

# REACCIONES ADVERSAS PREVENIBLES NOTIFICADAS POR EL CONSUMO DE FITOFÁRMACOS. CUBA 2003-2010

## PREVENTABLE ADVERSE REACTIONS REPORTED BY THE CONSUMPTION OF HERBAL MEDICINES. CUBA 2003-2010

Ana Karelia Ruiz-Salvador<sup>1</sup>, Ana Julia García-Milián<sup>2</sup>, Ismary Alfonso-Orta<sup>3</sup>, Giset Jiménez-López<sup>3</sup>, Bárbaro Pérez-Hernández<sup>1</sup>, Francisco Morón-Rodríguez.

### RESUMEN.

**Introducción:** El análisis de la evitación de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) ha revelado que un porcentaje importante de los efectos nocivos, se debe a errores producidos durante el proceso de utilización de los medicamentos de síntesis química y natural.

**Objetivo:** Caracterizar las reacciones adversas prevenibles reportadas por el consumo de fitofármacos en Cuba.

**Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo y transversal. El mismo incluyó la totalidad del reporte de sospechas de reacciones adversas producidas por fitofármacos a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia durante el periodo 2003-2010.

**Resultados:** El 33.3% del total de RAM clasificadas como *posible* fueron evitables, siendo el grupo más numeroso. Una cuarta parte de las RAM clasificadas como *definitivas* fue evitable (25%). El 19.9% de las RAM *leves* fueron evitables; de igual manera la única RAM *grave* se consideró evitable. La dosis inadecuada (53.6%), los errores en la forma farmacéutica (15.2%) y el intervalo de dosis inadecuado (14.7%) fueron las causas más frecuentes identificadas como RAM evitables.

**Conclusiones:** Esta caracterización de las reacciones adversas prevenibles producidas por fitofármacos constituye el primer estudio realizado de este tipo en Cuba, permitiendo incluir el análisis de las

notificaciones prevenibles en el perfil de seguridad de los fitofármacos.

**Palabras clave:** reacciones adversas, evitación, consumo de plantas medicinales.

### ABSTRACT.

**Introduction:** The analysis of the avoidance of adverse drug reactions (ADRs) has revealed that a significant percentage of the harmful effects is due to errors during the process of using chemical synthetic and natural drugs.

**Objective:** To characterize the preventable adverse reactions reported by the consumption of herbal medicine in Cuba.

**Material and method:** An observational, descriptive and transversal study. It included all of the reporting of suspected adverse reactions produced by herbal medicine to the National Coordinator Pharmacovigilance Unit during the period 2003-2010.

**Results:** The 33.3% of the total of ADRs classified as *possible* were avoidable, being the most numerous group. A quarter of the classified as *definitive* ADRs was avoidable (25%). 19.9% of the *mild* ADRs were preventable; in the same way the only *serious* ADR was avoidable. Inadequate dose (53.6%), errors in the pharmaceutical form (15.2%) and inappropriate dose interval (14.7%) were the most frequent causes identified as avoidable ADRs.

**Conclusions:** This characterization of preventable adverse reactions caused by

herbal medicines is the first study of its kind in Cuba, allowing to include the analysis of preventable notifications in the safety profile of the herbal medicine.

**Keywords:** adverse reactions, avoidance, consumption of medicinal plants.

### INTRODUCCIÓN.

Los medicamentos constituyen la tecnología sanitaria más utilizada en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria.<sup>(1)</sup> Sin embargo, el incremento del número disponibles de éstos, unido con el creciente hábito de buscar la prescripción, incluso por males menores, tiene el efecto indeseable de hacer que los medicamentos no siempre se utilicen de la manera más apropiada; en este tenor, los fitofármacos tienen similar comportamiento.<sup>(2)</sup>

La información sobre un producto farmacéutico, reunida durante la fase de pre-comercialización, es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas que pudieran presentarse en su utilización en la práctica clínica habitual.<sup>(3)</sup>

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) es cualquier reacción nociva, no intencionada, que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento, o para modificar funciones fisiológicas.<sup>(4)</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García". La Habana, República de Cuba.

