

Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012)

Adverse antimicrobial reactions in Cuba (2003-2012)

Ismary Alfonso Orta,^I Maria Eugenia Toledo Romaní,^{II} Gisele Coutín Marie,^{III} Anai García Fariñas,^{IV} Roberto González Cruz,^V Giset Jiménez López^I

^I Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Departamento Vigilancia Post-comercialización. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). Departamento Epidemiología. La Habana, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Manual Fajardo". Cuba.

^{IV} Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP). La Habana, Cuba.

^V Instituto Nacional de Higiene y Epidemiología (INHEN). Docencia e Investigaciones. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la disponibilidad y el consumo irracional de los antimicrobianos propician su uso inadecuado, lo que da lugar en ocasiones, a reacciones adversas. En la actualidad, estas constituyen un problema clínico- epidemiológico. Es preciso profundizar en el conocimiento de sus características en Cuba y el comportamiento en el tiempo para la toma de decisiones.

Objetivos: describir las reacciones adversas a los antimicrobianos reportadas en Cuba y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014.

Métodos: estudio descriptivo y longitudinal de serie de casos con un horizonte temporal de 10 años (2003–2012). La información se obtuvo de la base de datos nacional de farmacovigilancia.

Resultados: se registraron 40 391 reportes de reacciones adversas a los antimicrobianos. Las reacciones a los antibacterianos representaron el 86,5 % del total. Predominaron en las mujeres (64,3 %) y en los menores de un año. Las afectaciones de la piel representaron el 47,9 %, y las digestivas el 26,8 %. La penicilina G fue el medicamento más notificado. Prevalcieron las reacciones adversas moderadas (58,2 %). La tendencia fue creciente, y se observó estacionalidad. El pronóstico mostró un ascenso.

Conclusiones: el incremento del reporte de reacciones adversas a los antimicrobianos, y el ascenso pronosticado, representan una alerta para el Sistema de Salud.

Palabras clave: reacciones adversas; antimicrobianos; vigilancia; seguridad.

ABSTRACT

Introduction: Availability and irrational consumption of antimicrobials prompt their inadequate use and sometimes give rise to adverse reactions. At present, these reactions represent a clinical and epidemiological problem. It is necessary to deepen into the knowledge about their characteristics in Cuba and the behavior in the course of time for the decision making process.

Objectives: To characterize the adverse antimicrobial reactions reported in Cuba and to analyze the behavior of tendencies, seasonality and prognosis for 2013 and 2014.

Methods: Longitudinal and descriptive study of case series in a ten-year period (2003-2012). Data were taken from national pharmacovigilance databases.

Results: There were registered 40 391 reports of adverse antimicrobial reactions accounting for 86.5 % of the total number of adverse reactions. They prevailed in females (64.3 %) and in under one-year old infants. The skin illnesses represented 47.9 % and digestive ones 26.8 %. Penicillin G was the most reported drug. Moderate adverse reactions prevailed (58.2 %). Tendency was growing, seasonality was observed and prognosis was on the rise.

Conclusions: The increase in the number of reports of adverse antimicrobial reactions and the anticipated rise of them is an alert to the health care system.

Keywords: Adverse reaction; antimicrobials; surveillance; safety.

INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos según la Organización Mundial de la Salud (OMS), requiere que los pacientes reciban los fármacos apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis correctas, por un periodo adecuado, al más bajo costo y con un menor número de reacciones adversas.¹ Los antimicrobianos (ATM) no escapan de estos conceptos, su prescripción o consumo de manera irracional propicia su uso inadecuado, encarece los servicios de salud, eleva la posibilidad de microorganismos resistentes, favorece las interacciones medicamentosas y aumenta la frecuencia de aparición de reacciones adversas potencialmente graves.^{2,3}

El término ATM agrupa los fármacos antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios y antivirales.

En la actualidad, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), constituyen un problema importante, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Representan una causa de morbilidad y

mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.⁴ Estudios europeos⁵ y en Estados Unidos,⁶ publican que aproximadamente del 2,4 al 12 % de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con RAM. Los pacientes hospitalizados presentan reacciones graves del 5 al 8 % y mortales en un rango de 0,05 hasta 0,44 %.

La vigilancia posterior a la comercialización por parte de las autoridades reguladoras, ha dado lugar a la retirada de algunos ATM del mercado y a modificaciones en su ficha técnica. El mayor riesgo de muerte cardiovascular por azitromicina en el 2012⁷ y las reacciones hepáticas graves por ketoconazol (tabletas)⁸ en el 2013, muestran el problema.

