

Reacciones adversas por antipalúdicos en hospitales centrales y provinciales de Angola

Adverse reactions due to antimalarials in central and provincial hospitals in Angola

Mateus Sebastião João Fernandes,^I Ileana Elena Castañeda Abascal,^{II} Héctor Lázaro Lara Fernández,^{III} Juan Antonio Furones Mourelle^I

^I Ministerio de Salud, Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos. Angola

^{II} Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

^{III} Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El paludismo es la primera causa de morbilidad y mortalidad en Angola. Las particularidades de las reacciones adversas a antipalúdicos no están bien establecidas en pacientes hospitalizados.

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos antipalúdicos.

Método: Estudio de farmacovigilancia activa de serie de casos. El universo fueron 2 634 pacientes ingresados con paludismo confirmado en los hospitales centrales y provinciales de Angola durante el primer semestre de 2015. Médicos entrenados realizaron pesquisa diaria a través de interrogatorios farmacológicos, pases de visita y revisión de historias clínicas.

Resultados: Hubo una tasa de 7,5 reacciones adversas por cada 100 pacientes internados. El 77,8 % eran adultos y el 15,7 % niños. Hubo predominio del sexo femenino en los niños y adultos (51,6 % y 52,6 %, respectivamente). Las reacciones más notificadas fueron las náuseas y vómitos (14,3 %), el dolor abdominal (13,4 %) y la erupción cutánea y los temblores, ambos con el 11,7 %. La quinina endovenosa fue el antipalúdico de mayores reportes de reacciones adversas (29,0 %). Además, las quininas (oral y endovenosa) provocaron el 41,1 % del total de reacciones adversas encontradas. Predominaron las reacciones adversas leves (73,2 %), las probables (47,6 %) y las de aparición frecuentes (69,7 %).

Conclusiones: Existen reacciones adversas a los tratamientos antipalúdicos impuestos en los hospitales centrales y provinciales de Angola. Es importante la vigilancia activa en la identificación y el reporte de los efectos adversos por

fármacos en los escenarios con sistema de farmacovigilancia que no alcanzan una implementación efectiva.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamentos, monitorización intensiva, antipalúdicos, farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: Malaria is the main cause of morbidity and mortality in Angola. Characteristics of adverse reactions due to antimalarials are not well established in hospitalized patients.

Objective: Characterization of adverse reactions to antimalarial drugs.

Method: An active pharmacovigilance study was carried out in a series of cases. There was a total of 2 634 patients admitted in central and provincial hospitals of Angola with confirmed malaria during the first semester of 2015. Trained doctors conducted daily screenings through pharmacological questionnaires, visits to the patients and reviews of medical records.

Results: It was found that there was a rate of 7.5 adverse reactions per 100 hospitalized patients. 77.8 % were adults and 15.7 % were children. There was a predominance of females in children and adults (51.6 % and 52.6 %, respectively). The most commonly reported reactions were nausea and vomiting (14.3 %), abdominal pain (13.4 %) and rash and tremors both with 11.7 %. Intravenous quinine was the antimalarial with the highest number of reports of adverse reactions (29.0 %). In addition, oral and intravenous quinine caused 41.1 % of the total number of ADRs found. Mild adverse reactions (73.2 %), probable adverse reactions (47.6 %) and frequent adverse reactions (69.7 %) were predominant.

Conclusions: Data provided by the study show the existence of adverse reactions to antimalarial treatments in central and provincial hospitals in Angola. It is highlighted the importance of an active surveillance in the identification and reporting of adverse effects due to drugs in scenarios with a pharmacovigilance system that does not reach an effective implementation.