<sup>2</sup> Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, República de Cuba.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública. La Habana, República de Cuba.

**Correspondencia:** Ana Julia García Milián. [purmed@infomed.sld.cu](mailto:purmed@infomed.sld.cu)

Recibido: 02 de diciembre de 2013

Aceptado: 25 de marzo de 2014

En la práctica clínica existen varios factores que pueden dificultar la detección de las reacciones adversas, pudiendo llevar en ocasiones a errores médicos.<sup>(5)</sup> Esto exige un cambio de rumbo en la forma de ejercer vigilancia sobre el consumo de los medicamentos en general y los fitofármacos en particular. Este es el motivo de establecer sistemas de farmacovigilancia posteriores a la autorización de la comercialización de los mismos, lo cual es necesario para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos, y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados.<sup>(6, 7)</sup>

Las reacciones adversas se pueden clasificar teniendo en cuenta el tipo de RAM, la gravedad de ésta, la relación de imputabilidad, el sistema de órgano afectado y resulta novedoso el análisis de las reacciones adversas evitables o prevenibles.<sup>(8-11)</sup>

En los últimos años, algunos estudios han revelado que un porcentaje importante de los efectos nocivos se deben a fallos o errores que se producen durante el proceso de utilización de los medicamentos. Los efectos adversos potencialmente prevenibles suponen entre 19% y 66% del total de los efectos nocivos detectados en algunos estudios.<sup>(12, 13)</sup>

Cuando se producen reacciones adversas predecibles y evitables, se pueden desarrollar acciones preventivas, de seguridad en el manejo de los fármacos para un uso racional de los mismos y de este modo generar una respuesta efectiva para la terapéutica de un paciente.

No cabe duda de la importancia y la necesidad de vigilar el consumo de medicamentos. Para el caso de los productos naturales esta importancia es mayor, ya que aproximadamente 80% de la población de la mayor parte de los países en desarrollo utilizan los fitofármacos.<sup>(14, 15)</sup>

La Fitoterapia es la ciencia que estudia

la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, para atenuar o para curar un estado patológico.<sup>(16, 17)</sup>

Es por eso que les corresponde a las autoridades sanitarias velar porque el medicamento cumpla la función que tiene y contribuya a mejorar la salud de la población y la eficacia y eficiencia de la organización sanitaria. En tal sentido, se realiza esta investigación con el propósito de caracterizar las reacciones adversas evitables asociadas al uso de fitofármacos en Cuba en los años de 2003 a 2010.

### MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio de farmacovigilancia observacional, descriptivo y transversal. Constituido por todos los reportes de sospecha de reacciones adversas a productos naturales recibidos en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia en Cuba (UCFv), durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2010.

Se incluyeron los fitofármacos contenidos en el Cuadro Básico de Fitofármacos, según lo establecido en el Programa Nacional de Medicina Natural y Tradicional. Se estudiaron las variables edad, tipo de fitofármaco, tipo de RAM, sistema de órganos afectados, imputabilidad, gravedad, y evitabilidad de las RAM.

La información se obtuvo de la base de datos nacional conocida como VIGIBASE del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Esta base de datos fue depurada periódicamente por especialistas de alta calificación. A partir de dicha información, se confeccionó una nueva base de datos en el software Excel que incluyó todas las reacciones adversas por fitofármacos reportadas durante los años 2003 a 2010.

Para clasificar estas reacciones aplicando relación de imputabilidad, gravedad y sistema de órgano afectado, se creó un

grupo de expertos con experiencia de más de cinco años en el tema. El grado de severidad, así como el sistema de órganos afectados se clasificaron según los criterios de Uppsala Monitoring Center<sup>(18)</sup> y la imputabilidad siguiendo los criterios de Karch y Lasagna.<sup>(19)</sup>

El algoritmo según imputabilidad clasifica las reacciones adversas en:

*Definitiva.* Un acontecimiento clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y no por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser estimable clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

*Probable.* Un acontecimiento clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento; que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

*Posible.* Un acontecimiento clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifieste con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

*Condicional.* El hecho clínico se reporta como una reacción adversa, sobre la cual son necesarios más datos para un veredicto adecuado, o los datos adicionales están en estudio.

