

## Señales de nuevas reacciones adversas medicamentosas en niños

### Signals of new adverse drug reactions in children

Dr. Juan Antonio Furones Mourelle,<sup>I</sup> Dr. Nancy Barbón Pérez,<sup>II</sup> Dr. María Aida Cruz Barrios,<sup>I</sup> Dr. Ángel Francisco López Aguilera,<sup>III</sup> Dr. Giset Jiménez López,<sup>IV</sup> Dr. Lourdes Broche Villarreal<sup>V</sup>

<sup>I</sup> Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Dirección Provincial de Salud de Artemisa. Cuba.

<sup>III</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo". La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Centro de Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Equipos. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la seguridad de los fármacos en niños no está bien establecida. Es imprescindible la detección de nuevas reacciones adversas medicamentosas denominadas señales.

**Objetivo:** identificar señales en las reacciones adversas a medicamentos no descritas en niños y reportadas al Sistema de Farmacovigilancia de Cuba.

**Métodos:** investigación analítica. El universo, 2 237 reacciones adversas no descritas en pacientes con 18 años y menos, registradas en la base de datos nacional de farmacovigilancia de 2003 a 2012. Las variables fueron, aviso, alerta, sospecha de señal y señal. A los pares medicamento-reacción adversa con al menos tres reportes, y que la reacción adversa no estuviera descrita en fuentes de referencia internacional, se les calculó la razón de ventajas de reportes. Los pares con razón de ventajas de reportes  $\geq 2$ , intervalo de confianza de 95 % que excluyeran al 1 y estadígrafo *Ji-cuadrada* con significación estadística ( $p \leq 0,05$ ), se sometieron a evaluación cualitativa por expertos para establecer las señales.

**Resultados:** se detectaron 128 pares medicamento-reacción adversa como aviso de señal, 58 alertas, 15 sospechas de señal y 13 señales. Las señales con mayor fuerza de asociación fueron: lidocaína + epinefrina-hemorragia bucal, ketotifeno-epistaxis y atropina-dolor zona de inyección.

**Conclusiones:** se identifican señales de nuevas reacciones adversas medicamentosas en niños con fármacos de amplia experiencia de uso en el sistema sanitario cubano y reacciones adversas descritas que se omiten en el Formulario Nacional de Medicamentos.

**Palabras clave:** señal, farmacovigilancia, reacciones adversas medicamentosas, farmacoepidemiología, niños.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** drug safety in children is not well established, so it is indispensable then to detect new adverse drug reactions called signals.

**Objective:** to detect signals in adverse drug reactions which have not been described in children but have been reported to the drug surveillance system in Cuba.

**Methods:** an analytical research was conducted in a universe of 2 237 adverse reactions that have not been described in patients aged 18 or less, but have been recorded in the national drug surveillance database from 2003 to 2012. The variables were warning, alert, suspicion of signal and signal. If the drug/adverse reaction pair was not reported at least three times and the adverse reaction was not described in the international reference sources, then odds ratios of reports were calculated. The pairs having odds ratios  $\geq 2$ ; 95 % confidence interval excluding 1 and statistically significant Chi square statistic ( $p \leq 0,05$ ) were qualitatively evaluated by the experts to detect signals.

**Results:** one hundred and twenty eight drug/adverse reaction pairs were detected as signal warning, 58 alerts, 15 suspicions of signal and 13 signals. The signals with strongest association were lidocaine plus epinephrine-oral bleeding; ketotifen-epistaxis and atropine-injection site pain.

**Conclusions:** signals of new adverse drug reactions are identified in children under treatment with widely used drugs in the Cuban health system as well as described adverse drug reactions that are omitted in the National Formulary of Pharmaceuticals.