Keywords: Adverse reaction to drugs, intensive monitoring, antimalarials, pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen la tecnología sanitaria más utilizada en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, sin embargo, su empleo inadecuado ocasiona eventos perjudiciales, entre ellos el incremento de la morbilidad y la mortalidad, la elevación del gasto sanitario para el sistema de salud y la población con repercusión desfavorable en su estado de salud. El desarrollo de la farmacovigilancia resulta de gran importancia para garantizar la calidad de la prescripción.¹

De los fármacos se conocen los elementos farmacológicos y toxicológicos cuando se comercializa, pero esto no significa que su administración esté exenta de riesgos ya que se desconoce el amplio perfil de reacciones adversas que puede producir a corto, mediano o largo plazo. Los estudios de preregistro y comercialización se realizan en pocas personas, en poblaciones seleccionadas, suelen excluirse a los adultos mayores, niños y embarazadas, y durante períodos muy cortos, en condiciones fisiológicas definidas, que no son todas las que realmente poseerá el universo de enfermos que utilizarán el medicamento.^{2,3}

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente y que determinan el patrón individual de respuesta. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por las características físicas, químicas, farmacocinéticas de los medicamentos, así como su asociación a otro fármaco, formulación, dosis, frecuencia, y vía de administración. También puede relacionarse con la edad, el sexo, el estado inmunológico, la predisposición genética y los hábitos tóxicos de cada individuo; y en otras, ambas variables, en pacientes y en medicamentos son importantes.⁴⁻⁶

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas a medicamentos se definen como cualquier efecto perjudicial, no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica.⁷

Para conocer el impacto sanitario de las sospechas de RAM puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general suelen ser de carácter leve o moderado, también pueden producir la muerte o ser responsable de lesiones irreversibles.^{8,9}

La información obtenida de diversos estudios muestra que las RAM en hospitales constituyen en la actualidad un problema de salud emergente, con una elevada repercusión asistencial y económica.¹⁰⁻¹² Resultados publicados por la revista JAMA sobre una compilación de 39 estudios prospectivos realizados en Estados Unidos durante un periodo de 32 años en hospitales, muestran que las RAM alcanzan el 15 % de las admisiones hospitalarias, de ellas el 6,7 % son de gravedad y el 0,32 % mortales.¹³ Datos recientes indican que 100 000 americanos mueren cada año por RAM, son una de las seis primeras causas de muerte en Estados Unidos y 1,5 millones son hospitalizados.¹⁴ Otro estudio estima que las RAM causan entre 0,86 y 3,9 % de las visitas a los servicios de urgencia y son responsable del 0,5 al 0,9 % de la mortalidad en pacientes hospitalizados.¹⁵

En Angola, el paludismo es el principal problema de salud y primera causa de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con paludismo complicado o que no responden al tratamiento ambulatorio son ingresados en los hospitales provinciales y centrales de país para recibir tratamiento de mayor complejidad. Los antipalúdicos disponibles en este nivel de atención de salud son en su mayoría combinaciones de derivados de la artemisia, quinina en tableta y endovenosa, doxiciclina y clindamicina. Estos medicamentos pueden producir diferentes RAM, entre las que se destacan los trastornos digestivos, de piel, problemas hepáticos y otras.¹⁶

Los estudios que abordan los efectos perjudiciales de los antimaláricos son escasos a nivel internacional y Angola no es una excepción. Un único estudio que se realiza en pacientes ingresados en el Hospital Central Josina Machel, demuestra que los antipalúdicos contribuyen con más del 50 % de todas las RAM registradas en la institución angolana.^{16,17}

Desde el 2003 se creó el Departamento Nacional de Farmacovigilancia en la Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos, pero no se ha logrado la implementación de un sistema de farmacovigilancia en el país, su trabajo se limita a un escaso grupo de hospitales de la capital, por lo que existe incertidumbre en el tema, al ser los antipalúdicos los fármacos más utilizados en la práctica médica habitual.¹⁸

Por falta de investigaciones que aporten resultados confiables, no están bien establecidas las características de las reacciones adversas por antipalúdicos en pacientes hospitalizados en Angola. El conocimiento de la frecuencia de ocurrencia, la gravedad, las formas clínicas de presentación y los antipalúdicos más implicados en las RAM, resaltan la importancia y la necesidad de su estudio.

