51. Lazarou J et al. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:1000–1005.
52. Van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Medicine benefits and risks. En: *International Textbook of Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons, Chichester, 2011.
53. Pérez Nellar J. et al. La Unidad de Ictus modifica las características de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011;1(1):3–6.
54. Jiménez Guerra SD. Morbilidad, Mortalidad Y Letalidad En Una Unidad De Cuidados Intensivos Polivalente. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias Rev Cub Med Int Emerg* 2003;2(4).
55. Violeta Díaz T. et. al. Evaluación de una unidad de tratamiento del ataque cerebral en un hospital universitario. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1402-1408.
56. Arencibia Núñez A. Neutropenia febril: convertir el bajo riesgo en cero riesgo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2009 [citado 3 Jun 2012]; 25(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_2_09/hih04209.htm

57. Quevedo C y cols. Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos sobre el cáncer en diferentes localizaciones. MEDISAN, vol. 17, núm. 1, 2013, pp. 45-53 Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368444989007>.
58. Mendoza Hernández I, Cachimaille Benavides Y, Guerra Chaviano PP, Robaina García M, Damaso Fernández J, Wilford de León M, et al. Impacto en la asistencia médica cubana de la extensión nacional del Ior® LeukoCIM a través de ensayos clínicos. La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos [citado 10 Ago 2014]; 2009. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol44_sup2_10/Impacto%20en%20la%20asistencia%20medica%20cubana%20de%20la%20extension%20nacional%20del%20ior%20Leuko%20CIM%20a%20traves%20de%20EC.pdf
59. Rondón Ayala JA, Concepción Pérez ML, Negrín Marrero R, Ruiz Calabuch H, Rodríguez Castañeda H. Evaluación del tratamiento con el factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos con riesgo de neutropenia. Hospital General de Sancti Spíritus. Año 2008 -2009. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado 10 Ago 2014]; 11(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.%283%29_05/vol.11.3.05.pdf
60. Ramos Cedeño AM, Pérez Ruiz L, Fernández Águila JD, Guerra T, Cabrera Zamora M, Bobillo López H. Evaluación de la eficacia del Ior® Leukocim en pacientes con neutropenia. Medisur. 2007 [citado 10 Ago 2014]; 5(3). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/289/441>
61. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer M. Colony-stimulating factors. J Am Acad Dermatol 1990;23:903-12.

ANEXOS

Anexo I.

Consentimiento para la inclusión en el proyecto de investigación “Restauración neurológica con células madres movilizadas desde la medula ósea en pacientes con accidentes vascular encefálico isquémico”.

El que suscribe: _____ :
hago constar que por este medio doy mi consentimiento para mi inclusión en este ensayo clínico después de haber recibido una explicación detallada suministrada por el Dr. _____ sobre las características y posibilidades de este tratamiento en el tipo de enfermedad que padezco.

El objetivo de este estudio, es disminuir y limitar al máximo las secuelas de la enfermedad, utilizando el factor estimulante de colonias de granulocitos FEC-G, medicamento que posee efectos neuroprotectores, y disminuye las secuelas motoras y cognitivas.

Tengo conocimiento que este es un tipo de tratamiento muy prometedor para la enfermedad que padezco de acuerdo a las investigaciones y estudios clínicos realizados en Cuba y otros países

También se me ha informado que la inclusión en este estudio es totalmente voluntaria y que puedo retirarme de la investigación cuando así lo estime conveniente sin que esto traiga consigo ninguna reacción negativa contra mi persona durante el ingreso o en el futuro.

Y para que así conste y por mi libre voluntad firmo el presente documento:

Dado en la Ciudad de Ciego de Ávila, ____ de _____ del 201__

Firma del paciente: _____

Firma del testigo: _____

Anexo II.

Protocolo de inserción del estudio

Criterios de inclusión	Edad entre 18 y 80 años.
	Accidente cerebro vascular isquémico en el territorio de la cerebral media.
	Puntuación entre 5–24 (ambos inclusive) en la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).
	Ventana terapéutica de 24 horas, desde el inicio de los síntomas del AVE en curso, hasta la administración del FEC-G (1).
(1) Se selecciona la ventana terapéutica de tiempo menor de 24 horas, teniendo en cuenta en cuenta las propiedades neroregenerativas y neuroprotectoras del FEC-G Hebevital.	

