

Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición

Characterization of low frequency of onset´s adverse drug reactions

Leidy Santos Muñoz,^I Giset Jiménez López,^{II} Ismary Alfonso Orta^{II}

^I Universidad de Ciencias Médicas. Matanzas, Cuba.

^{II} Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema de salud emergente, con una gran repercusión asistencial, social y económica.

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición.

Método: Estudio observacional, descriptivo, transversal, de serie de casos en Farmacovigilancia, a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia entre el 2004 y el 2013. La información se obtuvo de la base de datos nacional de farmacovigilancia. Se describen las reacciones adversas de baja frecuencia en cuanto a sexo, edad, tipo de efecto adverso, intensidad e imputabilidad.

Resultados: Se evaluaron 51 523 reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia. Prevalcieron las clasificadas como ocasionales con 30 323 notificaciones (58,8 %). El grupo de 60 años o más fue el de mayor tasa de reporte para un valor de 29,6 por mil habitantes. Del total de casos presentados predominó el sexo femenino que representó el 65,2 %. Se afectó en mayor cuantía la piel y anejos y los fármacos con mayor implicación fueron la dipirona (29,2 %) y la penicilina rapilenta (28,9 %). Predominaron las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia moderadas (58,3 %), las probables (66,5 %) y las de tipo B (50,1 %), esta última según mecanismo de producción.

Conclusiones: La notificación de las reacciones adversas de baja frecuencia, sobre todo si son de medicamentos de reciente comercialización, permite conocer mejor su perfil de toxicidad y contribuye a reducir los riesgos en la población.

Palabras clave: Farmacovigilancia; reacciones adversas; reacciones adversas de baja frecuencia.

ABSTRACT

Introduction: Adverse drug reactions are an emerging disease, with a great social, economic and welfare impact.

Objective: To characterize low frequency of onset´s adverse drug reactions.

Method: Observational, descriptive, cross-sectional study of a series of cases in Pharmacovigilance, based on the spontaneous reporting of suspected adverse reactions that were received in the National Coordinating Unit of Pharmacovigilance from 2004 to 2013. The information was obtained from the national database of pharmacovigilance data. Low frequency adverse reactions are described in terms of sex, age, type of adverse effect, severity and imputability.

Results: 51 523 adverse drug reactions were evaluated. Those classified as occasional, with 30 323 notifications (58.8 %), prevailed. The group of 60 years old or more was the one with the highest reporting rate for a value of 29.6 per thousand inhabitants. Out of the total number of cases presented, female sex representing 65.2 % prevailed. The skin and appendages were more affected, and dipyrone (29.2 %) and penicillin (28.9%) were the most implicated drugs. Adverse drug reactions of moderate low frequency (58.3 %), probable (66.5 %) and type B (50,1 %) were predominant, and the last one depending on the production mechanism.

Conclusions: The notification of low frequency adverse reactions, especially if they are of recent marketing allows a better knowledge of their toxicity profile and contributes to reduce the risks in the population.

Key words: Pharmacovigilance; adverse reactions; adverse reactions of low frequency.

INTRODUCCIÓN

El perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido, por lo que la farmacovigilancia poscomercialización adquiere especial importancia para conocer la seguridad de los fármacos en los pacientes reales, que no están representados habitualmente en las poblaciones seleccionadas en los ensayos clínicos y que, en definitiva, son los destinatarios de los medicamentos.¹

El crecimiento acelerado en la oferta y en el consumo de los medicamentos, provoca no solo gastos innecesarios al sistema sanitario y al paciente en particular, sino también riesgos de padecer una reacción no deseada. Todos los fármacos, con mayor o menor frecuencia, son capaces de producir reacciones adversas medicamentosas (RAM). Algunos de estos efectos se detectan durante los ensayos clínicos y otros pueden ser raros y por su baja frecuencia de aparición, requieren de

una gran población expuesta a ese fármaco y por un tiempo prolongado. Es decir, que al introducir un nuevo medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, en realidad se dispone de una escasa información sobre su seguridad por lo que deberá ser objeto de una vigilancia especial.²

Al definir las RAM, la OMS,³ se refiere a una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.