Este estudio tiene como objetivo caracterizar las reacciones adversas a medicamentos antipalúdicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, de farmacovigilancia activa de serie de casos. El universo quedó conformado por 2 634 pacientes con diagnóstico de malaria confirmado por test rápido y gota gruesa que ingresaron en los diez hospitales centrales y provinciales de Angola desde el 1 de enero al 30 de junio de 2015 y que tuvieron una estadía de más de 24 horas. Las variables estudiadas fueron número de pacientes con RAM, número de RAM, grupo de estudio, sexo, tipo de RAM, tipo de antipalúdico, gravedad, frecuencia e imputabilidad de las RAM.

Se realizó un entrenamiento a los profesionales médicos de elevada experiencia en la atención de esta enfermedad para el seguimiento activo de pacientes con RAM mediante su monitorización diaria, lo que comprendía, la recogida de datos del registro de ingresos en las salas y de la historia clínica, de donde se tomaron los antecedentes patológicos personales, antecedentes de alergia a medicamentos, impresión diagnóstica, evolución médica, evolución de enfermería e indicaciones médicas. Estos profesionales médicos participarían diariamente en los pases de visita y discusión de casos.

Se realizó la anamnesis farmacológica al paciente que tomó en consideración los medicamentos antipalúdicos ingeridos y las reacciones adversas contenidas según fármaco. Una vez detectado el paciente con RAM se procedió al llenado del modelo de notificación espontánea establecido en el sistema de farmacovigilancia de Angola. Posteriormente el investigador y los especialistas del Departamento Nacional de Farmacovigilancia (DNFv) aplicaron el algoritmo de causalidad de *Karch* y *Lasagna* y la clasificación según frecuencia y gravedad de las RAM.¹⁹ Se comunicó a todos los profesionales y técnicos de salud del servicio las RAM detectadas para la toma de decisiones y el monitoreo continuo del paciente hasta su egreso.

Con los datos recolectados en la boleta de notificación de efecto adverso se confeccionó una base de datos y la información se procesó de forma computarizada por el programa estadístico SPSS. Se emplearon, como medidas de resumen para las variables cualitativas el porcentaje, y la tasa, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el valor promedio.

La investigación fue aprobada por el comité de ética del hospital. Se tuvieron en cuenta los principios básicos de la ética médica. Los resultados de la investigación tienen un beneficio médico y social, pues el estudio aporta información sobre las principales características de las reacciones adversas por antipalúdicos, tratamiento de uso frecuente ya que se utilizan para tratar la primera causa de morbilidad y mortalidad en Angola. Esta información permitirá realizar una gestión de riesgo efectiva para la prevención de las RAM. Los datos personales de los pacientes y del personal de la salud que las detectó, solo se divulgaron con fines científicos y se mantuvo el anonimato en todo momento.

RESULTADOS

Durante el periodo de vigilancia farmacológica activa de la seguridad de los antipalúdicos indicados, se encontró que 198 enfermos internados con tratamiento antipalúdico presentaron 231 sospechas de RAM, para una tasa de 7,5 RAM x 100 pacientes internados. En la [tabla 1](#) se muestra que el 77,8 % de los pacientes con sospecha de RAM pertenecían al grupo de adultos y el 15,7 % eran niños. Además, se apreció un discreto predominio del sexo femenino en los grupos de niños y adultos (51,6 % y 52,6 %, respectivamente).

Tabla 1. Pacientes con reacciones adversas a antipalúdicos según sexo y grupo de estudio

Grupo de estudio	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Niños	15	48,4	16	51,6	31	15,7
Adultos	73	47,4	81	52,6	154	77,8
Embarazadas	---	---	13	100,0	13	66,0
Total	88	44,4	110	55,6	198	100,0

Las RAM más frecuentes correspondieron a náuseas y vómitos con 33 (14,3 %), seguido del dolor abdominal con 13,4 %. La erupción cutánea y los temblores ocuparon el tercer lugar en frecuencia ambos con el 11,7 %. En otras RAM (2,2 %) se incluyeron prolongación del intervalo QT, la ataxia, convulsiones, dolor en el sitio de inyección y la somnolencia, con un reporte cada una. En los niños predominó la erupción cutánea en el 24,2 %. En los adultos el dolor abdominal fue la RAM más encontrada (14,3 %) y en las embarazadas las náuseas y vómitos (21,2 %) ([tabla 2](#)).