*No relacionada.* Un acontecimiento clínico, incluidas las alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Para el análisis de las RAM prevenibles/evitables se aplicó el algoritmo de evitabilidad según el cuestionario de Schumock GT, modificado por Otero et al.<sup>(20)</sup> Si la respuesta a una de las preguntas es afirmativa, se considera que la reacción adversa podría haberse evitado. Las

preguntas no son excluyentes entre ellas, por lo que una reacción puede tener más de dos respuestas afirmativas, aunque esto no le da un valor de mayor evitabilidad, que a uno con solo una respuesta afirmativa. Para evaluar la evitabilidad en función de la prescripción se utilizó el Formulario Nacional Fitofármacos y Apifármacos, vigente en Cuba.

Para el cumplimiento de los objetivos y el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva. Como medidas de resumen se presentan los datos en frecuencias relativas (porcentajes) y absolutas. Los resultados se procesaron en Excel de

Microsoft Office y se presentan en tablas para una mejor comprensión.

Para la realización de la investigación se solicitó el consentimiento informado del especialista que atiende las series de RAM de la UCNFv.

### RESULTADOS.

Se identificaron un total de 981 reacciones adversas, y en el análisis de éstas 18.0% fueron evitables (177). La cuarta parte (23.6%) de las reacciones adversas reportadas en pacientes mayores de 60 años pudo ser evitada. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de pacientes con sospechas de reacciones adversas evitables producidas por fitofármacos según grupos de edad. Cuba, 2003-2010.

Grupo de edad	Reacciones adversas evitables	
	No.	%
0 a 1 año (n=2)	2	100.0
2 a 14 años (n=56)	7	12.5
15 a 30 años (n=129)	19	14.7
31 a 60 años (n=514)	84	16.3
Mayores de 60 años (n=280)	66	23.6
<b>Total (n=981)</b>	<b>177</b>	<b>18.0</b>

Las reacciones adversas prevenibles con el uso de fitofármacos aparecen en la Tabla 2. El ajo (27.1%) y la sábila (23.7%)

ocasionaron un elevado número de RAM evitables. Los trastornos digestivos, cardiovasculares y las reacciones cutáneas

fueron las manifestaciones evitables notificadas con mayor frecuencia.

**Tabla 2.** Reacciones adversas prevenibles con el uso de fitofármacos. Cuba, 2003-2010.

Fitofármaco	Reacciones adversas evitables		Principales RAM evitables
	No.	% (n=177)	
<i>Menta piperita</i> L. (Menta)	17	9.6	Insomnio, bradicardia y dolor epigástrico.
<i>Aloe vera</i> L. (Sábila)	42	23.7	Hipotensión, vómitos, erupción cutánea y mareos.
<i>Pedilanthus tithymaloides</i> (L.) Poit (Ítamo real)	5	2.8	Irritación y eritema en la zona de aplicación.
<i>Allium sativum</i> L. (Ajo)	48	27.1	Hipotensión, dolor abdominal y epigástrico, hematuria.
<i>Caléndula officinalis</i> L. Caléndula	5	2.8	Estomatitis aftosa, eritema mucosa oral, rash.
<i>Zingiber officinale</i> R (Jengibre)	7	3.9	Dolor abdominal, náuseas, prurito y cefalea.
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Staph (Caña santa)	14	7.9	Hipotensión, dolor epigástrico, vómitos.
<i>Eucalyptus</i> spp. (Eucalipto)	9	5.1	Disnea, náuseas, vómitos.
<i>Plecthrantus mboinicus</i> (Lour.) Spreng (Orégano)	7	3.9	Vómitos, tos, epigastralgia y náuseas.
<i>Citrus sinensis</i> [L.] Osbeck (Naranja dulce)	5	2.8	Náuseas y tos.