La caracterización de las reacciones asociadas con el uso de medicamentos es variada. Existen diferentes clasificaciones de las reacciones adversas, se clasifican según la frecuencia de aparición en:

- Común o frecuente: es la que sucede 1 de cada 100 (1 %) y 1 de cada 10 casos (10 %).
- Ocasional: es aquella que es poco común o infrecuente, es decir sucede en 1 caso de cada 1 000 (0,1 %) y 1 de cada 100 (1 %).
- Rara: sucede en 1 caso de cada 10 000 (0,01 %) y casi 1 por cada 1 000 (0,01 %).⁴

En la presente investigación se le denomina RAM de baja frecuencia a aquellas clasificadas como ocasionales, raras y no descritas, que son las que las Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia contempla.⁴ Este sistema tiene como indicador de calidad de las notificaciones de las RAM, el reporte del 40 % o más de RAM de baja frecuencia con vistas a la generación de señales y a la evaluación de cambios de frecuencia de aparición de RAM ya conocidas.

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.⁵

En Cuba 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.⁴ Como resultado del trabajo desarrollado y la acción desplegada por la estrategia cubana de la farmacoepidemiología, la cual se ha desarrollado a través de una red nacional de centros municipales y provinciales, el sistema ha ganado prestigio a nivel internacional como muestra del impacto que ha tenido esta actividad. La tendencia continua al aumento de la calidad y número de las notificaciones que se reciben en la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia.⁶ Esta actividad sitúa a Cuba entre los primeros países que más reportes de RAM recibe en su sistema nacional, constituye una herramienta de investigación y por lo tanto, genera conocimiento acerca de los cambios en el perfil de seguridad de los fármacos utilizados en los distintos niveles de atención.

Cuba es miembro del Centro Internacional de monitoreo de RAM, de Uppsala, Suecia, desde el 1994 con el que mantiene un constante intercambio de información que le permite estar actualizado de lo que ocurre en este campo en todo el mundo; por otra parte, mantiene relaciones de intercambio de información con otros países que han trabajado en este tema desde hace algunos años como son los casos de Australia y España.⁶

Las investigaciones sobre las RAM de baja frecuencia son útiles porque sirven de alerta al Sistema Nacional de Salud y a la Autoridad Reguladora Nacional sobre problemas de seguridad potenciales con el fin de que puedan tomar las medidas pertinentes y prevenir a los profesionales y a la población.

Las investigaciones de este tipo son escasas y más aún como la que nos proponemos que abarca un período de 10 años. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es caracterizar las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, de serie de casos de farmacovigilancia a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en los años comprendidos entre el 2004 y el 2013, en Cuba.

Se trabajó con el universo, compuesto por todas las notificaciones de pacientes con reacciones adversas consideradas de baja frecuencia de aparición (aquellas clasificadas como ocasionales, raras y no descritas para el fármaco).

La información necesaria se obtuvo de la base de datos nacional de farmacovigilancia FarmaVigiC, de la que se filtraron los años de interés para la investigación. Esta base de datos como fuente de información está validada por el sistema de farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional. A partir de este conjunto de datos se obtuvo una base secundaria de reportes de baja frecuencia. Esta operacionalización se realizó de acuerdo a las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.⁴

Se estudiaron variables como la frecuencia de aparición (ocasional, rara y no descrita), el sexo (masculino y femenino), el grupo de edad (niños: menor de 15 años, adultos: 15 a 59 años y ancianos: 60 años y más), se calculó las tasas por grupos de edad para la mejor comprensión de los resultados. Los valores de la población general por grupo de edad, en el período de tiempo estudiado, se tomaron del Anuario Estadístico de Salud.⁷

Otras variables estudiadas son: el tipo de efecto adverso (shock anafiláctico, muerte, disnea, necrólisis tóxica, entre otros), el fármaco sospechoso (amoxicilina, dipirona, carbamazepina entre otros), el grupo farmacológico (antimicrobianos, analgésicos, antihipertensivos entre otros) la intensidad (leve, moderada, grave o mortal), la imputabilidad (definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) y el mecanismo de producción (tipo A, tipo B y no clasificable)

Para resumir la información se emplearon las medidas de frecuencias absolutas y relativas. Desde el punto de vista ético, la investigación se realizó con el consentimiento del especialista que atiende la base de datos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública. La información referida a los pacientes y notificadores se omitió respetando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

En el período de 10 años se recibieron un total de 51 523 notificaciones. En la [tabla 1](#) se muestra que predominaron las reportadas como ocasionales con el 58,8 % del total de RAM de baja frecuencia.

