

Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012

Azithromycin and cardiovascular effects reported to the Cuban System of Drug Surveillance in the period of 2003 through 2012

Dra. Ismary Alfonso Orta, Dra. Dulce María Calvo Barbado, Dra. Giset Jiménez López, MSc . Cristina Lara Bastanzuri, Dra. Lourdes Broche Villareal

Dirección Nacional de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la azitromicina, es un antibacteriano macrólido semisintético, al cual se han asociado efectos cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT y trastornos del ritmo que pueden ser fatales. La FDA alertó sobre un pequeño aumento de la mortalidad y riesgo de muerte en personas tratadas durante 5 días con este antibacteriano, y en el Centro Internacional de Monitoreo de Uppsala también se han registrado casos.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina informadas a la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012.

Métodos: estudio observacional, descriptivo y transversal utilizando la base de datos nacional de farmacovigilancia y las notificaciones espontáneas de reacciones adversas. Se trabajó con el universo de pacientes con reacciones adversas a la azitromicina. Las reacciones cardiovasculares se clasificaron según tipo de reacción, severidad, imputabilidad y frecuencia. Se estudiaron los pacientes que presentaron reacciones adversas según sexo y edad.

Resultados: se recibieron 1 960 notificaciones de reacciones adversas a la azitromicina en el periodo de estudio, de las cuales 96 se correspondieron con reacciones adversas cardiovasculares para el 4,9 %. Predominaron en el sexo femenino (55,2 %) y en los adultos (75 %). Las palpitaciones representaron el 44,8 % (43 pacientes), seguidas de la taquicardia y el dolor torácico. El 67,7 % resultaron moderadas, el 71,9 % probables y el 60,4 % ocasionales. El 31,3 % de las

reacciones se pudo haber evitado y el motivo que predominó fue la indicación inadecuada en el 70 %.

Conclusiones: aunque no se informan reacciones adversas cardiovasculares con desenlace fatal en personas tratadas con azitromicina, la tercera parte de ellas se podrían haber evitado; por lo se recomienda realizar una vigilancia más proactiva a este medicamento, así como informar todas las reacciones al Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Palabras clave: antimicrobianos, azitromicina, farmacovigilancia, reacciones adversas cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: azithromycin is a semisynthetic antimicrobial macrolide which is said to be associated with cardiovascular effects such as the prolongation of QT interval and disorders of the heart rate that may be fatal. The Food and Drug Administration has warned about a slight rise of mortality and risk of death in people treated for 5 days with this antibacterial drug; the International Center of Monitoring in Uppsala has also registered some cases.

Objective: to characterize the adverse cardiovascular reactions to azithromycin reported to the National Coordinating Unit of Drug Surveillance from 2003 through 2012.

Methods: observational, descriptive and cross-sectional study based on the national drug surveillance database and on the voluntary notifications of adverse reactions. The study universe was the patients with adverse reactions to azithromycin. The cardiovascular reactions were classified by type of reaction, severity, imputability and frequency. The patients presenting with adverse reactions were studied according to their sex and age.

Results: one thousand and nine hundred sixty adverse reactions to azithromycin were reported in the study period; 96 of them were cardiovascular reactions for 4.9 % of the total amount. They were predominant in females (55.2 %) and in adults (75 %). Palpitations accounted for 44.8 % (43 patients) followed by tachycardia and chest pain. They were moderate in 67.7 % of cases, probable in 71.9 % and occasional in 60.4 %. Regarding reaction, 31.3 % of them could have been prevented and the predominant reason was the inadequate prescription of the drug in 70 % of cases.

Conclusions: although no adverse cardiovascular reactions causing death have been reported in individuals treated with azithromycin, one third of them could have been prevented, therefore it is recommended to perform more proactive surveillance on this drug and all types of reactions should be duly reported to the Cuban drug surveillance system.

Keywords: antimicrobials, azithromycin, drug surveillance, adverse cardiovascular reactions.

INTRODUCCIÓN

La azitromicina, es un antibacteriano macrólido semisintético. La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente va a estar dada por la cantidad de átomos que componen la molécula, la azitromicina tiene 15.