## REACCIONES ADVERSAS PREVENIBLES: CUBA

El análisis de las RAM evitables según sistema de órgano afectado se resume en la Tabla 3. Como se puede apreciar, del total de las reacciones adversas

evitables, 40.7% se relacionaron con el aparato digestivo, y en el aparato cardiovascular el porcentaje fue de 24.8%. Mientras que en la piel, 25

RAM notificadas fueron evitables, lo que representa 14.1% del total de RAM evitables reportadas.

**Tabla 3.** Reacciones adversas prevenibles con el uso de fitofármacos según órgano afectado. Cuba, 2003-2010.

Sistema de órganos	Reacciones adversas evitables	
	No.	%
Aparato Digestivo	72	40.7
Aparato Cardiovascular	44	24.8
Piel	25	14.1
Psiquiátrico	9	5.1
Aparato Genitourinario	8	4.5
Aparato Respiratorio	8	4.5
Sistema Nervioso Central	6	3.9
Aparato General	3	1.7
Aparato Hemolinfopoyético	2	1.1
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100</b>

En la tabla 4 se observan las reacciones adversas evitables según criterio de imputabilidad. Como se puede apreciar

33.3% del total de RAM clasificadas como *posible* fueron evitables, siendo el grupo más numeroso. Una cuarta parte de

las reacciones adversas clasificadas como *definitivas* pudo ser evitada.

**Tabla 4.** Reacciones adversas prevenibles con el uso de fitofármacos según imputabilidad. Cuba, 2003-2010.

Imputabilidad	Reacciones adversas evitables	
	No.	%
Definitiva (n=16)	4	25.0
Probable (n=635)	93	14.6
Posible (n=201)	67	33.3
Condicional (n=128)	13	10.2
No relacionada (n=1)	0	0
<b>Total (n=981)</b>	<b>177</b>	<b>18.0</b>

El 19.9% de las RAM *leves* fueron evitables, de igual manera la única RAM *grave* se consideró evitable. (Tabla 5)

**Tabla 5.** Reacciones adversas prevenibles con el uso de fitofármacos según severidad. Cuba, 2003-2010.

Severidad	Reacciones adversas notificadas	
	No.	%
Leves (n=642)	128	19.9
Moderadas (n=339)	48	14.4
Graves (n=1)	1	100
Letales (n=0)	0	0
<b>Total (n=981)</b>	<b>177</b>	<b>18.0</b>

El análisis de las reacciones adversas evitables permitió identificar las causas de su prevención. Como se observa fue

la dosis inadecuada (53.6%), los errores en la forma farmacéutica (15.2%) y el intervalo de dosis inadecuado (14.7%)

las causas más frecuentes identificadas. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Causas de evitabilidad de reacciones adversas con el uso de fitofármacos. Cuba, 2003-2010.

Causas	No	%
Dosis inadecuada	95	53.6
Error en la forma farmacéutica	27	15.2
Intervalo de dosis inadecuado	26	14.7
Interacciones	10	5.6
Prescripción	9	5.1
Edad	8	4.5
Automedicación	2	1.1
<b>Total</b>	<b>177</b>	<b>100</b>

## DISCUSIÓN.

La mayor frecuencia de reacciones adversas identificadas en este estudio dentro del grupo de 31 a 60 años de edad, difiere de lo reportado por la mayoría de la literatura, la cual indica que en el anciano es donde aparecen mayor número de reportes de reacciones adversas a los medicamentos. (21, 22) Según Low Dog, la población con edades comprendidas entre los 50 y 59 años tiende a aumentar al consumo de fitofármacos, y por consiguiente, un incremento de las reacciones adversas producidas por éstos. (23)

Un estudio realizado por Hernández Núñez (24) en población pediátrica reportó muy baja frecuencia de aparición de reacciones adversas en este grupo de edad, tal como se encontró en este trabajo. Este comportamiento pudiera deberse a las escasas evidencias científicas que avalen el uso de esta alternativa en la terapéutica de menores. Por otra parte, pudiera explicarse por las estrategias educativas desarrolladas por el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP).