Tabla 1. Distribución de reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia

Reacción adversa de baja frecuencia	Número	Porcentaje
Ocasional	30 323	58,8
Rara	13 287	25,8
No descrita	7 913	15,4
Total	51 523	100,0

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia FarmaVigiC.

Entre las RAM clasificadas como no descritas que se reportaron se pueden mencionar: las penicilinas cristalina y rapilenta con vómitos y mareos, el atenolol con cefalea y taquicardia, la metoclopramida con reportes de vómitos, nistagmo y coma. Además la ciprofloxacina con reportes de hemorragia digestiva, el ketotifeno con epistaxis, el espasmoforte con dolor precordial y por último, cianosis por difenhidramina, entre otras.

Las RAM de baja frecuencia resultaron ser mayores en el sexo femenino (65,2 %) y los adultos resultaron ser los de mayor notificación de reacciones de baja frecuencia (65,1 %), lo cual se corresponde con el mayor porcentaje de los reportes recibidos que pertenecen a este grupo poblacional, sin embargo, cuando se discrimina el dato según la tasa de reporte se puede constatar la diferencia entre las edades extremas de la vida y los adultos, así en el grupo de los ancianos fue 29,6 por mil habitantes y en el de los niños fue 23,5 por mil habitantes, mientras que en el grupo de los adultos fue de tan solo 7,02 por mil habitantes.

La erupción cutánea con 11 571 notificaciones fue RAM de baja frecuencia más reportadas para el 22,4 % del total de RAM de baja frecuencia, seguida por mareo, disnea, taquicardia, estas últimas con más del 10 % de los reportes como se muestra en la [tabla 2](#).

Como puede apreciarse en la [tabla 3](#), fueron la dipirona y la penicilina rapilenta con 7 867 reportes (15,2 %) y 7 452 (14,4 %), respectivamente, los medicamentos que más reacciones de baja frecuencia provocaron.

Entre los años 2004 al 2013, predominaron las RAM de baja frecuencia clasificadas como moderadas (30 031 reportes para el 58,3 %) y ocasionales con 30 323 notificaciones (58,8 %). Le siguieron por orden, las leves, graves y finalmente las mortales, que aunque se representó el 0,4 %, es un dato a tener en cuenta pues fallecieron 192 pacientes relacionados con RAM de baja frecuencia. Predominaron las RAM a antibióticos y antineoplásicos como principales causas de muerte.

Los efectos adversos graves de baja frecuencia producidos por grupos farmacológicos en Cuba en un periodo de diez años mostraron un predominio de los antimicrobianos y analgésicos, en la [tabla 4](#) se muestra los primeros diez fármacos y ejemplos de RAM graves producidas.

Tabla 2. Distribución de reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia según el tipo de efecto adverso

Tipo de efecto adverso	No. (n= 51 523)	%
Erupción cutánea	11 571	22,4
Mareo	6789	13,1
Disnea	5 673	11,0
Taquicardia	5 153	10,0
Urticaria	5 134	9,9
Vómitos	4 669	9,1
Cefalea	3 987	7,7
Hipotensión	1 239	2,4
Parestesia	1 197	2,3
Eritema	1 081	2,1

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia FarmaVigiC.

Tabla 3. Fármacos que produjeron reacciones adversas de baja frecuencia

Fármaco	No. (n= 51 523)	%
Dipirona	7 867	15,2
Penicilina Rapilenta	7 452	14,4
Ibuprofeno	6 534	12,6
Penicilina Cristalina	5 947	11,5
Vacuna Pentavalente	5 722	11,1
Ciprofloxacina	2 876	5,9
Captopril	2 645	5,1
Espasmofoorte	1 349	2,6
Paracetamol	1 274	2,5
Azitromicina	909	1,8

Fuente: Base de datos nacional de farmacovigilancia FarmaVigiC.

En cuanto a la imputabilidad, predominaron las RAM de baja frecuencia probables 34 261 (66,5 %). En segundo lugar las posibles (8 792 reportes para el 17,1 %) y las condicionales (7 065 reportes para el 13,7 %). Por último estuvieron las definitivas y las no relacionadas con 2,2 % y 0,5 %, respectivamente. Ejemplos de asociaciones fármaco RAM no descritas y condicionales que se presentaron con 3 o más de frecuencia en el estudio se pueden citar: Heberprot-P® e infarto del miocardio, y edema pulmonar, ciprofloxacina y necrólisis tóxica epidérmica, metoclopramida y pérdida de conciencia: Ejemplo de no relacionada: dextrosa y paro cardíaco.