Actúa mediante la inhibición de la síntesis de proteínas bacteriana al unirse a la subunidad 50s ribosomal y evita la translocación de péptidos.¹

En líneas generales, los macrólidos son activos contra distintos microorganismos cocos y bacilos grampositivos y algunos gramnegativos, microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular, además protozoos como *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium* son moderadamente sensibles.² Posee características farmacocinéticas que la hacen más ventajosa comparada con otros antimicrobianos.²

Se encuentra indicada para infecciones del tracto respiratorio de leve a moderada intensidad, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones genitales no complicadas por clamidias, uretritis no gonocócica y para el tratamiento combinado y prevención de complejo *M. avium* en pacientes inmunocomprometidos, así como en la enfermedad de los legionarios.²

En el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, se informan como reacciones adversas frecuentes las náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal, y ocasionales: palpitaciones, dolor torácico, dispepsia, flatulencia, melena, vaginitis, moniliasis, vértigo, cefalea, somnolencia, fatiga, ansiedad, agitación, hiperactividad, convulsiones, neutropenia leve, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, artralgia y fotosensibilidad. El ictero colestásico, el angioedema, las reacciones alérgicas, la decoloración de la lengua, las alteraciones del gusto y la insuficiencia hepática son del tipo de reacciones adversas raras; como grupo farmacológico se han asociado con efectos cardiovasculares.²

La Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) advirtió a los profesionales de la salud que el antimicrobiano azitromicina, puede causar un ritmo cardíaco irregular potencialmente fatal en algunos pacientes, en función del estudio publicado en la revista *New England Journal of Medicine* el 17 de mayo de 2012, sobre un pequeño aumento de la mortalidad y el riesgo de muerte en personas tratadas durante 5 días con el referido medicamento en comparación con las personas tratadas con amoxicilina, ciprofloxacino, o ningún fármaco.³

Anteriormente, en el año 2011, la FDA revisó la información de etiquetado de antibacterianos macrólidos relacionado con prolongación del intervalo QT y Torsión de Puntas, incluyendo la nueva información acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT, que parece ser bajo. El Centro Colaborador de OMS para la vigilancia farmacéutica internacional radicado en Uppsala desde su creación en la década del 60, posee un registro de 100 casos con prolongación del segmento QT y unos 65 casos con *Torsade de Pointes*.⁴

La FDA añadió que los médicos deben tener precaución al administrar el antimicrobiano en pacientes con esta enfermedad o factores de riesgo como los niveles bajos de potasio o magnesio, un ritmo del corazón más lento de lo normal o personas que consumen medicamentos utilizados para tratar los ritmos cardíacos anormales o arritmias.⁵

En consecuencia, se recomienda que los pacientes con tratamiento de azitromicina no deban dejar de consumirla sin antes consultar a su profesional de la salud. Los prescriptores deben ser conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se indiquen los macrólidos, así como informar todos los eventos de prolongación del QT y/o mortalidad cardiovascular durante el tratamiento al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.⁶

Cuba cuenta en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) con la azitromicina 200 mg solución oral, 250 mg por 6 cápsulas y 500 mg por 3 tabletas.⁷ Dada la alerta internacional se realizó la presente investigación con el fin de caracterizar las reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina informadas al Sistema Cubano de Farmacovigilancia desde el año 2003 al 2012.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia utilizando las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas y la base de datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia durante el periodo 2003-2012.

Se trabajó con el universo de pacientes con reacciones adversas a la azitromicina notificadas. Se analizaron las reacciones adversas principales, se clasificaron según el tipo de la reacción atendiendo al diccionario internacional de reacciones adversas de la OMS (WHO-ART),⁸ se analizó la imputabilidad, siguiendo los criterios del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, para lo cual se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna clasificándolas en definitivas, probables, posibles y condicionadas.⁹ Para evaluación de la frecuencia se tomó como referencia el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, agrupándolas en frecuentes, ocasionales, raras y no descritas.² Se determinó la distribución de los pacientes que desarrollaron las reacciones adversas por sexo y grupo de edad (niño: 0-15, adulto: 16-60 y adulto mayor: 61 años y más) acorde con los criterios del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.⁹

Para el análisis de la evitabilidad de las reacciones adversas cardiovasculares, se aplicó el cuestionario de Schumock y Thorton;¹⁰ si la respuesta a una de las preguntas era afirmativa, se consideró que la RAM podría haberse evitado. Se analizó la pertinencia de las indicaciones y la pauta terapéutica prescrita (dosis y duración del tratamiento), tomando como referencia el Formulario Nacional de Medicamentos. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los resultados.

Aspectos éticos: la información obtenida de la base de datos se utilizó solo con fines de investigación.

RESULTADOS

Se recibieron 1 960 notificaciones de reacciones adversas a la azitromicina en el periodo de estudio, de las cuales 950/48,5 % se correspondieron con la forma farmacéutica de cápsulas por 250 mg, 1 003 notificaciones/51,2 % con la forma farmacéutica de tabletas por 500 mg, y solo 7 notificaciones (0,4 %) con la forma farmacéutica de jarabe. De estas notificaciones, 96 se correspondieron con reacciones adversas cardiovasculares para un 4,9% del total de notificaciones a este fármaco.