**Keywords:** signal, pharmacovigilance, adverse drug reactions, pharmacoepidemiology, children.

---

## INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. El método de pesquisa más utilizado es la notificación espontánea de la reacción adversa a medicamento (RAM),<sup>1</sup> que tiene como ventaja que vigila a todos los fármacos, todos los pacientes, todas las reacciones adversas y es el más efectivo para detectar efectos indeseables no descritos. Su principal limitación estriba en la infranotificación.<sup>2</sup>

El objetivo principal de la farmacovigilancia es la identificación precoz de las RAM no descritas, las denominadas señales o alertas.<sup>3</sup>

La señal o alerta, es aquella información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Son aquellas que sugieren la asociación de un medicamento con una reacción adversa que no aparece en su ficha técnica. Se requiere más de una notificación para generar una señal, en dependencia de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información. Es habitual que sea un conjunto de al menos tres notificaciones las que provoquen la señal.<sup>4</sup>

Las señales pueden proceder de varias fuentes, pero suelen generarse a partir del programa de notificaciones espontáneas de RAM, por su menor costo, tiempo y rapidez de la generación, en donde se realizan búsquedas activas en las grandes bases de datos mundiales, en las de cada país y en la del Centro Colaborador de Uppsala en Suecia del programa Internacional de Farmacovigilancia.<sup>5</sup> Para comunicar la señal al sistema de salud es necesaria su valoración por métodos cuantitativos y cualitativos.

Para la detección efectiva de señales, la minería de datos (*Data mining*) ha desarrollado diferentes métodos cuantitativos como la red de propagación neural de confiabilidad bayesiana (*Bayesian confidence propagation neural network*), la razón de ventajas de reportes (*reporting odd ration: ROR*, por sus siglas en inglés), el riesgo relativo proporcional (*Proportional Reporting Ratios: PRR*, por sus siglas en inglés) y otros, basado en la búsqueda de desproporcionalidad estadística en la base de datos, al comparar proporción de reportes de una reacción adversa a un medicamento específico con la proporción de esa misma reacción adversa reportada para el resto de los medicamentos.<sup>6,7</sup> Es necesaria una valoración cualitativa de los casos realizada por expertos para determinar si la desproporcionalidad es una señal real de seguridad.<sup>8</sup>

La farmacovigilancia tiene un rol importante cuando se prescriben medicamentos a la población, y es mayor y más importante cuando se indican en niños, ya que esta población presenta una alta vulnerabilidad para sufrir RAM debido a varios factores, como son las modificaciones de los procesos farmacocinéticos que determinan una alteración de la respuesta farmacológica habitual, además, el perfil de seguridad de los medicamentos en población pediátrica está incompleto cuando entran al mercado farmacéutico porque son excluidos de los ensayos clínicos precomercialización, fuente de información principal para que las autoridades sanitarias aprueben su uso. También existe escasa información de seguridad poscomercialización, por el pobre incentivo que tienen las compañías farmacéuticas para investigar las RAM en niño, en las condiciones de la práctica clínica habitual.<sup>9</sup>

Las RAM son un importante problema de salud infantil, se presentan entre 7,8 y 16,2 % de niños ingresados y son el 4,4 % de los motivos de admisiones hospitalarias,<sup>10</sup> y representan el 7,7 % de las notificaciones al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS,<sup>11</sup> de ahí que es necesario vigilar y detectar las RAM no descritas en la población infantil.

El Sistema de Farmacovigilancia cubano trabaja de forma organizada y garantiza sus actividades en los tres niveles que lo componen, el municipal, provincial y nacional, a través de la creación de procedimientos normalizados de trabajo (PNO). Posee una base datos, FarmaVigiC, que almacena las notificaciones de RAM del país y emite informes anuales que demuestran la existencia de RAM en niños. Considera como RAM no descrita las que no aparecen en el Formulario Nacional de Medicamentos.<sup>12,13</sup>

A pesar de que el Sistema de Farmacovigilancia de Cuba tiene prestigio nacional e internacional, avalado por la OMS, se desconoce si existen señales de seguridad en las RAM no descritas en niños por medicamentos utilizados en el contexto sociocultural y sanitario del país.

El objetivo de la investigación es identificar señales en las RAM no descritas en niños reportadas al Sistema de Farmacovigilancia de Cuba.

## MÉTODOS

Se realizó una investigación analítica. El universo fueron 2 237 RAM no descritas en pacientes con 18 años y menos, registradas en la base de datos nacional de farmacovigilancia del 1ro. de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2012. Se excluyeron las RAM por medicina tradicional y sangre y sus derivados, como transfusión sanguínea, concentrado de eritrocitos o de plaquetas, plasma y crioprecipitado. Las variables fueron, aviso, alerta y sospecha de señal, tipo de sospecha y señal.