La quinina endovenosa fue el antipalúdico con mayor número de reportes de RAM, lo que representó el 29,0 % del total. Siguieron en orden de frecuencia el artesunato con 16,9 % y el arteméter con 13,9 %. Además, las quininas (oral y endovenosa) provocaron el 41,1 % del total de RAM encontradas y los derivados de la artemisina el 39,8 %. En los niños, adultos y embarazadas predominó la quinina endovenosa como el medicamento que mayor número de reacciones adversas provocó ([tabla 3](#)).

Tabla 2. Reacciones adversas a antipalúdicos según tipo y grupo de estudio

Tipo de RAM	Niños		Adultos		Embarazadas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Náuseas y vómitos	7	21,2	22	12,6	4	17,4	33	14,3
Dolor abdominal	4	12,1	25	14,3	2	8,7	31	13,4
Erupción cutánea	8	24,2	16	9,1	3	13,0	27	11,7
Temblores	3	9,1	22	12,6	2	8,7	27	11,7
Elevación transaminasas	2	6,1	24	13,7	0	0,0	26	11,3
Anorexia	0	0,0	18	10,3	1	4,3	19	8,2
Prurito	1	3,0	12	6,9	3	13,0	16	6,9
Cefalea	2	6,1	10	5,7	1	4,3	13	5,6
Hepatotoxicidad	0	0,0	7	4,0	0	0,0	7	3,0
Hipotensión arterial	0	0,0	6	3,4	1	4,3	7	3,0
Hipoglucemia	2	6,1	2	1,1	2	8,7	6	2,6
Hipersensibilidad	2	6,1	2	1,1	0	0,0	4	1,7
Mareos	0	0,0	1	0,6	3	13,0	4	1,7
Hipopotasemia	0	0,0	2	1,1	0	0,0	2	0,9
Insuficiencia renal aguda	0	0,0	2	1,1	0	0,0	2	0,9
Diarrea	1	3,0	1	0,6	0	0,0	2	0,9
Otras	1	3,0	3	1,7	1	4,3	5	2,2
Total	33	100,0	175	100,0	23	100,0	231	100,0

Tabla 3. Reacciones adversas según antipalúdicos

Tipo de RAM	Niños		Adultos		Embarazadas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Quinina endovenosa	12	36,4	47	26,9	8	34,8	67	29,0
Artesunato	4	12,1	31	17,7	4	17,4	39	16,9
Arteméter	8	24,2	21	12,0	3	13,0	32	13,9
Doxiciclina	1	3,0	27	15,4	2	8,7	30	13,0
Quinina tableta	2	6,1	24	13,7	2	8,7	28	12,1
Clindamicina	0	0,0	13	7,4	1	4,3	14	6,1
Arteméter + Lumefantrina	3	9,1	5	2,9	3	13,0	11	4,8
Píperaquina + Dihidroartemicina	3	9,1	2	1,1	0	0,0	5	2,2
Artesunato+Sulfa-doxinapirimetamina	0	0,0	5	2,9	0	0,0	5	2,2
Total	33	100,0	175	100,0	23	100,0	231	100,0

Predominaron las reacciones clasificadas como leves con el 73,2 %, seguida de las moderadas con el 20,3 %. Las reacciones graves estuvieron relacionadas fundamentalmente con la administración de quinina endovenosa y la aparición de hepatotoxicidad grave en 6 casos y de insuficiencia renal aguda en 2 pacientes. Se encontraron 2 casos de hipersensibilidad grave al artesunato y 1 al arteméter. No se identificaron RAM mortales.

En la imputabilidad, predominaron las reacciones adversas clasificadas como probables (47,6 %), seguidas de las posibles (40,7 %). Dos reportes fueron clasificados no relacionados, uno por convulsiones en una malaria cerebral con tratamiento de arteméter y otro por diarreas en un caso con fiebre tifoidea y paludismo con tratamiento de quinina oral. El 69,7 % de las RAM se clasificaron como frecuentes. En la investigación no se reportó ninguna reacción no descrita (tabla 4).