En la [tabla 1](#) se muestra el informe por año de las reacciones adversas a este antimicrobiano.

Tabla 1. Distribución de las reacciones adversas a la azitromicina según año de informe

Año	Total de informes de RAM	Reacciones adversas por azitromicina		Reacciones adversas cardiovasculares por azitromicina	
		No.	%*	No.	%**
2003	12 601	133	1,5	12	9,0
2004	7 063	61	0,7	4	6,5
2005	7 025	75	1,1	8	10,7
2006	8 261	116	1,4	6	5,2
2007	6 929	114	1,6	7	6,1
2008	7 203	148	2,1	9	6,1
2009	8 053	174	2,2	6	3,5
2010	13 418	214	1,6	4	1,9
2011	21 895	353	1,6	12	3,4
2012	31 133	572	1,8	28	4,9
Total	123 581	1 960	1,6	96	4,9

*porcentaje respecto al total de informes de reacciones adversas por año

**porcentaje respecto al total de informes de reacciones adversas a la azitromicina por año.

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012.

En las 96 notificaciones de reacciones adversas cardiovasculares predominó el sexo femenino (53 notificaciones/55,2 %). Con relación a la edad, el 75 % de las notificaciones ocurrieron entre los 16 y 60 años de edad, seguido por el grupo entre 0 a 15 años con 13 notificaciones (13,6 %) y por último los pacientes con 61 años y más (11,4 %).

En la [tabla 2](#) se muestran las reacciones adversas principales de tipo cardiovasculares notificadas; las palpitaciones representaron el 44,8 % (43 casos), seguidas de la taquicardia y el dolor torácico en un 17,7 % y 13,6 % respectivamente.

Tabla 2. Distribución de las reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina según tipo

Tipos de reacciones adversas notificadas	No.	%
Palpitaciones	43	44,8
Taquicardia	17	17,7
Dolor torácico	13	13,6
Hipotensión arterial	12	12,5
Hipertensión arterial	5	5,2
Otras	6	6,2
Total	96	100

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012.

La severidad en la mayor parte de estas notificaciones fue evaluada como moderada (65 notificaciones/67,7 %), 30 notificaciones fueron leves (31,3 %) y un paciente pediátrico presentó una reacción adversa grave (1,0 %) con un cuadro de cianosis, como reacción principal acompañado por edema, taquicardia, tos y frialdad, valorada como una reacción de hipersensibilidad. No se informó ninguna reacción adversa mortal de tipo cardiovascular.

En cuanto a la causalidad predominaron las reacciones probables en 69 pacientes (71,9 %), seguidas de las posibles 15 notificaciones (15,6 %), condicionales en 10 pacientes (10,4 %), y 2 notificaciones se interpretaron como definitivas, lo cual representó el 2,1%.

La mayoría de las reacciones están descritas en la literatura como ocasionales (58 notificaciones/60,4 %) dadas por las palpitaciones, dolor torácico y la fatiga, las reacciones raras representaron el 20,8 % (20 notificaciones) del tipo taquicardia y otras arritmias. En el caso de las reacciones no descritas 18 notificaciones (18,8 %) estuvieron representadas por pacientes con hipotensión e hipertensión arterial.

La [tabla 3](#) muestra el análisis de las reacciones adversas cardiovasculares, luego de evaluar en qué medida pudieron ser prevenibles o evitadas. El 31,3 % de las reacciones se podrían haber evitado y el motivo que predominó fue la indicación inadecuada en un 70 % de los pacientes con reacciones adversas evitables, no acorde a lo referido en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, donde se puede citar la sepsis urinaria, bronquitis aguda y fiebre dentro de las más frecuentes.

Tabla 3. Reacciones adversas cardiovasculares prevenibles a la azitromicina

Reacciones adversas	No.	%
No prevenibles	66	68,7
Prevenibles	30	31,3
Motivos		
Indicación inadecuada	21	70
Pauta terapéutica inapropiada	9	30

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, , 2003-2012.

Con relación a la pauta terapéutica inapropiada estuvo dada por la dosis diaria prescrita, de 1 g en siete pacientes para el tratamiento de enfermedades como la sepsis de herida quirúrgica e infecciones respiratorias agudas (IRA) complicadas para lo cual no está aprobada esta dosis en el Formulario Nacional de Medicamentos. La duración del tratamiento por su parte, mostró que en dos pacientes fue mayor de cinco días. Durante el análisis no se encontraron reacciones adversas cardiovasculares evitables como consecuencia de interacciones medicamentosas.