La confiabilidad de la FarmaVigiC se basa en la calidad de la notificación con tres filtros de revisión realizadas por expertos en la actividad (farmacoepidemiólogos y profesionales de la salud) a nivel municipal, provincial y nacional de la Red Nacional de Farmacoepidemiología, según PNO 004 del MINSAP sobre "Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia".<sup>14</sup>

Para la detección de las señales, se confeccionó una base de datos secundaria por minería de datos en la aplicación Microsoft Excel que contenía solo los reportes de RAM no descritos en niños. No se modificó ningún dato original y se trabajó con la RAM principal que es la que define la gravedad.

El análisis estadístico de la desproporcionalidad se realizó mediante el cálculo de ROR y su intervalo de confianza para el 95 % (IC-95 %). El cálculo del ROR está basado en una tabla de contingencia  $2 \times 2$ , que contiene todos los pares medicamento-reacción adversa (M-RA) de la base de datos secundaria, en la cual la casilla "a" representa el número de pares de la combinación M-RA de interés, "b" otras RAM para el medicamento de interés, "c" el número de pares de combinaciones con la RAM de interés para otros fármacos "d" otros pares que no contienen ni la RAM, ni el fármaco de interés.<sup>6</sup>

Se calculó el ROR para los pares M-RA con al menos 3 reportes (aviso de señal) y que la reacción adversa no apareciera descrita en fuentes de referencia internacional (alerta de señal) como la *Pharmacopoeia Martin Dale*<sup>15</sup> y la enciclopedia *Meyler's Side Effects of Drugs*.<sup>16</sup> Los pares con  $ROR \geq 2$ , IC95 % que excluyeron al 1 y estadígrafo Ji-cuadrada con significación estadística ( $p \leq 0,05$ ), constituyeron sospecha de señal. Estas se sometieron a evaluación cualitativa por expertos de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia para establecer las señales.

Cada experto emitió su veredicto de forma independiente. Para la evaluación cualitativa se valoraron diferentes aspectos contenidos en la "Hoja de análisis de posibles asociaciones fármaco-reacción adversa- señal del PNO 003 "Metodología para la generación de señales"<sup>17</sup> del Sistema de Farmacovigilancia cubano. Se definió señal cuando el 75 % de los expertos afirmaron que era una reacción adversa no descrita para ese fármaco.

Los datos se procesaron por el software SPSS versión 21 y para el cálculo de del ROR se utilizó el EPIDAT versión 3.0.

Se solicitó autorización a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) para utilizar la información de la base de datos. La identidad de los pacientes y otros datos personales, fueron confidenciales.

## RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de los pares M-RA no descritos según las variables aviso de señal, alerta de señal y sospecha de señal. Los avisos de señales estaban compuestos por 717 notificaciones de RAM no descritas, que representaron el 32,05 % del total identificado en el estudio. Las 56 alertas de señal y 17 sospechas, constituyeron el 30,3 % y el 13,2 %, respectivamente de los avisos de señal.

**Tabla 1.** Par medicamento-reacción adversa según aviso de señal, alerta de señal, sospecha de señal en niños. Sistema de Farmacovigilancia de Cuba. 2003-2012

Variables	Par medicamento-reacción adversa (No.)
Aviso de señal	128
Alerta de señal	56
Sospecha de señal	17

Fuente: Base FarmaVigiC de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Los tipos de sospechas de señales con las estimaciones del ROR y su IC95 %, aparecen en la [tabla 2](#). Los de mayor fuerza de asociación entre M-RA no descrita fueron los pares lidocaína + epinefrina-hemorragia bucal (ROR= 874,14; IC95 %= 143,03-5 342,26), ketotifeno-epistaxis (ROR= 326,83; IC95 %= 105,66-1 010,94) y vacuna antigripal H1N1-neumonía (ROR= 242,72; IC95 %= 13,05-4 511,09), mientras que presentó la menor fuerza de asociación el par dipirona-lipotimia (ROR= 2,19; IC95 %= 1,21-3,96). Todos los ROR estimados fueron estadísticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ) y muy significativos ( $p \leq 0,01$ ).