Tabla 4. Sospechas de reacciones adversas por antipalúdicos según tipo de clasificación

Tipo de clasificación	No.	% (n= 231)
Gravedad		
Leve	169	73,2
Moderada	47	20,3
Grave	15	6,5
Imputabilidad		
Definitiva	18	7,8
Probable	110	47,6
Posible	94	40,7
Condicional	7	3,0
No relacionada	2	0,9
Frecuencia aparición		
Frecuente	161	69,7
Ocasional	63	27,3
Rara	7	3,0

DISCUSIÓN

La frecuencia de aparición de RAM, resultó inferior a la publicada en la literatura internacional. Un estudio hospitalario realizado en la India a través de la vigilancia activa de 500 pacientes con diagnóstico de malaria, muestra que el 50,2 % de los pacientes presentan al menos una RAM.²⁰

En la investigación desarrollada en hospitales de Nigeria, a través de un programa de monitoreo de eventos de cohortes (CEM) en pacientes con malaria que incluyó 10 259 casos, se encuentra una frecuencia de RAM del 59,4 %.²¹ La vigilancia realizada por *Dash* en un hospital de atención terciaria en el 2014 que incluye a 500 pacientes, muestra que el 25,4 % presenta al menos una RAM.²²

Otra investigación realizada en el Hospital pediátrico Knust de Kumasi, Ghana en el 2009, obtiene una frecuencia de aparición de reacciones adversas de 15,9 %.²³

La creciente necesidad de obtener datos sobre eventos de salud utilizando medios más rápidos y eficientes hace que la vigilancia activa sea una buena alternativa para capturar datos de seguridad de los medicamentos y en especial antimaláricos. Otro estudio de cohorte prospectivo en el hospital Navrongo War Memorial de Ghana señala que en pacientes con malaria no complicada después del consumo de terapias combinadas basadas en artemicina, el 46, 2 % tiene RAM.²⁴

En el único estudio de monitorización intensiva de pacientes hospitalizados realizado en el Hospital Central Josina Machel de Angola, plantea que los antipalúdicos son los medicamentos que más casos de RAM reporta con el 52,38%.¹⁶

Un estudio realizado en el Hospital Central de Maputo, Mozambique sobre ototoxicidad secundaria al tratamiento con antipalúdicos, demuestra la presencia de déficit auditivo en el 60 % de los casos, de los cuales el 7,6 % padecen de hipoacusia neurosensorial irreversible.²⁵

Los resultados obtenidos en la investigación revelan la presencia de reacciones adversa a antipalúdicos y permite considerar la importancia que reviste en el medio hospitalario la existencia y funcionamiento de un sistema de farmacovigilancia, que esté al tanto del comportamiento de los eventos adversos y su frecuencia y pueda afrontar los problemas que se produzcan. En los hospitales de estudio no existían registros anteriores de reacciones adversas a los medicamentos antipalúdicos.

En la pesquisa desarrollada en los hospitales centrales y provinciales se encontró un discreto predominio de los pacientes del sexo femenino en el grupo de niños y adultos, resultados que no difieren de lo registrado en la literatura tanto para todas las RAM cómo para las producidas por antipalúdicos. La mayoría de los autores le atribuyen a la mujer mayor probabilidad de sufrir RAM, dado un mayor consumo o tendencia de exposición a los fármacos, además, de una menor masa corporal y presentar diferencias hormonales.²⁶⁻²⁸ Algunos estudios describen la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los sexos.^{20,21,29}

Entre los fármacos antipalúdicos con mayor frecuencia de RAM estuvo en primer lugar la quinina endovenosa, resultado similar a lo encontrado en la vigilancia activa de RAM del Hospital Josina Machel en el 2014.¹⁶

En la literatura consultada aparece bien descrito las quininas cómo los antipalúdicos que mayor frecuencia de RAM tienen, por encima de los derivados de la artemisina.^{30,31} La quinina sigue siendo un fármaco antipalúdico importante casi 400 años después que su eficacia fue documentada por primera vez. Sin embargo, su uso continuo se ve afectado por su pobre tolerabilidad, su bajo cumplimiento con regímenes de dosificación complejos y la disponibilidad de fármacos antipalúdicos más eficaces y con menos RAM tanto en frecuencia como en gravedad.³²