En Cuba las reacciones adversas a los ATM (RAMa) ocuparon el primer lugar desde el 2003 hasta el 2012, seguido de las reacciones a los analgésicos no opioides, y los antihipertensivos.⁹ En 10 años de estudio de reacciones mortales, el 44,5 % se correspondió con los ATM.¹⁰ No se ha realizado un estudio integral para conocer las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones adversas a este grupo farmacológico registradas en el país, por un periodo suficiente que permita generar evidencias sólidas para la toma de decisiones por parte de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN). No existen estudios que permitan analizar el comportamiento de las reacciones a los ATM en el tiempo, y poder realizar un pronóstico. Por lo anterior, este trabajo se propone describir las reacciones adversas a los antimicrobianos reportadas en Cuba y analizar el comportamiento de la tendencia, estacionalidad y pronóstico para el 2013 y 2014.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y longitudinal de serie de casos, conducido en Cuba, entre el 1ro. de enero del 2003 hasta el 31 de diciembre del 2012. Se incluyeron los 40 391 reportes de RAM a los ATM (presentes en el cuadro básico de medicamentos) e informadas a la base de datos de farmacovigilancia (FV), durante el período de estudio. Se tuvo en cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación. Las variables estudiadas fueron: tipo de reacción adversa principal, sistema de órganos afectado (de acuerdo al diccionario de reacciones adversas de la OMS), intensidad (leve, moderada, grave y mortal) según las Normas y Procedimiento del Sistema Cubano de FV,¹² y ATM sospechoso por grupo farmacológico, se registró para cada categoría la frecuencia absoluta y relativa. Se estimaron las tasas de reporte.

La base de datos nacional de FV (FarmaVigiC) fue la fuente de información utilizada. Para el análisis se tomaron solamente las RAM principales, consideradas como las de mayor intensidad y compromiso para la vida del paciente. El Formulario Nacional de Medicamentos (FNM),¹¹ constituyó la literatura de referencia para la evaluación de los reportes.

En el análisis del comportamiento de la tendencia, estacionalidad, y pronóstico, se precisó que la serie cumpliera con los requisitos básicos para su estudio. Se utilizó el gráfico de cajas y bigotes y se obtuvo el pronóstico para los años 2013 y 2014 con el alisamiento exponencial, con dos parámetros.¹³

La investigación tuvo en cuenta los principios éticos, en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los notificadores y de los pacientes. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el consejo científico del Centro para el Desarrollo de la

Farmacoepidemiología. Se solicitó autorización al Director del Centro, para la utilización de la base de datos de FV con fines de investigación.

RESULTADOS

El rango de reporte entre 2003-2010, osciló entre 300 y 400 por millón de habitantes. Entre 2011 y 2012 se observó un incremento marcado —aproximadamente dos veces más— del valor promedio de los años anteriores. El 2012 fue el de mayor tasa. La media de reportes anuales para el periodo fue de 3 582 notificaciones (Fig. 1).

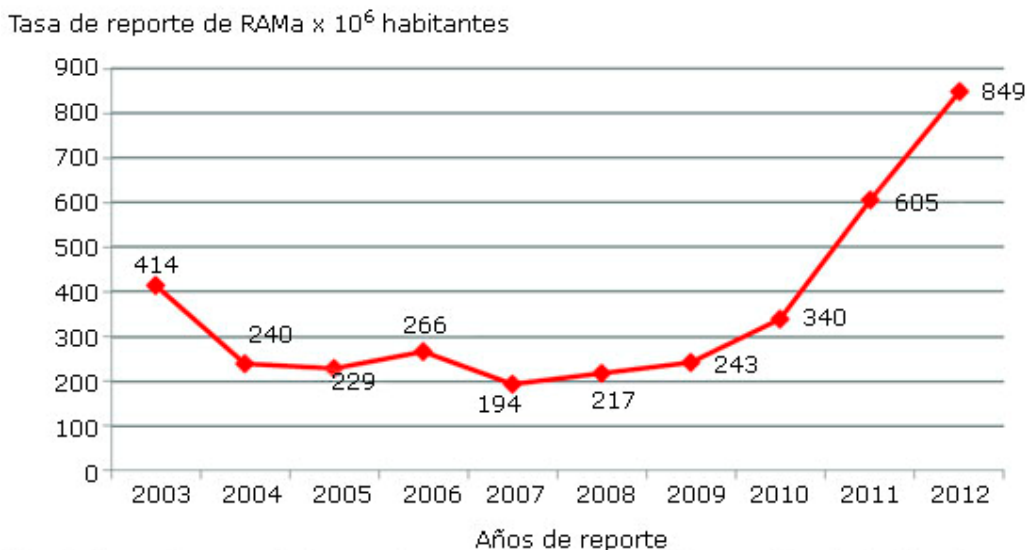


Fig. 1. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por millón de habitantes por año. Cuba 2003–2012.