La evaluación de las sospechas de señales por los expertos se muestra en la [tabla 3](#). Se establecieron 13 señales, que representaron el 76,4 % de las sospechas y el 10,1 % de los avisos de señal. No se consideraron señal los pares salbutamol-lipotimia, vacuna antipoliomelítica-lipotimia, vacuna antileptospirósica-lipotimia y vacuna antigripal anti H1N1-neumonía.

**Tabla 2.** Sospechas de señales según tipo de pares medicamento-RAM, fuerza de asociación y frecuencia de reacciones adversas

Tipos de sospechas de señales	No. RAM	ROR (IC95 %)	p
Lidocaína+epinefrina-hemorragia bucal	7	874,14 (143,03 - 5342,26)**	0,0000
Ketotifeno-epistaxis	8	326,83 (105,66 - 1010,94)**	0,0000
Vacuna antigripal H1N1-neumonía	4	242,72 (13,05 - 4511,09)**	0,0000
Atropina-dolor zona de inyección	50	211,37 (126,47 - 353,24)**	0,0000
Inmunoglobulina humana normal-cianosis	3	21,76 (86,26 - 75,60)**	0,0000
Epinefrina-mácula cutánea	3	20,07 (6,15 - 65,51)**	0,0000
Vacuna antileptospirosis-lipotimia	3	18,21 (5,49 - 60,36)**	0,0000
Vacuna antitifoídica-lipotimia	13	17,44 (9,67 - 31,45)**	0,0000
Vacuna antitifoídica-convulsiones	6	11,55 (4,99 - 26,72)**	0,0000
Vacuna antipoliomelítica-lipotimia	4	6,08 (2,21 - 16,28)**	0,0007
Penicilina benzatínica-lipotimia	9	5,63 (2,85 - 11,13)**	0,0000
Metoclopramida-sudoración	4	5,43 (1,97 - 14,91)**	0,0018
Dipirona-hipotermia	5	4,8 (1,87 - 12,48)**	0,0017
Paracetamol-palidez	4	3,31 (1,21 - 9,05)*	0,0431
Salbutamol-lipotimia	5	3,11 (1,26 - 7,63)*	0,0262
Penicilina cristalina-lipotimia	12	2,75 (1,42 - 4,66)**	0,0024
Dipirona-lipotimia	12	2,19 (1,21 - 3,96)**	0,0137

\* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ .

Fuente: base FarmaVigiC de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

**Tabla 3.** Señales según pares de medicamento reacción adversa

Señal	No.	%
Sí	13	76,4
No	4	23,6
Total	17	100

## DISCUSIÓN

La disminución progresiva del número de pares M-RA en las variables estudiadas, fue un resultado esperado debido a que se trata de un proceso en cascada en embudo en el que cada variable constituye un eslabón con requisitos diferentes que permite combinar criterios cuantitativos y cualitativos y aumentar así la capacidad de detectar las señales.

La tercera parte de las RAM no descritas incluidas en el estudio, reportadas a lo largo de una década, contenían información para estudiar potenciales señales en una población de riesgo como la pediátrica, ya que existían al menos tres notificaciones del par M-RA no descritas en muchas de ellas. El resultado reafirma la necesidad de utilizar más las bases de datos de los sistemas de farmacovigilancia a través de investigaciones que apliquen diferentes procedimientos y métodos como la minería de datos, y la identificación primaria de señales por técnicas cuantitativas, que faciliten

obtener resultados útiles para los sistemas de salud en materia de seguridad de medicamentos.