Tabla 4. Fármacos que produjeron reacciones adversas de baja frecuencia de intensidad grave

Fármaco	No. RAM graves (n= 876)	%	Ejemplos de RAM
Penicilina Rapilenta	56	6,4	Shock anafiláctico, dolor precordial, convulsiones
Vacuna Pentavalente	54	6,1	Cianosis, convulsiones, inconsciencia.
Penicilina Cristalina	38	4,3	Shock anafiláctico, hipotensión, pérdida conocimiento.
Dipirona	37	4,2	Inconsciencia, necrólisis tóxica epidérmica, edema angioneurótico
Ibuprofeno	24	2,7	Necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens- Johnson, edema de la glotis, hemorragia digestiva
Ciprofloxacina	21	2,3	Hemorragia digestiva, necrólisis tóxica epidérmica, edema de la glotis, paro cardiorrespiratorio.
Heberprot -p	21	2,3	Infarto miocardio, edema pulmonar, dolor precordial, convulsiones
Estreptoquinasa	20	2,2	Shock anafiláctico, paro cardiorrespiratorio.
Carbamazepina	18	2,1	Inconsciencia, necrólisis tóxica epidérmica, convulsiones

De acuerdo al mecanismo de producción de las 51 523 notificaciones de RAM, 25 817 reacciones (50,1 %) pertenecen a los efectos tipo B y 21 030 reacciones (40,8 %) a los efectos tipo A. El resto de las reacciones quedó agrupada como no clasificable con 4 676 notificaciones (9,1 %) al no contar con los elementos para incluirla en la clasificación anterior. El mayor porcentaje de RAM de baja frecuencia de tipo B, estuvo dada por hipersensibilidad. Como ejemplos se pueden citar a los antimicrobianos, específicamente las penicilinas que ocasionaron rash, urticaria, edema angioneurótico, shock anafiláctico, entre otros y la necrólisis tóxica epidérmica y el síndrome de Steven Jonhson ocasionado por cotrimoxazol. Por otra parte, los AINES se relacionaron con petequias por piroxicam, broncoespasmo por ibuprofeno y dipirona.

DISCUSIÓN

En diez años de trabajo, el sistema ha detectado un número relevante de RAM de baja frecuencia de aparición lo que indica la elevada cultura del reporte en los especialistas del sistema cubano. Estos resultados no concuerdan con lo revisado en estudios internacionales ya que predominan las investigaciones de RAM frecuentes y dentro de las de baja frecuencia son reportes de RAM raras las que se publican mayormente. En la investigación realizada en Colombia por *Machado Alba* en el 2007⁸ el tipo de reacciones adversas descritas predominaron en el 89,8 % de

los pacientes y tuvieron un bajo reporte de RAM raras (9,5 %), no hacen alusión a las ocasionales.

En estudios nacionales⁹ se hace énfasis en la detección de reacciones adversas de baja frecuencia como una muestra de la focalización de la búsqueda hacia problemas más importantes para el sistema nacional de salud. *Jiménez López* y otros, en una investigación acerca de las reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años,¹⁰ plantean que para el Sistema Cubano de Farmacovigilancia, es importante la detección de efectos adversos ocasionales, raros o muy raros e incluso no descritos, este es el punto de partida para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso.

En cuanto al grupo de edad, los adultos resultaron ser los de mayor notificación de reacciones de baja frecuencia, lo que se corresponde con el mayor porcentaje de los reportes recibidos que pertenecen a este grupo poblacional, tanto en el presente trabajo como en los informes nacionales del sistema de Farmacovigilancia,¹¹ sin embargo según la tasa de reporte, el mayor porcentaje corresponde a los adultos mayores. Los ancianos son una población vulnerable para desarrollar reacciones adversas a medicamentos debido a la aparición de múltiples enfermedades e incremento del consumo de fármacos con la edad.¹² Según *Weber J*,¹³ se estima que los ancianos desarrollan siete veces más efectos adversos que llevan a hospitalización que los adultos jóvenes.

Los distintos cambios del envejecimiento que afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia convierten la prescripción en geriatría en un proceso complejo, es importante valorar de forma integral al paciente para evitar el uso de medicamentos inapropiados y reacciones adversas a medicamentos, de ahí que la valoración geriátrica integral juega un rol fundamental en el proceso de prescripción.