Estos resultados constituyen el primer reporte de evitabilidad de RAM a fitofármacos realizados en Cuba. No se han encontrado trabajos que aborden este análisis de las reacciones adversas producidas por productos naturales a nivel internacional, elemento este que interfiere

en la discusión de estos resultados e impide cualificar los mismos. Sin embargo, a juicio de los autores, suponer que la evitabilidad de una reacción adversa es baja, resulta controversial dado que es un daño sufrido por el paciente, con el consiguiente aumento de los costos institucionales y personales por concepto de tratamiento, ausencia laboral o escolar y sobre todo que pudo ser prevenible.

Respecto a la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), en un estudio publicado por Furones destacó que la proporción de PRM prevenibles fue de 65%. (25) Este dato revela que una importante proporción de visitas al hospital por medicamentos se podría llegar a evitar si se desarrollan estrategias efectivas dirigidas a su prevención. El resultado está en consonancia con el obtenido en otros estudios que hablan de 66% y 68% respectivamente. (26, 27) A pesar de que Otero y col. obtienen 43%, valor algo inferior, también resulta de una magnitud considerable. (28)

Se considera necesario recordar que los resultados mencionados anteriormente son superiores a los encontrados en este estudio, en tanto analizan la evitabilidad de productos de síntesis química y no incluyen para su análisis los fitofármacos, razón esta que pudiera explicar la diferencia con este estudio.

Si bien no se tienen datos para comparar estos resultados, en niños, es necesario y oportuno hacer un llamado a la no prescripción de fitofármacos en el primer año de vida, teniendo como premisas las relacionadas con el producto y con el paciente. Para el primero, -producto- por lo general son presentaciones confeccionadas en el hogar y donde no se conocen bien las indicaciones, modo de preparación, dosificación etc. Además, se carece en muchas ocasiones de investigaciones que avalen su uso en pediatría. Para el segundo, -paciente- están vinculadas a la inmadurez enzimática característica de esta edad. A esto se le suma que no se dispone de información que documente la seguridad del uso medicinal de fitofármacos en niños, durante el embarazo o la lactancia. (29, 30)

La mayor frecuencia de reportes asociados a medicamentos como el ajo y la sábila, pudiera responder a la alta prevalencia en Cuba de las enfermedades para las que son usadas más frecuentemente (30) (artropatías, y dolencias del aparato respiratorio, hipertensión arterial y otras), lo que supone un uso mayor. Las reacciones más frecuentes fueron los vómitos, el dolor abdominal, irritación en la zona de aplicación y la hipotensión. No se reportan estudios que justifiquen la toxicidad encontrada para el itamo real y la menta.

Comportamiento similar al encontrado se observó en un estudio realizado en China, <sup>(31)</sup> que describe las reacciones adversas producidas por el consumo de sus medicamentos herbolarios y donde las manifestaciones más frecuentes fueron las náuseas, diarreas y el vómito. También coinciden con estudios realizados por los autores donde se comparó el comportamiento de las reacciones adversas por fitofármacos en los años 2003, 2005 y 2007. <sup>(32)</sup>

La presencia de mayor número de sospechas de RAM en el sistema digestivo, se explica porque dentro de las vías de administración que existen, <sup>(33, 34)</sup> para los productos naturales, la oral es la más utilizada por la población, y dentro de ella, la forma farmacéutica más empleada es la tintura. <sup>(35)</sup>

Esta presentación tiene como excipiente el alcohol etílico, que pudiera explicar en parte la aparición de dichas reacciones adversas. Ya que se conoce que el mismo produce injuria de la mucosa gástrica, con daño del endotelio microvascular que conduce al estasis microvascular, cesación del suministro de oxígeno, del transporte de nutrientes y de ahí a una necrosis por isquemia. <sup>(36)</sup>

La falta de estudios similares para evaluar la evitabilidad de las reacciones adversas producidas por fitofármacos impide comparar estos resultados.