Otro resultado relevante lo constituyeron las 56 alertas de señal detectadas. Su trascendencia se constata en dos aspectos, 1) porque constituyen la base para el análisis cuantitativo en el proceso de detección de la señal y 2) porque identifica 72 pares M-RA que aparecen descritos en la literatura internacional y no en el Formulario Nacional de Medicamentos. La omisión puede tener consecuencias negativas para la práctica clínica, ya que puede provocar prescripción médica irracional e intensificar el subregistro de RAM notificadas. El desconocimiento de una RAM, es un factor que contribuye a la infranotificación en los sistemas de vigilancia poscomercialización.<sup>3</sup>

El análisis cuantitativo, identificó 17 sospechas de señal. Esto hace considerar, que el procedimiento aplicado es válido para detectar desproporcionalidad entre las diferentes RAM notificadas y registradas en la base de datos FarmaVigiC. Además, demuestra la factibilidad de aplicación y utilidad del método ROR para la detección de señales en las condiciones de trabajo del Sistema de Farmacovigilancia de Cuba. El ROR ha evaluado su rendimiento en bases de datos de unidades reguladoras y en investigaciones poscomercialización.<sup>6,18</sup>

Resultados parecidos encuentra un estudio que emplea la información de las RAM registradas de 2000 a 2006 en la VigiBase del Centro de Monitoreo de Uppsala, mediante el ROR<sup>6</sup> y otro estudio que aplica el PRR en la base de datos del sistema de la tarjeta amarilla, con más de 400 000 reportes en el Reino Unido.<sup>19</sup> La diferencia en la magnitud de los resultados pueden deberse a la cantidad de registros analizados, mucho mayor en la Vigibase y a que se utilizan diferentes métodos cuantitativos en el establecimiento de la señal.

Existen factores que pueden influir en los resultados de detección de señales por métodos cuantitativos como son la edad, el sexo, la gravedad de las RAM, el momento de reporte y el tipo de población.<sup>20</sup> Estos factores intervienen en la distribución del tipo de medicamento, clase de RAM y grupo de edad, que puede influir en los estimados de desproporcionalidad. Para evitarlo se deben hacer análisis estratificados por tipo de población, como es esta investigación, así como por grupo de edad dentro de una misma población y otros tipos de observaciones que disminuyan los posibles sesgos en la detección de señales por métodos cuantitativos.<sup>6</sup>

Los pares salbutamol-lipotimia, vacuna antipoliomelítica-lipotimia se descartaron como señal, porque los expertos sospecharon un reporte duplicado. Al eliminar un reporte de RAM en cada sospecha de señal y recalcular el ROR, se debilitó la fuerza de asociación. Para la vacuna antileptospirosis-lipotimia se interpretó como error de programa de vacunación, ya que los tres pacientes involucrados en la sospecha de señal procedían del mismo policlínico, reportados por el mismo profesional y en dos de los reportes la vacuna tenía igual lote, que debilita el principio de consistencia postulado por *Bradford Hill* para establecer causalidad.<sup>21</sup>

El par vacuna antigripal anti H1N1-neumonía no se estableció como señal, por no existir plausibilidad epidemiológica y biológica en la secuencia temporal entre la exposición a la vacuna y la aparición de la neumonía en dos casos.

Las señales detectadas en la población pediátrica de Cuba de 2003 a 2012, tienen las características de manifestarse por reacciones adversas que se reportan habitualmente por profesionales sanitarios, provocadas por medicamentos que no están en vigilancia intensiva por la UCNFV, excepto la vacuna pentavalente, así como que la intensidad de sus efectos fueron de leve a moderados, solo los pares inmuno globulina-cianosis y dipirona -hipotermia se evaluaron de grave por los expertos,

además, poseen un bajo número de casos, excepto el par atropina- dolor zona de inyección con 50 reportes.

Los datos encontrados reafirman la idea de que en fármacos de larga estadía en el mercado, se pueden descubrir nuevas reacciones adversas. Esto sienta las bases para introducir análisis cuantitativos periódicos en la bases de dato de RAM, como primer paso para identificar señales en el Sistema de Farmacovigilancia cubano.