Durante todo el periodo, los reportes de reacciones adversas a los ATM predominaron en las mujeres (25 956) que representó el 64,3 %. Los fármacos antibacterianos mostraron las mayores tasas, se atribuye un total de 34 919, que representó el 86,5% del total en el periodo. El grupo de los antiparasitarios ocupó el segundo lugar (3 350 reportes), que representó el 8,3 % del total. Las RAM a los antimicóticos representaron solo el 2,7 % (1 080) y 2,6 % las relacionadas con los antivirales (1 042). Las mayores cifras para este último grupo se presentaron en el 2010 (645), que representaron el 61,9 % del total a los antivirales.

Según la edad, aunque los menores de un año, solo representaron el 4,0 % del total, mostraron las mayores tasas de reacciones adversas a los ATM (con valores entre 55 y 283 por 100 000 habitantes). En general, los reportes en la población pediátrica, representaron el 26,9 %. En el grupo de 20 a 59 años se realizaron 24 316 reportes (60,2 %) y en el grupo de 60 años y más, 5 224 (12,9 % del total de reportes para el periodo) (Fig. 2).

La tasa nacional de reporte de reacciones adversas a los ATM para el periodo 2003-2010 fue de 214,1 por 10⁵ habitantes. Las provincias con mayores tasas fueron: Villa Clara (437,9), Holguín (292,2), Matanzas (276,1) y Sancti Spiritus (245,6) (Fig. 3).

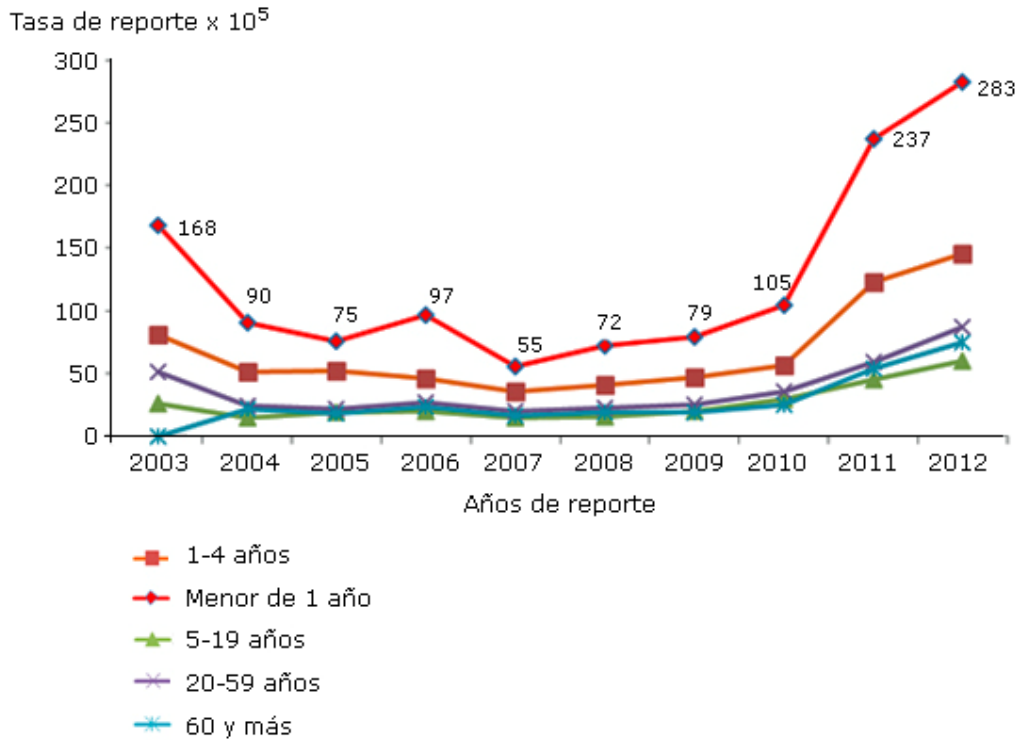


Fig. 2. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por 100 000 habitantes por grupo de edad y año. Cuba 2003-2012.