En el presente estudio la mayoría de las reacciones reportadas estaban relacionadas con efectos gastrointestinales y de piel, resultados esperados al ser los más frecuentes descritos para estos medicamentos. Dentro de las reacciones digestivas, las más comúnmente publicadas son los vómitos, las diarreas y el dolor abdominal y en piel predominan las erupciones.^{29,33-35} En el presente estudio se observó que en todos los pacientes se administró inhibidores de la secreción de ácido gástrico como la ranitidina y para prevenir el vómito ondansetrón. Este proceder es una de las causas del menor reporte de RAM, además que reduce la incidencia de efectos adversos severos relacionados con el sistema gastrointestinal.

En el estudio de *Belhekar* y otros,²⁰ en hospitales de la India, las manifestaciones más encontradas fueron las náuseas con 41,6 % seguido de la anorexia 20,8 % y el vómito 15,0 %.

El predominio de las RAM clasificadas de leves se corresponden con la literatura revisada.^{23,36,37} El estudio realizado por *Beeri* y otros,²⁴ en Ghana arroja que la mayoría de las RAM son leves, menos del 8,0 % de las RAM reportadas fueron moderadas o graves. Se pone de manifiesto que en los tratamientos con los derivados de la artemicina las RAM son generalmente leves.

En la investigación que aquí se presenta, predominaron las RAM de imputabilidad probable ya que en la mayoría de los casos no hubo reexposición al fármaco causal. Se evidencia la efectividad de la farmacovigilancia activa desarrollada por los grupos de trabajo en los diferentes hospitales estudiados y la necesidad de formar más profesionales para la detección y reporte de las RAM a través de un sistema de notificación en el país. Estos resultados se corresponden con otros estudios internacionales.^{21,22,38} Las RAM posibles se encontraron en segundo lugar, con muy poca diferencia respecto a las RAM probables. Es de señalar que no obstante el resultado de *Belhekar* y otros,²⁰ que obtiene que más del 80 % de las RAM son catalogadas de posible, dado la utilización de las terapias combinadas y la dificultad de definir cuál medicamento es el causante de la RAM, aspecto este que estuvo presente en la investigación pues gran parte de los pacientes estuvieron sometidos a dos o más fármacos. En el estudio predominaron las RAM frecuentes, resultado similar a la literatura internacional, lo que corrobora que se reportan más las RAM que se conocen, que por lo general son las más frecuentes. Se debe trabajar más en la identificación de las reacciones menos frecuentes como las ocasionales, las raras y las no descritas.

Podemos concluir que los datos aportados por el estudio, ponen de manifiesto la existencia de reacciones adversas en los tratamientos antipalúdicos impuestos en los hospitales centrales y provinciales de Angola. Se resalta la importancia de la vigilancia activa en la identificación y el reporte de los efectos adversos por fármacos en los escenarios con sistema de farmacovigilancia que no alcanzan una implementación efectiva.

Sería recomendable extender la farmacovigilancia activa de reacciones adversas por antimaláricos en el ámbito de la atención primaria de salud de Angola.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen estos conflictos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas Políticas OMS Med. 2004; 9: 1-5.
2. Avendaño C, Armijo JA. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 6ta ed. Barcelona: Masson-SA; 2014.p.211-23.

3. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Academia; 2010.p.1-14.
4. Rodríguez Rojas S, Cruz Tamayo F, Jiménez López G, Casas Cruz Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucia Iñiguez. Rev Cubana Farm. 2012; 46(supl.1). Acceso: 03/04/2017. Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/094-caracterizacion-y-costo-de-reacciones-adrsas-medicamentosas-hospital-lucia-iniguez-2010-aprobado.pdf>
5. García Milián AJ. Caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba. 2007- 2010 [tesis]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2012.
6. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Tratamiento farmacológico del paludismo. En: Vinetz J, Clain J, Bounkeua V, Eastman R, David Fidock, editors. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mexico: McGraw-Hill; 2012. Acceso: 12/06/17. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882§ionid=138616036> .
7. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Geneva: Uppsala Monitoring Centre Signal; 2012. Access: 2017/08/12. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter1_12/en/
8. Informe anual 2014 de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. La Habana: Departamento Nacional de Farmacoepidemiología, Ministerio de Salud Pública; 2015. Acceso: 01/12/2016. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2014/02/balance-anual2014fv.pdf>
9. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green Ch, Scott AK, Walley TJ. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004; 329(7456):15-9. Access: 2017/02/06. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC443443/>
10. Ocampo JM, Arnoby J, Gómez JF, Curcio CL, Tamayo FJ. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. Colombia Méd. 2008; 39(2). Acceso: 02/02/2015. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/569/587>
11. Vila A, San José A, Rouce C, Armadeus I, Vilardell M. Grupo para el estudio de Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. Med Clin (Barc). 2003; 120(16):613-18.
12. Aranaz JM, Aibar C, Gea MT, León MT. Los efectos adversos en la atención hospitalaria. Una revisión crítica. Med Clin (Barc). 2008; 123:21-5.
13. Lazarou J, Pomerans BH. Incidence of adverse drug reaction in hospitalised patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279:1200-5. Access: 2017/01/16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9555760>.
14. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD. Adverse drug events in emergency department patients. Ann Emerg Med. 2008; 38:666-71.

15. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions [review article]. Saudi Pharmac J. 2014;22. Access: 2017/03/16. Available at: http://ac.els-cdn.com/S1319016413000170/1-s2.0-S1319016413000170-main.pdf?_tid=483bc6c6-e615-11e5-b2c5-000aacb361&acdnat=1457541658_7094d9b155f9a17860883c773454c910

16. Sebastião João Fernandes M, Lara Fernández H, Calzadilla Moreira V, Gomez Macineira M, Almeida Alfonso MH. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes internados del servicio de medicina y terapia del Hospital Central Josina Machel. Luanda. Rev Portuguesa Farmacoter. 2016;8(2). Acceso: 08/05/2017. Disponible en: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/115>

17. Sebastião João Fernandes M, Lara Fernández H, Calzadilla Moreira V. Reações adversas a antimicrobianos nos serviços de medicina e ortopedia. Hospital Josina Machel. 2015. Rev Portuguesa Farmacoter. 2015;5(7). Acceso: 24/05/2017. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/96>

18. Boaventura M. Semana de la Farmacia en Angola. MINSA. Orden de los Farmacéuticos de Angola (OFA). Rev OFA. 2015;2(8). Acceso: 03/04/2017 . Disponible en: <http://doczz.com.br/doc/452221/farmac%C3%AAuticos---ordem-dos-farmac%C3%AAuticos-de-angola>.

19. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Minsap, Dirección de Medicamentos, Departamento de Farmacoepidemiología; 2012.

20. Belhekar MN, Advani G, Pawar SR. A prospective study of adverse drug reactions to artemisinin-based combination therapy in a tertiary care hospital in India. Indian J Pharmacol. 2012;44(2):257-60. Access: 2017/05/21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/208917>

21. Bassi PU, Osakwe AI, Suku C, Kalat M, Elagbaje C, Isah A, Ayinbuomwan S. Cohort event monitoring of patients treated for uncomplicated malaria with artemisinin-based combination therapies in selected hospitals and community pharmacies in Nigeria. Nigerian Postgraduate Med J. 2016;23(4):172-81. Access: 2017/05/21. Available at: <http://www.npmj.org/article.asp?issn=1117-1936;year=2016;volume=23;issue=4;spage=172;epage=181;aulast=Bassi>

22. Dash M, Jena M, Mishra S, Panda M, Patro N. Monitoring of Adverse Drug Reactions in Pediatric Department of a Tertiary Care Teaching Hospital: A Hospital Based Observational Study. Int J Pharm. 2015;4(4):69-76. Access: 2017/05/21. Available at: <http://ijpras.com/volume-4-issue-4/IJPRAS-2015-4-4-69-76.pdf>

23. Gyapong B. Characterization of severe malaria and treatment-related adverse drug reactions among hospitalised children, at the knust hospital. Kumasi, Ghana: Department of Clinical and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, College of Health Sciences; 2009. Access: 2017/05/21. Available at: <http://ir.knust.edu.gh/bitstream/123456789/730/1/fulltxt.pdf>

24. Beerli P. Reporting of adverse events of artemisinin based combination therapies among patients attending Navrongo War Memorial Hospital of the kassena Nankana Municipality. 2016. Ghana: University, School of public health, College of health sciences; 2016. Access: 2017/05/21. Available at: <http://ugspace.ug.edu.gh>.