DISCUSIÓN

Los macrólidos son antibacterianos con espectro similar a las penicilinas aunque no idéntico, lo que los hace fármacos alternativos para ser utilizados en pacientes

alérgicos a estas. En el caso particular de la azitromicina la gran mayoría de las reacciones adversas son de severidad leve o moderada, y reversibles al suspender el fármaco.¹¹

Los resultados encontrados en el estudio se corresponden con lo referido en la literatura ya que dentro de su perfil de seguridad las reacciones cardiovasculares están descritas como raras en el Formulario Nacional de Medicamentos. Son consideradas efectos de grupo para todos los integrantes de la familia de los macrólidos, como por ejemplo la prolongación del intervalo QT y los trastornos del ritmo que pueden ser fatales. El efecto puede potenciarse con los antiarrítmicos de clase Ia y III (ej. quinidina, procainamida, disopiramida), la terfenadina, el astemizol y con la hipomagnesemia e hipopotasemia. Se han descrito tres casos, en una cohorte retrospectiva, de muerte súbita cardiaca en pacientes que tomaban de forma concomitante eritromicina oral e inhibidores del citocromo P450, específicamente la isoenzima 3A (CYP3A).²

Al analizar los informes de reacciones adversas cardiovasculares según grupo de edad se encontró que los pacientes adultos (15-59 años) presentaron mayor porcentaje este comportamiento se corresponde con los resultados del Sistema Cubano de Farmacovigilancia; varios estudios realizados en Cuba muestran un patrón semejante, en el año 2007 un 59,8 % de las reacciones adversas notificaciones del país ocurrieron en este grupo de edad,¹² en el año 2008 se notifica un 63,1 %, ¹³ asimismo en el año 2012 un 53,7 % de reacciones adversas dermatológicas por antibacterianos ocurrieron en este grupo de edad.¹⁴ Llama la atención que las notificaciones en niños y ancianos se encuentran por debajo del 15 %, lo cual pudiera hacer pensar que existe un subregistro en el informe, siendo esta la principal desventaja del método de notificación espontánea de reacciones adversas.

La distribución de los pacientes que presentaron reacciones adversas según el sexo mostró un predominio del sexo femenino; estos resultados coinciden con la literatura internacional la cual apunta que aunque no es un factor de riesgo predisponente para la aparición de reacciones adversas, existen estadísticas que indican un porcentaje mayor en este sexo. La justificación del predominio en mujeres no es clara todavía y es probable que la actividad hormonal relacionada al ciclo menstrual, embarazo y menopausia afecte el metabolismo y la respuesta a medicamentos. Otras causas pudieran ser la menor masa corporal, mayor consumo de fármacos, en ocasiones polifarmacia.¹⁵

Con respecto a la severidad de las reacciones adversas identificadas, el predominio de reacciones adversas moderadas se corresponde con resultados internacionales. *Zavaleta* y otros en el año 2007 en México, registra 54 % de moderadas,¹⁶ asimismo *Rosete*, informa en el año 2011 un 47,2 %.¹⁷ Por su parte, en la India, se informa un 86 % de reacciones moderadas en pacientes ambulatorios en el año 2012.¹⁸ Afortunadamente no se produjeron casos mortales y el caso grave reportado se interpretó como una reacción de hipersensibilidad descrita para el medicamento.¹⁰

La relación de imputabilidad se comportó con un predominio de las reacciones probables; estudios nacionales muestran similar comportamiento (77,3 % y 63,0 %).^{14,15} En general, el Sistema Cubano de Farmacovigilancia muestra un predominio de este tipo de reporte,¹⁹ lo cual podría explicarse por la no existencia de causa alternativa en el momento de pesquisar la reacción adversa y realizar el interrogatorio desde el punto de vista farmacológico. Asimismo, en el análisis de la frecuencia predominaron las reacciones ocasionales, ya que las reacciones cardiovasculares para este antimicrobiano son de baja frecuencia de aparición.

Con relación al análisis de las reacciones adversas prevenibles, no se encontraron estudios nacionales que permitan comparar los resultados obtenidos. Estudios internacionales, como los realizados por *Otero López y otros* y *Berga* y otros informan un 19,9 %²⁰ y (3,2 %),²¹ cifras por debajo a las mostradas en esta investigación, lo cual pudiera justificarse porque los diseños de los estudios difieren en la procedencia de los reportes. Los motivos de evitabilidad estuvieron dados por la indicación y pauta inadecuada.