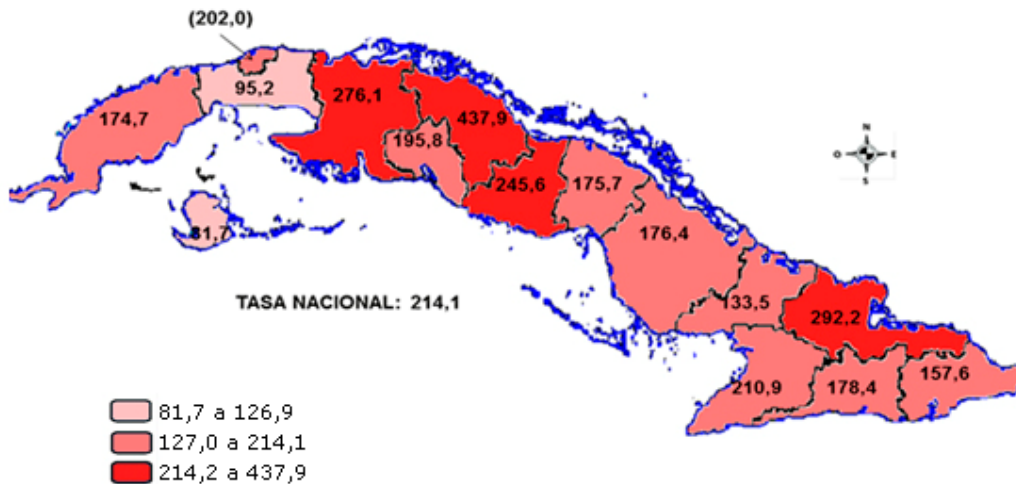


Fig. 3. Tasas de reporte de reacciones adversas a los ATM por 100 000 habitantes por provincias. Cuba 2003-2010.

Durante todo el periodo, predominaron las afectaciones de la piel (47,9 %) del tipo erupciones cutáneas, eritema, prurito. Los trastornos gastrointestinales (26,8 %) estuvieron dados principalmente por náuseas, vómitos, epigastalgia, dolor abdominal y las reacciones del sistema nervioso central (SNC) (7,7 %) estuvieron representadas por mareo, cefalea, vértigos, convulsiones entre otras (tabla).

Tabla. Reacciones adversas a los ATM según sistema de órgano afectado. Cuba, 2003-2012

Sistema de órgano	No.	%
Piel	19 350	47,9
Gastrointestinal	10 836	26,8
SNC	3 124	7,7
General	2 534	6,3
Cardiovascular	1 496	3,7
Respiratorio	1 165	2,9
Oculares	756	1,9
Genitourinario	464	1,1
SOMA	182	0,5
HLP	122	0,3
Otros	362	0,9
Total	40 391	100,0

SNC: sistema nervioso central, SOMA: sistema osteomioarticular, HLP: sistema hemolinfopoyético.

Las RAM en la piel predominaron para los grupos antibacterianos y antimicóticos (51,6 % y 51,9 %). Más de la mitad de las reacciones a los antiparasitarios y antivirales afectaron el sistema gastrointestinal (55,7 % y 65,6 %) para cada grupo. Los antiparasitarios ocasionaron alteraciones del SNC en el 13,3 % y los antivirales en el 12,3 %. De forma muy particular para el grupo de los antimicóticos, se notificaron RAMa que afectaron el aparato genitourinario (GU), como vulvovaginitis, malestar y prurito vaginal (25,9 %). Se notificaron anemia y leucopenias (2,0 %) para los antivirales que dañaron el aparato hemolinfopoyético (HLP). El sistema osteomioarticular (SOMA) se afectó en menor medida.

Según intensidad, predominaron las reacciones moderadas (23 517), que representaron el 58,2 %. Las leves ocuparon el segundo lugar (40,2 %). Los reportes de reacciones graves y mortales fueron considerablemente menores (1,4 % y 0,2 % respectivamente).

La penicilina G fue responsable del mayor número de reportes (24,1 %). Otros antibacterianos notificados fueron el cotrimoxazol, la cefalexina y en menor grado, la eritromicina, ceftriaxona, vancomicina y cefazolina. Los antiparasitarios estuvieron representados en el 57,6 % por el metronidazol. Dentro de los antimicóticos, el clotrimazol (28,7 %) y el ketoconazol (27 %) fueron los de mayor porcentaje. Otros antimicóticos fueron el tolnaftato y el anfotericin B. En los antivirales, el oseltamivir produjo el 72,2 % de los reportes para ese grupo. En menor magnitud, se registraron reacciones a los antirretrovirales como: nevirapina, indinavir, zidovudina, estavudina.