Tal y como refiere la literatura para el reporte de RAM teniendo en cuenta los criterios de imputabilidad, <sup>(37)</sup> en el caso de las reacciones evitables se clasificaron como *posibles* aquellas con mayor frecuencia en este estudio. Sin embargo, el mayor número de reacciones adversas en general fueron incluidas dentro de la categoría de *probable*. Estos resultados coinciden con los encontrados por Santos Muñoz <sup>(38)</sup> en Matanzas en un estudio similar en un periodo de 5 años.

El mayor número de reacciones adversas

evitables clasificadas de *leve* coincide con el elevado reporte de notificaciones leves. En el período de estudio no ocurrieron reacciones adversas *letales* y solo hubo una *grave*. Los reportes de la UCNFv también clasifican a las RAM en su mayoría como leves. <sup>(39)</sup>

Es meritorio destacar que el caso *grave* correspondió al año 2007, donde se reportó una reacción en un lactante de dos meses de nacido, al cual se le administró anís estrellado de producción institucional para los cólicos abdominales, y presentó coma. Según la literatura revisada, se reporta que el aceite del anís estrellado (*Illicium verum* L) puede provocar delirio, edema cerebral y convulsiones. <sup>(40)</sup> Su margen terapéutico es pequeño, pudiéndose alcanzar fácilmente la sobre dosificación. Este resultado coincide con otros eventos reportados en la literatura. <sup>(40, 41)</sup>

Se considera necesario divulgar la existencia de otra especie de la familia Illicium, el cual presenta características morfológicas muy similares al *Illicium verum*, se trata del *Illicium anisatum* o *religiosum* (“badiana del Japón” o “anís estrellado japonés”). Esta planta carece de actividad o efecto medicinal, sin embargo puede ser causante de considerables efectos indeseables a nivel del sistema nervioso central, produciendo con frecuencia intoxicaciones a dicho nivel. <sup>(39)</sup>

La falta de estudios equivalentes que aborden la evaluación de cómo evitar las reacciones adversas producidas por fitofármacos impide comparar los resultados de este estudio. Sin embargo, en un estudio que evaluó la incidencia de los acontecimientos adversos a medicamentos en general notificados en el informe de alta hospitalaria, se reportó que dentro de los que pudieron ser evitables, la mayoría se consideró error medicamentoso y se clasificaron en distintos tipos. <sup>(42)</sup> Resultados similares fueron encontrados en esta investigación, donde la dosis y la forma farmacéutica fueron las causas de evitabilidad más frecuentes.

### CONCLUSIÓN.

Esta caracterización de las reacciones adversas prevenibles producidas por fitofármacos constituye el primer estudio realizado de este tipo en Cuba, permitiendo incluir el análisis de las notificaciones prevenibles en el perfil de seguridad de los fitofármacos.