25. Simoes Da Silva MV. Estudio de los efectos ototóxicos en 725 pacientes tratados con antimaláricos en el Hospital Central de Maputo (Mozambique) [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2004.
26. Emma C, Green C, Taylor S, Williamson P, Mottram D. Adverse drug reations in hospital in-patient: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. PloS ONE Js. 2009;4(2). Access: 2017/05/01. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635959/>
27. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Reacciones adversas hospitalarias causadas por medicamentos: incidencia, características y coste. Farmacia Hosp. 2002;36:1238-48.
28. Aníbal H, Clemencia OA, Ayala O. Eventos Adversos a medicamentos en los servicios de medicina interna del hospital de Caldas. Rev Med Risaralda. 2003;9(1):1-13.
29. Bassi PU, Osakwe AI, Isah A, Suku C, Kalat M, Jalo I, et al. Safety of Artemisinin Based Combination Therapies in Nigeria: A Cohort Event Monitoring Study. Drug Saf. 2013;36:747-56.
30. Pascual Simon JR, Rodríguez BL, Gavito DE. La quinina y sus congéneres. Interacciones y reacciones adversas de importancia clínica. Rev Panam Infectol. 2007;9(1):25-30. Acceso: 21/05/2017. Disponible en: <http://www.revistaapi.com/wp-content/uploads/2014/02/mat-037.pdf>
31. Achan J, Talisuna A, Erhart A, Yeka A, Tibenderana J, Rosenthal P. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. Malaria J. 2011;10:144. Access: 2017/05/23. Available at: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-144>
32. Hess K, Goad J, Arguin P. Intravenous Artesunate for Severe Malaria. Ann Pharmacother. 2010;44:1250-8. Access: 2017/05/23. Available at: http://digitalcommons.chapman.edu/pharmacy_articles/4.
33. Allen EN, Chandler CI, Mandimika N, Pace C, Mehta U, Barnes KI. Evaluating harm associated with antimalarial drugs: A survey of methods used by clinical researchers to elicit, assess and record participant-reported adverse events and related data. Malaria J. 2013;12:325.
34. Zwang J, Dorsey G, Djimdé A, Karema C, Mårtensson A, Ndiaye JL, et al. Clinical tolerability of artesunate-amodiaquine versus comparator treatments for uncomplicated falciparum malaria: An individual-patient analysis of eight randomized controlled trials in Sub-Saharan Africa. Malaria J. 2012;11:260.
35. Tejas Acharya. Pharmacovigilance Study of Adverse Cutaneous Drug Reactions in a tertiary care hospital. Nat J Physiol Pharm Pharmacol. 2013;3(1):75-81.
36. Kiguba R, Karamagi C, Bird S. Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: a prospective cohort of Ugandan inpatients. BMJ Open. 2017;7(1). Access: 2017/05/25. Available at: <http://bmjopen.bmj.com/>

37. Adisa R, Fakeye TO, Dike D. Evaluation of Adverse Drug Reactions to Artemisinin based Combination Therapy in a Nigeria University Community. Trop J Pharmac Res. 2008;7(2): 937-44. Access: 2017/05/25. Available at: <http://www.tjpr.org>.

38. Cuenca SM, Ortiga Zarazaga N, Navarro Pemán C. Análisis del perfil de seguridad de la Mefloquina en España 1989-2006. España: Diplomado Sanidad; 2007.

Recibido: 25 de septiembre de 2017.
Aceptado: 19 de octubre de 2017.

Mateus Sebastião João Fernandes. Ministerio de Salud, Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos. Angola
Correo electrónico: mateusangola@yahoo.com.br