El sexo femenino fue el más relacionado con sospechas de efectos adversos de baja frecuencia de aparición, la mujer tiene una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto, a recibir más fármacos por este concepto, aunque no se debe considerar el sexo como un factor de riesgo para un efecto adverso, desde el punto de vista estadístico existe una tasa mayor de RAM en el sexo femenino. Otras de las causas puede ser la automedicación, acción que es practicada más frecuentemente por el sexo femenino. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura tanto a nivel internacional^{8,14} como nacional.^{10,11,15}

Cross y otros,¹⁶ plantean que las RAM cutáneas ocurren en aproximadamente el 2 % de todos los tratamientos, la mayoría de estas lesiones son leves, pero pueden ser el inicio de formas graves. En el estudio realizado por *Machado Alba* en pacientes que consultan a dos Servicios de Urgencias en Colombia, 2007⁸ las reacciones adversas más frecuentes fueron la urticaria alérgica (31,8 %), la hipoglicemia (8,8 %) y las gastritis agudas con (7,7 %).

El predominio de la erupción cutánea coincide con lo revisado en los estudios nacionales descriptivos de la base de datos de Farmacovigilancia, ejemplo de ellas son la investigación acerca del sistema cubano de farmacovigilancia, realizada por, *Jiménez López* y otros,⁹ así como la Identificación de señales en reacciones adversas de baja frecuencia en Cuba período 2004 al 2010,¹⁷ además, concuerda con las estadísticas reportadas por la UNCFV del país.¹¹

Los antibacterianos y AINES constituyen los grupos farmacológicos de más amplia utilización, por lo que un gran número de pacientes son expuestos a los riesgos de RAM que generan estos fármacos. En publicaciones cubanas sobre Farmacovigilancia,^{18,19} las penicilinas constituyen los fármacos más utilizados en Cuba dentro del grupo de los antibacterianos, siendo por lo tanto, los que mayor número de reacciones adversas ocasionan, y constituyen en su mayoría reacciones moderadas, graves y mortales, con un importante predominio de las RAM de baja frecuencia.

M y De Abajo FJ, en una investigación del 2007⁵ plantean que la estimación conjunta de RAM en pacientes españoles es de 13 %, graves 12 %, mortales 0,1 % y se hospitalizaron procedentes de urgencias por RAM el 5,1 %. Mientras en la investigación en Argentina de *Osicka Marinich R* y otros acerca del perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina.²⁰ son en su mayoría moderadas 58 %, seguidas de leves 30 % y graves 12 %. En la investigación en Colombia,⁸ el 13,2 % de las RAM son graves.

El predominio de las RAM de baja frecuencia de aparición moderada coincide con otras investigaciones nacionales. Un ejemplo lo constituye el estudio realizado por *Alfonso* y otros,¹⁸ plantean que en relación con la intensidad de las RAM notificadas, se comprobaron en su mayoría, moderadas 58 %, seguidas de leves 30 % y graves 12 %. En la investigación realizada en una unidad quirúrgica por *González Guibert* y otros,²¹ predominaron las clasificadas como moderadas en 44 casos (67,7 %), seguidas de las RAM leves en 15 casos (23,1 %) y por último las graves con 6 casos (9 %). Sin embargo, en el estudio de *Rego* y otros, de pesquisa activa de RAM en un hospital en el 2006,¹⁵ los efectos adversos graves fueron los más observados: 43 pacientes (75,5 %).

A través de los años el sistema ha perfeccionado la detección y análisis de los efectos adversos y ha aumentado el porcentaje del reporte de efectos adversos moderados y graves, que generalmente implican la atención de urgencia o ingreso hospitalario.

Los datos de la investigación acerca de las RAM de baja frecuencia graves coincide con el estudio realizado por *Jiménez López* acerca de RAM graves un período de diez años,¹⁰ en la que los antimicrobianos, los analgésicos no opioides y los antineoplásicos son los más registrados. En otra investigación nacional, realizado por *Alonso Carbonell* y colaboradores, 2009 acerca de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años,²² las reacciones graves, son producidas fundamentalmente por antimicrobianos.

Se debe señalar que las RAM tipo B, que aun siendo baja su frecuencia, su importancia radica en su gravedad, ejemplo de ello lo constituye la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) con una mortalidad que para el SSJ es del 5 %, y llega hasta el 40 % de acuerdo a los diferentes autores, para la NET.