Existe un elevado número de reacciones adversas a fitofármacos evitables, siendo en su mayoría en edades pediátricas y de adulto mayor, clasificadas según severidad como leves y como posibles por imputabilidad. La dosis inadecuada y los errores en la forma farmacéutica son las causas más frecuentes de reacciones evitables, de manera similar a lo reportado en la literatura para los medicamentos de síntesis química.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- García-Milián AJ, Alonso-Carbonell L. Promoción para el uso racional de los medicamentos. En: Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. Cuba: Academia La Habana; 2010.
- <sup>2</sup> García-Milián AJ, Alonso-Carbonell L, López-Puig P. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. La Habana, Cuba: ECIMED. OPS/ENSAP; 2013.
- <sup>3</sup> Tognoni G. La cultura del medicamento. Rev. Medicamentos y Salud. 2002 Marzo; 2(1):7-9.
- <sup>4</sup> World Health Organization. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Sweden: Uppsala; 2007.
- <sup>5</sup> García-Milián AJ, Ruiz-Salvador AK, Alonso-Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en farmacovigilancia. La Habana, Cuba: ECIMED. OPS/ENSAP; 2013.
- <sup>6</sup> García-Milián AJ, Suárez-Lugo N. Mercadotecnia social y consumo racional de medicamentos. Capítulo 5. En: Mercadotecnia social y salud. Teoría y práctica. Colección Juan Manzur Ocaña. Vida y salud social. Universidad de Minho. Portugal. Red Iberoamericana de Mercadotecnia en Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; 2012.
- <sup>7</sup> Furones JA. Bases científicas para el desarrollo y utilización de los medicamentos. En: Farmacología general. La Habana: ECIMED; 2002. p. 9-21.
- <sup>8</sup> Jova AP. Reacciones adversas medicamentosas en ancianos en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Año 2003-2007 [Tesis para optar por título de Máster en Farmacoepidemiología]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
- <sup>9</sup> Colectivo de autores. Modelo cubano de la Red Nacional de Farmacoepidemiología. La Habana, Cuba: Academia; 2008.
- <sup>10</sup> Morón F. Evidencia y uso de plantas medicinales en los sistemas de salud. Rev Cubana Plant Med. 2008;13(1):12.
- <sup>11</sup> García-Milián, AJ. (2012) Caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba:2007-2010. Doctor en Ciencias de una Especialidad, Escuela Nacional de Salud Pública. Disponible en: [http://tesis\\_repo.sld.cu/view/divisions/c=5Fsal=5Fepid/2012.html](http://tesis_repo.sld.cu/view/divisions/c=5Fsal=5Fepid/2012.html)
- <sup>12</sup> Pérez C, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. Farm Hosp. 2011;35(5):236-43.
- <sup>13</sup> Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos a medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp 2000; 24(4):258-66.
- <sup>14</sup> Blumental M, ed. The complete German Commission E Monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Trans. S. Klein. Boston, MA: American Botanical Council, 1998. Citado por Dvorkin L, Song YK. Herbs for Benign Prostatic Hyperplasia. Ann of Pharmacother 2002; 36: 1443-52.
- <sup>15</sup> Younis YM, Ghirmay S, al-Shihry SS. African Cucurbita pepo L. properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. Phytochemistry 2000; 54(1):71.
- <sup>16</sup> García-Milián AJ, Ávila-Pérez Y, Alonso-Carbonell L, López-Puig P, Ruiz-Salvador KA, Morón Rodríguez F. Reacciones adversas reportadas por consumo de productos naturales en Cuba durante 2003 y 2007. Rev Cubana Plant Med [revista en la Internet]. 2009 Mar [citado 2011 Mayo 25]; 14(1): [aprox. 6 p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-)
- <sup>17</sup> Hernández-Rodríguez A. Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación. BLACPMA. Julio 2005; 4(4): 71.
- <sup>18</sup> Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products, guidelines for setting up and running a pharmacovigilance center. Sweden: UMC, Uppsala; 2000. p. 2-11.
- <sup>19</sup> Naranjo C.A., Busto U.E. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En: Naranjo C.A., Souich, P, Busto U.E. (eds) "Métodos en Farmacología Clínica". Organización Panamericana de la Salud. OMS. 1992: 17-35.
- <sup>20</sup> Corral S, Guerrero MD, Beltrán M, Salas J. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. FARM HOSP (Madrid) 2004; 28(4):258-65.
- <sup>21</sup> Alonso L, García AJ, López P, Yera IB, Blanco N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Cuba. Año 2007. Rev. Cubana de Med. Gen. Integ. 2009;25(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086421252009000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252009000100005&lng=es).