La tendencia del número de reportes de reacciones adversas a los ATM se mostró ascendente (Fig. 4A), los reportes aumentaron el 51 % con respecto a los años extremos de la serie. A partir del 2010 se produjo un ascenso comparado con años anteriores, el último año de estudio cerró con un valor 2,5 veces mayor al registrado en este año. El modelo de pronóstico (Fig. 4B) mostró que los reportes tenderán a continuar ascendiendo; el valor esperado para los años 2013 y 2014 fue de 12 099 (IC: 9 929; 14 269) y 14 719 (IC: 12 549; 16 889) reportes respectivamente.

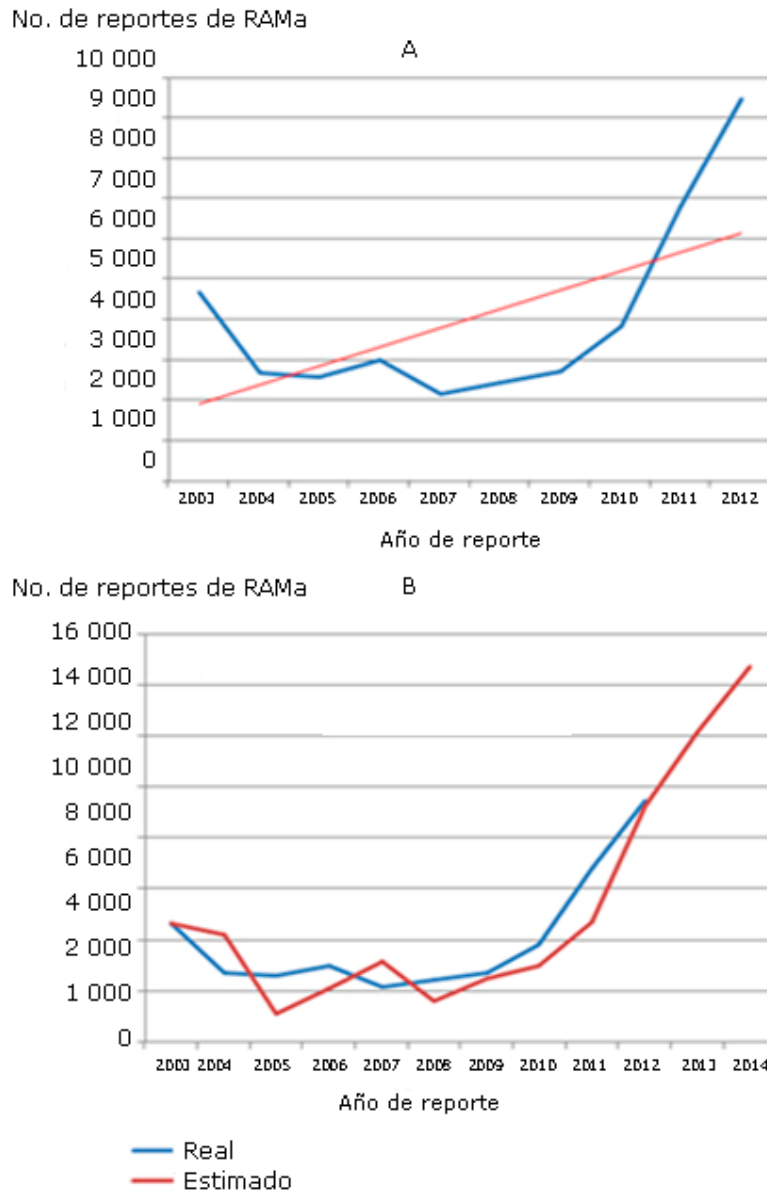


Fig. 4. Reportes de reacciones adversas a los ATM, A) tendencia y B) pronóstico. Cuba 2003-2012.

Los meses de octubre y diciembre presentaron el menor rango de variabilidad de su conjunto de datos, mientras que enero mostró la mayor consistencia. Por otro lado, mayo y junio los de mayor variabilidad y marzo el mes del máximo valor registrado (Fig. 5).