Anexo III.

Criterios de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col

(Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45.)

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la RAM después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la RAM tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la RAM tras re administración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la RAM tras administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntuación Total				
Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos Posible: 1-4 puntos Dudosa: 0 ó inferior				

Anexo IV.

Algoritmo de causalidad (World Health Organization-Uppsala Monitoring Center
(WHO-UMC) criteria).

Algoritmo de causalidad de la FDA		
La RAM tiene asociación temporal razonable?	No	Dudosa
	Si	Posible
Si la tiene desaparece al suspender el medicamento?	No	Posible
	Si	Probable
Reaparece al administrar el medicamento?	Si	Probable
	Si	Probada

Anexo V

Tabla 4. Pacientes según conteo de CMN por evaluación inicial y final.

Conteo de CMN	RAM	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Conteo al 3er día de CMN	Si	9	28,4	5,1	22	40
	No	21	29,6	8,6	18	49
Conteo al 7mo día de CMN	Si	9	40,7	9,6	30	58
	No	21	35,8	9,4	16	50
Conteo al 10mo día de CMN	Si	9	51,0	13,8	34	78
	No	21	41,4	11,5	15	61

Fuente: Historias clínicas de los pacientes.

Glosario de Términos Utilizados en Farmacovigilancia:

Evento adverso: Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.

Alerta o Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

Información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente”. Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.

Base de datos de Farmacovigilancia: Sistema informático que permite el registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y la generación de alertas o señales.

Causa alternativa: En la evaluación de la relación de la causalidad, la existencia de una explicación, una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente, más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.

Causalidad (ver también Imputabilidad): El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lleva a determinar una categoría de causalidad.

Categorías de causalidad. Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala, son las siguientes:

7. 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 otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
8. 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 otros 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.
9. 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 medicamento o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
10. Improbable: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.
11. Condicional / No clasificada: 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.

12.No evaluable / Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Efecto adverso (ver Reacción adversa al medicamento): Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado.

Efecto colateral (ver Reacción adversa al medicamento): Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.

Efecto indeseado: Es sinónimo de reacción adversa y de efecto adverso.

Efecto secundario: Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.

Evento adverso: (Ver acontecimiento adverso).

Farmacovigilancia: Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Farmacovigilancia intensiva: Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera sistemática, de calidad completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se hace necesario determinar: la

frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes, patrones de uso de medicamentos, entre otros.

Gravedad de una reacción adversa:

1. Leve: Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
2. Moderada: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
3. Grave: 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.

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

Imputabilidad (ver también Causalidad): Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y estandarizar el proceso de imputación, y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro.

Intensidad o severidad de una reacción adversa (Ver también Gravedad):. Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según afecto o no, y en qué medida al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente.

Monitorización (o monitoreo): Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o farmacovigilancia.

Notificación (ver también Tarjeta amarilla): La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a un centro de farmacovigilancia. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos.

Notificación validada: Una notificación se dice que está validada, cuando se confirma la identidad del notificador y/o del origen de la notificación.

Notificación espontánea o voluntaria: Información sobre reacciones adversas al medicamento obtenida mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese además que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

Reacción adversa inesperada: Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido reportada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo (ver también Reacción adversa al medicamento).

Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Reacción adversa grave: Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasiones una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Reacción alérgica al medicamento. Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dosis dependiente y que es mediada por el sistema inmunológico. Las reacciones alérgicas se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales:

1. Tipo 1: conocido como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediado por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo.
2. Tipo 2: o citotóxica consisten reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras.
3. Tipo 3: reacción mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

4. Tipo 4: resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto.

Sistema de notificación espontánea: Método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencia de medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos.

Tarjeta amarilla: Es el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas, editada en color amarillo (o blanca, celeste) y distribuida por el Programa Nacional de Farmacovigilancia a los profesionales sanitarios que les permite la notificación. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la re-exposición si ha existido, etc.) y al profesional notificador (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.).