Es importante destacar en las características farmacocinéticas de la azitromicina, que se ioniza en medio ácido y al ser una base débil la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. Esto produce que la concentración intracelular sea particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de los macrólidos. Estas características hacen que mantenga concentraciones intracelulares elevadas durante más de 7 días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable, lo que permite acortar de 3 a 5 días la duración del tratamiento.² Por tal razón se consideraron inadecuados esquemas de tratamiento con duración mayor a los 5 días.

Aunque no se informaron reacciones adversas cardiovasculares con desenlace fatal, prolongación del segmento QT y de *Torsade de Pointes*, en personas tratadas con azitromicina, se confirma la notificación de reacciones adversas cardiovasculares relacionadas con este fármaco, con predominio de reacciones moderadas. La tercera parte de ellas se podrían haber evitado. Es válido destacar que en nueve pacientes se usó el medicamento por más de cinco días, sin tener en cuenta las características farmacocinéticas descritas para el fármaco.

Se recomienda realizar una vigilancia más proactiva a este medicamento y prestar atención especial en la detección de los síntomas y signos que puedan sugerir prolongación del segmento QT, *Torsade de Pointes* y/o mortalidad cardiovascular durante el tratamiento; asimismo, informar todas las reacciones al Sistema de Farmacovigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrólidos y cetólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):412-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es>
2. Alfonso I, Alonso C, Alonso L, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. [Internet] CDF-MINSAP. Cuba; 2011. [citado 16 abril 2013]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_medicamentos/indice_p.htm
3. Wayne R. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012 [citado 16 abril 2013];366:1881-90. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003833>
4. FDA. Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death. [Internet] FDA 2012. [actualizado 15 abril 2013; citado 16 abril 2013] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>
5. FDA. Azithromycin (Zithromax or Zmax): Drug Safety Communication-Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms. [Internet]. FDA; 2013. [actualizado 15 abril 2013; citado 16 abril 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>

6. Alerta Sanitaria Azitromicina. [Internet] Chile 2012. [actualizado julio 2012, citado 16 abril 2013] Disponible: <http://www.portaleami.org/redAlertas/documentos/220812155640.pdf>
7. Ministerio de Salud Pública. Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. [Internet] CDF-MINSAP. Cuba 2012. [actualizado 16 marzo 2013; citado 16 abril 2013] Disponible en: <http://articulos.sld.cu/cdfc/2012/06/21/cuadro-basico-de-medicamentos-2012/>
8. WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. [Internet] The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2009. [actualizado 15 abril 2013; citado 16 abril 2013]. Disponible en: <http://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>
9. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. MINSAP 2012. [citado 16 abril 2013]. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
10. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. Hosp Pharm. 1992;27: 538
11. Arguedas JA. Azitromicina. Actualización en farmacoterapia. Actualización Médica periódica. 2006 Mar [citado 16 abril 2013];58. Disponible en: <http://www.amppmd.com/documento.cfm?d=7526>
12. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A. Comportamiento de las Reacciones Adversas a Medicamentos en Cuba. 2007. Electron J Biomed [Internet]. 2009 [citado 16 abril 2013];2. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2009/n2/alfonso.pdf>
13. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A, Ruiz K. Vigilancia de Efectos Indeseables a los antimicrobianos en Cuba, 2008. Boletín Fármacos. 2009 Nov; 12(5).
14. Alfonso I, Jiménez G, Lara C. Efectos adversos dermatológicos por antibacterianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia. 2007-2009. Electron J Biomed [Internet]. 2012 [citado 16 abril 2013];1: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2012/n1/alfonso.html>
15. Chao A, Ávila J, Debasa F. Farmacovigilancia. En: Colectivo de autores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97.
16. Zavaleta M, Rosete A. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. Medigraphic Artemisa [Internet]. 2007 [citado 16 abril 2013];14(4):169-75.
17. Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. RevInvertMed Sur Mex. 2011 Jul-Sep;18(3):102-10.
18. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. J Pharmacol Pharmacother. 2012 Oct-Dic;3(4):308-13.

19. UNCFv. Informe de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. MINSAP 2012. [citado 16 abril 2013]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/02/balance-anual2012fv.pdf>
20. Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Garrido B, Domínguez A, Sánchez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2006;126:81-7.
21. Berga C, Gorgas MQ, Altimiras J, Tuset M, Besalduch M, Capdevila M, et al. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. Farm Hosp. 2009;33(6):312-23.

Recibido: 2 de julio de 2014.
Aprobado: 5 de agosto de 2014.

Ismary Alfonso Orta . Dirección Nacional de Medicamentos. Departamento de Farmacoepidemiología, Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Calle 23 esquina N, 7mo piso. Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: isma.alfonso@infomed.sld.cu