- <sup>22</sup> Jova, A P. Reacciones adversas medicamentosas en ancianos en el Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Año 2003-2007. [Tesis para optar por título de Máster en Farmacoepidemiología]. La Habana, Cuba: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
- <sup>23</sup> Dog T.L. Assessing safety of herbal products for menopausal complaints: An international perspective/ Maturitas 66 (2010) 355–362.
- <sup>24</sup> Hernández-Núñez A, Jiménez-López G, Peña-Machado MA, Fernández-Manzano E, Notario-Rodríguez M. Surveillance of adverse effects caused by drugs and natural medicine techniques in the pediatric population. Revista Cubana de Farmacia 2007; 41(3). [Fecha de acceso: octubre 2013] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol41\\_3\\_07/farsum307.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/farsum307.htm)
- <sup>25</sup> Furones JA. Caracterización de las notificaciones de reacciones adversas por medicina natural y bioenergética del sistema de farmacovigilancia en Cuba. Años 2005-2007 [Tesis para optar por el título de Máster en Medicina Bioenergética y Natural]. La Habana, Cuba: Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2008.
- <sup>26</sup> Silva L. Reacciones adversas por medicina natural y tradicional reportadas al sistema cubano de farmacovigilancia en niños y ancianos. Años 2003-2009 [Tesis para optar por el título de Máster en Farmacoepidemiología]. La Habana, Cuba: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.
- <sup>27</sup> Baena MI, Fajardo P, Luque FM, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A, et al. Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. Pharm Care Esp 2001; 3: 345-357.
- <sup>28</sup> Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. Rev. Clin Esp. 1999;199:796-805.
- <sup>29</sup> Anónimo. Registro de acontecimientos adversos en ensayos clínicos. Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica. ICB 11. Barcelona, España: Instituto Catalán de Farmacología; 1994. (citado 2008 Mayo 19). Disponible en: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/boletines/icb1194.pdf>
- <sup>30</sup> TRAMIL. Farmacopea vegetal caribeña. Enda/caribe. 2004.
- <sup>31</sup> Mac Pherson H, Liu B. The Safety of Chinese Herbal Medicine: A Pilot Study for a National Survey. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2005; 11(4): 617–626.
- <sup>32</sup> García-Milián AJ, Alonso-Carbonell L, Ávila Y, López-Puig P, Ruiz-Salvador AK, Morón-Rodríguez FJ. Reacciones adversas reportadas con el consumo de productos naturales en Cuba. 2003,2005, 2007. Lat. Am. J. Pharm. 2009; 28(3):337-43.
- <sup>33</sup> Álvarez-Corredera M. Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas en: Farmacología general. La Habana, Cuba: Ciencias Médicas; 2002. p. 22-33.
- <sup>34</sup> Morón F. Plantas medicinales y medicamentos herbarios. En: Farmacología general. La Habana, Cuba: ECIMED; 2002. p.195-205.
- <sup>35</sup> Alonso J. Aplicación de los Fitofármacos en la clínica diaria. En: Lozoya X. V Simposio Internacional de Fitofármacos: Los Fitofármacos en la Clínica Moderna. México DF: IMSS-Farmassa Schwabe; 2001. p. 79-88.
- <sup>36</sup> Tornawski A. Mecanismos Celulares y Moleculares de la Mucosa Gástrica: La Injuria a la Mucosa y la acción protectora de los antiácidos. [Fecha de acceso: octubre 2011]. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol\\_15n1/mecanismos.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_15n1/mecanismos.htm)
- <sup>37</sup> 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). [citado 19 de septiembre de 2009]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40\\_1\\_06/far02106.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far02106.htm)
- <sup>38</sup> Santos-Muñoz L, Perdomo-Delgado J, González-Pla EA. Behavior of adverse reactions caused by natural products. Matanzas 2003-2008. Revista Médica Electrónica 2009;31(6).
- <sup>39</sup> Madurga M. Anís estrellado, ¿una planta medicinal inocua?. Rev Pediatría de Atención Primaria. 2002; 5(16):105-14.
- <sup>40</sup> Moraga F. Intoxicación por anís estrellado: A propósito de un caso en un recién nacido. Rev. chil. pediatr. 2003; 74(4).
- <sup>41</sup> Fernández G. Cases of neurological symptoms associated with star anise consumption used as a carminative. An Esp Pediatr. 2002 Oct;57(4):290-4.
- <sup>42</sup> Sánchez-Muñoz LA, Castiella-Herrero J, Sanjuán-Portugal FJ, Naya-Manchado J, Alfaro-Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 113-119.