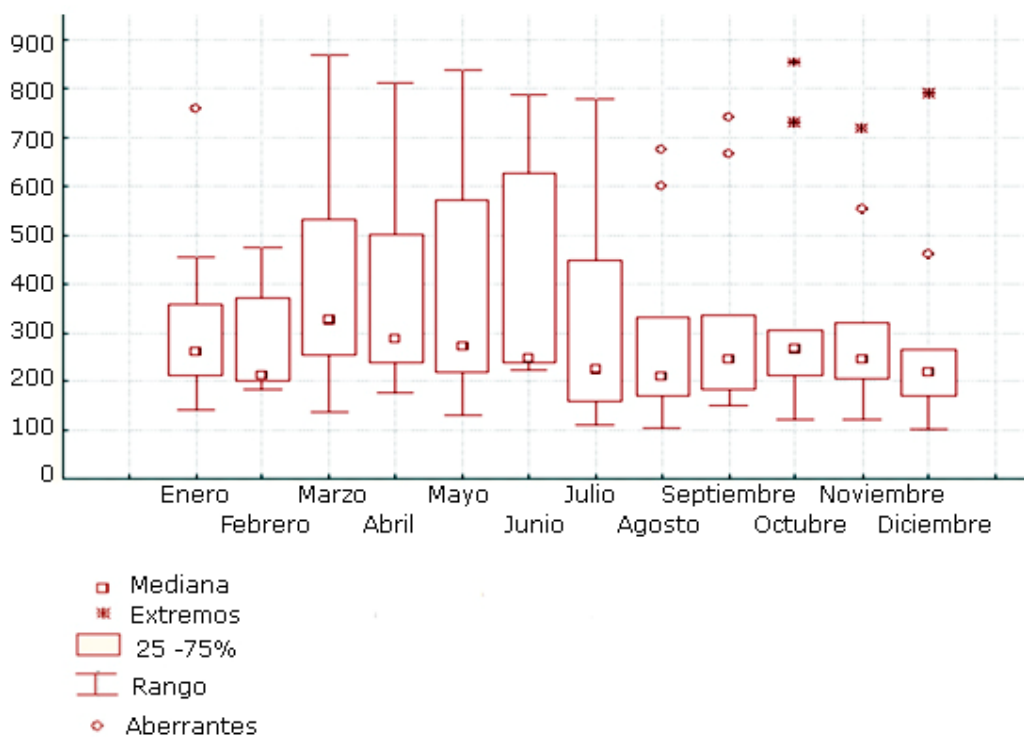


Fig. 5. Reacciones adversas a los ATM, variación mensual. Cuba 2003-2012.

DISCUSIÓN

El reporte estable de reacciones adversas a los ATM en Cuba, desde el 2003 hasta el 2010, obedeció a la sostenibilidad de la notificación espontánea en ese periodo.¹⁴ La unidad nacional coordinadora de farmacovigilancia (Uncfv) comenzó a prestar mayor interés a las reacciones de baja frecuencia de aparición (ocasionales, raras y no descritas) y las severas (moderadas, graves y mortales), consideradas de interés por el Centro internacional de monitoreo de Uppsala.¹⁵

El aumento de los reportes en 2011 y 2012 pudieran corresponderse con: 1) la integración de la Uncfv y la red de farmacoepidemiología al área de asistencia médica del Minsap y la incorporación de indicadores de FV en las visitas técnicas y ministeriales, 2) incorporación de los resultados de vigilancias activas⁹ a la base de datos nacional de FV, 3) el incremento de medicamentos con cinco años y menos en el mercado y sujetos a vigilancia intensiva, y 4) el comienzo de una atención personalizada a las instituciones de subordinación nacional para el desarrollo de la farmacoepidemiología y la FV en el nivel de atención terciaria.⁹

El predominio de reportes a los antibacterianos, se corresponde con lo descrito en la literatura, pues en la actualidad son considerados los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina. Se estima que entre el 25 y el 60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con este tipo de medicamento.³ El uso irracional y poco seguro de este grupo farmacológico constituye en un problema. Cada año en Estados Unidos¹⁶ se registran más de 140 000 reacciones adversas a los ATM, que representan el 19,3 % de las visitas a servicios de urgencia. En México, *Becerril* y otros los presentan como la primera

causa de RAM.¹⁷ En Cuba, *Lara* y otros informan a estos fármacos como el principal grupo (33,3 %),¹⁸ al igual que en Cienfuegos, donde se notifica el 27,2 %.¹⁹

Por otra parte, el predominio de los reportes a los antivirales en el 2010, coincidió con la epidemia a nivel mundial de influenza A H1N1, de la cual Cuba no estuvo exenta.²⁰ El tratamiento con antivirales, de los que no se conocía mucho, se comenzó a utilizar en poblaciones de riesgo (embarazadas, niños y se realizó una vigilancia activa.²¹ Países como Argentina²² y España²³ desempeñaron esta estrategia, así como Cuba, lo cual justifica los resultados.⁹