El número bajo de reportes en cada señal es propio de la detección en los centros nacionales de farmacovigilancia, que se enriquecen con los datos de la Vigibase del Programa Internacional de OMS.<sup>22</sup>

Para determinar la importancia de una señal es necesaria su evaluación posterior, realizar un seguimiento estrecho que puede requerir de medidas reguladoras. Tales decisiones están basadas en una variedad de criterios clínicos, farmacológicos, epidemiológicos y reguladores.<sup>23</sup>

Las señales detectadas en la población pediátrica necesitan de investigaciones adicionales para su fortalecimiento, en dónde los estudios de farmacovigilancia activa contribuyen a robustecer la señal y establecer los factores de riesgo.<sup>24</sup>

La aplicación de métodos cuantitativos y cualitativos para captar problemas de seguridad desconocidos en las RAM no descritas en la base de datos del Sistema de Farmacovigilancia cubano, permite identificar señales de nuevas reacciones adversas medicamentosas en niños con fármacos de amplia experiencia de uso en el sistema sanitario cubano y reacciones adversas descritas que se omiten en el Formulario Nacional de Medicamentos. La detección de señales, refuerza el sistema de pesquisaje y seguimiento del sistema de Farmacovigilancia y la gestión de riesgo del sistema de salud de Cuba.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. Nota descriptiva No. 293. Uppsala: OMS; 2005 [citado 23 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>
2. Alfonso I, Jimenez G. Métodos de Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-119.
3. Chao A, Ávila J, Debasa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 98-117.
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9.
5. Pedersen H, Fors SL. VigiBase—global reporting trends. *Uppsala Report* 55. 2011Oct:5-7.
6. Manfred H, Xiaofeng Z. Quantitative Methods in Pharmacovigilance. Focus on Signal Detection. *DrugSaf*. 2003;26(3):159-86.

7. De Bie S, Verhamme KMC, Straus S, Stricker B, Sturkenboom M. TEDDY European Network of Excellence. Vaccine-Based Subgroup Analysis in VigiBase. Effect on Sensitivity in Paediatric Signal Detection. *DrugSaf.* 2012; 35(4): 335-46.
8. Benkirane R, Soulaymani R, Kourrad H. From Qualitative to Quantitative Signal Detection. *DrugSaf.* 2006; 29(10): 911-1010.
9. Wooten JM. Adverse Drug Reactions: Part II. *South Med J.* 2010; 103(11): 1138-45.
10. Neubertm A. Pharmacovigilance in Pediatrics. Current Challenges. *Pediatr Drugs.* 2012; 14(1): 1-5.
11. Star K, G. Norén N, Nordin K, Edwards R. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide. *DrugSaf* 2011; 34(5): 415-28.
12. Jiménez López G, Alonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de Farmacovigilancia. La Habana: MINSAP, Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; 2012.
13. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual 2010. 2010 [citado 3 diciembre 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2011/03/fvinforme-anual-2010.pdf>
14. Ministerio Salud Pública. Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia. PNO: 004. La Habana: MINSAP; 2008.
15. Sweetman SC, editor. Martindale The Complete Drug Reference. 38 th edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2011.
16. Aronson JK, editor. Meyler´s Side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th edition. Amsterdam: Elsevier; 2006.
17. Ministerio Salud Pública. Metodología para la generación de señales. PNO: 003. La Habana: MINSAP; 2007.
18. Jiménez G, Alfonso I. Gestión del riesgo en Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 120-42.
19. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001; 10: 483-6.
20. Zeinoun Z, Seifert H, Verstraeten T. Quantitative signal detection for vaccines: effects of stratification, background and masking on GlaxoSmithKline's spontaneous reports database. *HumVaccin.* 2009; 5(9): 599-607.
21. Laporte JR. Principios Básicos de la investigación clínica. Barcelona: Gráficas Campás SA; 2001.
22. Star K. Detecting Unexpected Adverse Drug Reactions in Children. *Pediatr Drugs.* 2011; 13(2): 71-3.

23. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards R. Signal Selection and Follow-Up in Pharmacovigilance. *DrugSaf.* 2002;5(6):459-65.

24. Neubert A. Pharmacovigilance in Pediatrics. *CurrentChallenges. PediatrDrugs.* 2012;14(1):1-5.

Recibido: 27 de octubre de 2014.

Aprobado: 15 de febrero de 2015.

*Juan Antonio Furones Mourelle.* Escuela Nacional de Salud Pública. Calle 100 No. 10132 e/ Perla y E, Altahabana, Boyeros. La Habana, Cuba.

Dirección electrónica: [furones@infomed.sld.cu](mailto:furones@infomed.sld.cu)