En conclusión, en Cuba, en el período 2004-2013 el sistema de reporte espontáneo detectó un porcentaje significativo de reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia, la notificación de este tipo de RAM, sobre todo si son de medicamentos de reciente comercialización, permite conocer mejor su perfil de toxicidad y contribuye a reducir los riesgos en la población.

Finalmente se recomienda perfeccionar y adiestrar a todo el personal de salud, en las nuevas concepciones sobre la farmacología clínica para crear una conciencia que permita una política racional de uso de medicamentos y la prevención de las RAM. En Cuba existe el médico de familia, el cual ocupa una posición privilegiada para la detección oportuna y reporte de RAM. El médico tiene como herramienta fundamental, la prevención de las RAM y las medidas educativas respecto al uso y abuso de los medicamentos que prescriben para el tratamiento de las diferentes afecciones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existieron estos conflictos durante la realización de la investigación ni en la redacción de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2011-2012. Infac. 2013;21(1). Acceso: 03/12/2014. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_1.pdf
2. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Colectivo de autores, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
3. The Uppsala Monitoring Centre. Issues, controversies and science in the search for safer and more rational use of medicina. Viewpoint. Watching for safer medicines. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2005. Access: 2014/12/03. Available at: <https://www.google.com/search?q=3-%09The+Uppsala+Monitoring+Centre.+Issues%2C+controversies+and+science+in+the+search+for+safer+and+more+rational+use+of+medicina.+Viewpoint.+Watching+for+safer+medicines+&ie=utf-8&oe=utf-8>
4. Jiménez López G, Alonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; 2012. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=es&user=KRI9oKUAAAJ&citation_for_view=KRI9oKUAAAJ:W7OEmFMy1HYC
5. Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Martín-Serrano G. La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. Rev Pediatr Aten Primaria. 2003; 5:683-706.
6. Ruiz Salvador AK, García Milián AJ, Jiménez López G, Alfonso Orta I, et al. Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010. Rev Cubana Plant Med . 2013; 18(2): 173-86. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000200002&lng=es

7. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>

8, Machado Alba JE. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes que consultan a dos Servicios de Urgencias en Colombia [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Instituto Catalán de Farmacología; 2007.

9. Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006;40(1). Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far02106.htm

10. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Rev Cubana Salud Pública. 2014;40(4):263-75. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400003&lng=es

11. Informe Anual 2003-2013. La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (UCNFv), Ministerio de Salud Pública; 2013. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia>

12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011;365(21):2002-12.

13. Fuentes P, Webar J. Prescripción de fármacos en el adulto mayor. Medwave. 2013;13(4):e5662. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/medwave/puestadia/Practica/5662>

14. Gurwitz JH, Field TS, Judge J. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. Am J Med. 2005;118:251-8.

15. Rego JJ, Leyva C, Pérez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. Rev Cubana Farm. 2007;41(3). Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-5152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

16. Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay. 2004;20(3):172-7. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v20n3/art2.pdf>

17. Santos Muñoz L. Identificación de señales en reacciones adversas de baja frecuencia. Cuba 2004-2008 [tesis]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.

18. Alfonso IO, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardeso A. Comportamiento de las Reacciones Adversas a Medicamentos en Cuba. Año 2007. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed. 2009;2. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2009/n2/alfonso.pdf>

19. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A, Ruiz K. Vigilancia de Efectos indeseables a los antimicrobianos en Cuba, 2008. Bol Fármacos. 2009;12(5). Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/112009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp

20. Osicka Marinich RM, Gruszycki Kisiel MR, Tauguinás Pérez AL. Perfil de reacciones adversas a medicamentos notificadas en Chaco, Argentina. Rev Cubana Farm. 2014;48(1):89-95. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100010&lng=es

21. González Guibert ML, Puga Torres M, Lara Fernández H, Miranda Gómez O, Labañino Cantillo A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia. Rev Cubana Med Mil. 2014;43(2):216-27. Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000200010&lng=es

22. Alonso Carbonell L, García Milián AJ, López Puig P, Yera Alós I, Blanco Hernández N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Rev Cubana Med Gen Integr. 2009;25(1). Acceso: 03/12/2014. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000100004&lng=es

Recibido: 25 de septiembre de 2017.

Aceptado: 9 de octubre de 2017.

Leidy Santos Muñoz. Universidad de Ciencias Médicas. Matanzas, Cuba.
Correo electrónico: leidys.mtz@infomed.sld.cu