La mayor tasa de reporte en niños menores de un año, responde al hecho de que los niños constituyen una población de riesgo para la aparición de reacciones adversas. La vigilancia que se tiene sobre esta (en especial sobre los neonatos y lactantes) por parte del programa materno infantil (PAMI) del Minsap, el mayor número de consultas ambulatoria,²⁴ las mayores tasas de atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas (IRA) sobre todo en el último quinquenio y de enfermedades diarreicas agudas (EDA), justifican estos resultados.²⁴

El predominio de los reportes en las mujeres, es probable que se corresponda con la actividad hormonal relacionada con el ciclo menstrual, embarazo y menopausia, estados que pueden afectar el metabolismo y la respuesta a los medicamentos. Otras causas pudieran ser el mayor consumo de fármacos, y la automedicación.⁶ Estudios internacionales muestran correspondencia con estos resultados, por ejemplo: en Costa Rica, *Unfried E*²⁵ notifica el 65 %; y en México, *Rosete A*²⁶ el 61,7 %. Estudios nacionales realizados por *Lara H* y otros,¹⁸ notifican el 71,4 % y *Díaz I* y otros,²⁷ registran el 69 % de RAM en las mujeres.

La literatura recoge a los ATM como responsables del 59 % de todas las reacciones alérgicas, más de la mitad por penicilinas.³ Estudios internacionales coinciden, entre ellos, *Shehab N* y otros¹⁶ publican el 36,9 % de reacciones a la penicilina. *Becerril* y colegas,¹⁷ constatan que más del 40 % de las reacciones fueron ocasionadas por las penicilinas y el 6,2 % por sulfamidas. En Cuba, *Lara H* y otros,¹⁸ registran la penicilina G, cotrimoxazol, y la ciprofloxacina mientras *Furones* y colaboradores,²⁸ publican reportes de reacciones adversas a la penicilina G en las embarazadas.

En una revisión sistemática,²⁹ la mayor parte de las RAM se clasifican como moderadas (81,3 %). Estudios nacionales coinciden con este resultado.^{9,18}

La tendencia ascendente y el aumento pronosticado para los reportes de reacciones adversas a los ATM, pudieran guardar relación con el incremento de las atenciones médicas por infecciones respiratorias agudas (IRA), superior a la de los años anteriores, en particular en 2009 y 2010,²⁴ además, el aumento del número de ingresos por IRA grave en las unidades de cuidados intensivos del país.²⁴ Así mismo, en el 2012 se registra un incremento de las atenciones médicas por enfermedades diarreicas agudas (EDA)²⁴ (32 %) en relación con el 2011. Se publica también un aumento de la mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias, a partir de 2009 y fundamentalmente en el 2013.³⁰ Al haber mayor cantidad de enfermos graves, mayor será la probabilidad de que sean tratados con uno o varios ATM y por tanto; pudieran ocurrir RAM relacionadas con ellos.

En la base de datos de FV de 2013, se incluyeron 7 297 reportes de RAM a los ATM y en el 2014 se registraron 6 658. Se evidencia un cumplimiento del pronóstico para el 2013 en el 60,3 % y para 2014, de solo el 45,2 %. Esto puede justificarse por la desventaja principal de la notificación pasiva (la infranotificación), la realización de pocos estudios de vigilancia activa que complementan la actividad en estos años y a cambios estructurales en la red de farmacoepidemiología del país.

Los resultados de la estacionalidad, pudieran corresponderse con lo descrito por *Coutín Marie* y otros³¹ para la estacionalidad de las IRA en Cuba, que registran un incremento habitual entre los meses de enero, marzo y octubre-noviembre. El mes de marzo se considera el más seco del año en el país y es probable que el polvo y el aire más seco provoquen mayor irritación de la mucosa de la nasofaringe, que facilita las infecciones respiratorias y el uso de estos medicamentos.

Resumendo, tenemos que las reacciones adversas a los ATM en Cuba, muestran un incremento notable en los últimos diez años, predominan en mujeres y en menores de un año y afectan fundamentalmente la piel y el sistema gastrointestinal. Según su intensidad predominaron las moderadas. Existe tendencia creciente de los reportes y la estacionalidad específica se relaciona con el incremento anual de las enfermedades respiratorias y diarreicas agudas.

Por todo lo expuesto, podemos concluir que el incremento del reporte de reacciones adversas a los antimicrobianos, y el ascenso pronosticado, representan una alerta para el Sistema de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso I, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Delgado I, et al. Método para una buena práctica de prescripción. En: Lara MC, Pérez J, Calvo DM, Furones JA, Cires M, editores. Manual de Buenas Prácticas de Prescripción. La Habana: Ed. Academia; 2010. p. 7-16.
2. Maldonado F. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el hospital de apoyo de la merced, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2002; 19(4): 4-10.
3. Rodríguez-Baño J. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(1): 1-23.
4. López GE, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009; 32(1): 19-31.
5. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. J R Soc Med. 2010; 103(6): 239-50.
6. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidente of adverse drug reactions in hospitalizad patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279: 1200-5.
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med. 2012; 366: 1881-90.
8. AEMPS. Resumen de la nota informativa: ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. España: AEMPS; 2013 [citado 23 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/>
9. UNCFv. Informe de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Dirección Nacional de Medicamentos MINSAP; 2012 [citado 9 Jul 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>

10. Jiménez G, Tasé MJ, Peña MA, Hernández A. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. *Electron J Biomed*. 2012 [citado 19 Feb 2013]; 2. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n2/Jimenez.html>
11. Alfonso I, Alonso C, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. 3ra ed. Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
12. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio Salud Pública; 2012 [citado 12 Feb 2013]. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012>
13. Coutín G. Las Series Temporales. Unidad de Análisis y Tendencias en Salud. Área de Higiene y Epidemiología. La Habana: Ministerio Salud Pública; 2004.
14. 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 [citado 10 Feb 2013]; 40(1): 1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v40n1/far02106.pdf>
15. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2001.
16. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 [cited 2012 Aug 10]; 47: 35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694344?dopt=Abstract>
17. Becerril-MA, Aranda-JA, Moreno-QJ. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex*. 2011; 58 (4): 179-84.
18. Lara H, Miranda O, Casamayor Z, Nápoles M, Calzadilla V, Sotolongo T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cubana Med Milit*. 2008 [citado 5 Feb 2012]; 37(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-5572008000400007&lng=es&nrm=iso&tling=es
19. Rodríguez B, Baute M, Fernández DR, Villazón KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. *Rev Cubana Farm*. 2012; 46(supl. 1): 1-16.
20. Ministerio de Salud Pública. Plan para el enfrentamiento de la pandemia Influenza A (H1N1). La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009.
21. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Subdirección general de medicamentos de uso humano. Plan de Farmacovigilancia para antivirales utilizados en la nueva gripe A/ H1N1. España: Ministerio de Sanidad y política social, Sistema Español de Farmacovigilancia Humana; 2009 [citado 1 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.agemed.es>
22. Schiaffino S, Bologna V, Bissio A, Bignone I. Uso de oseltamivir durante la pandemia de gripe A (H1N1): análisis de las reacciones adversas reportadas al sistema nacional de farmacovigilancia de ANMAT. *Rev Argent Salud Púb*. 2010; 1(4): 20-5.

23. Alay MT. Antivíricos y vacunas en la gripe A/H1N1: planes de farmacovigilancia. *Butlletí Farmacovigilància Catalunya*. 2009;7(4):16-7.
24. Bess S, Gran MA, Torres RM. Anuario estadístico de Salud 2012. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013 [citado 12 Mar 2013]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
25. Unfried E. Reacciones adversas a medicamentos como causa de consulta en el servicio de emergencias del hospital San Juan de Dios. *Rev Méd Universidad de Costa Rica*. 2008;2(1):1-12.
26. Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2011;18(3):102-10.
27. Díaz I, Hernández JC. Caracterización de reacciones adversas medicamentosas detectadas en el servicio de medicina del hospital Comandante Manuel Fajardo. *Rev Electron Biomed*. 2012;3:1-3.
28. Furones JA, López L, Jimenez G, Ávila J. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas. *Electron J Biomed*. 2011;2:22.
29. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, Castro LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000–2011. *Rev Mex Cienc Farm*. 2012;43(3):19-35.
30. Bess S, Gran MA, Torres RM. Anuario estadístico de Salud 2013. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014 [citado 9 Mar 2014]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>
31. Coutín G, Sacerio Z, Hernández PL, Abreu Y. Pronósticos de Infecciones Respiratorias Agudas. Cuba, 1996-2006. Reporte Técnico de Vigilancia. 2006;11(5):1-13.

Recibido: 14 de enero de 2016.

Aprobado: 11 de febrero de 2016.

Ismary Alfonso Orta. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Departamento Vigilancia Poscomercialización. Calle 5ta. A e/ 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba.
Dirección electrónica: isma.alfonso@infomed.sld.cu; ismary@cecmed.cu