

PERFIL DE SEGURIDAD DE FITOFÁRMACOS EN CUBA

Safety profile of herbal medicine in Cuba

Ana Julia García Millian¹, Ana Karelia Ruiz Salvador², Liuba Alonso Carbonell³

Resumen

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas (RAM) asociadas al uso de los fitofármacos que se comercializan en el país, en el período 2003 -2010. **Materiales y metodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los reporte de sospechas de RAM producidas por la práctica de acupuntura realizados a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. La información se obtuvo de la base de datos nacional del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Las sospechas fueron clasificadas según el órgano afectado, la severidad y la imputabilidad. **Resultados:** Se recibieron 908 reportes de sospechas de reacciones adversas a fitofármacos, siendo evitables el 19.5%. Las edades entre 31 a 60 años, constituyeron el 52.5% de los reportes, mientras que pediatría el 5,9% del total. El 23.6% de las reportadas en mayores de 60 años pudieron ser evitadas. Las RAM probables fueron las más frecuentes 64.7%. El 33.3% de RAM clasificadas como posible fueron evitables. Predominaron las leves con el 65.4%. No se reportó ninguna reacción letal. La única RAM grave se consideró evitable. La dosis inadecuada 54.8% fue la casusa de su prevención más frecuentes identificadas. **Conclusiones:** La serie estudiada permite describir un patrón de seguridad con el consumo de fitofármacos caracterizado por reacciones en el aparato digestivo y la piel de tipo leve, con un elevado número de reacciones adversas evitables, siendo estas en su mayoría en edades extremas, leves y posibles. La dosis inadecuada y los errores en la forma farmacéutica fueron las causas más frecuentes de reacciones evitables.

Palabras claves: fitofármacos, perfil de seguridad, reacciones adversas.

Abstract

Objective: Characterize the adverse reactions (ADRs) associated with the use of herbal medicines sold in the country in the period 2003 -2010. **Materials and Methods:** Observational, descriptive, retrospective study of the reporting of suspected adverse reactions induced by the practice of acupuncture made to the National Pharmacovigilance Unit Coordinator. The information was obtained from the national database of the Cuban system of Pharmacovigilance. Suspicions were classified according to the organ affected, the severity and accountability. **Results:** 908 reports of suspected adverse reactions to herbal medicines were received, 19.5% being preventable. The ages between 31-60 years accounted for 52.5% of the reports, while pediatric made 5.9% of the total. The 23.6% of those reported in people over 60 years could be avoided. Probable the most frequent ADRs were 64.7%. 33.3% of ADRs classified as possible were avoidable. The mild ones predominated with 65.4%. No fatal reactions were reported. The only serious ADRs considered avoidable. Inadequate dose -54.8% - was the most frequent case its prevention identified. **Conclusions:** The series studied can describe a pattern of safety phytodrug's consumption, characterized by mild reactions in the digestive tract and skin, with high numbers of preventable adverse events, these being mostly in extreme mild and possible ages. Inadequate dosage and dosage form errors were the most frequent causes of preventable reactions.

Keywords: herbal medicines, safety profile, adverse reactions.

1. Dra. en Ciencias de la Salud. Escuela Nacional de salud Pública (ENSAP). Cuba.
2. Máster en Medicina Natural y Bioenergética. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.
3. Máster en Promoción y educación para la salud. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Cuba.

ARTICULO ORIGINAL

Fecha de recibido: 9 de julio de 2015 **Fecha de aceptación:** 5 de agosto de 2015

AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Ana Julia Garcia Milian. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba. Correo electronico. purmed@infomed.sld.cu

Introducción

El empleo de las plantas medicinales y medicamentos herbarios tiene un mercado y ascendente auge en el ámbito internacional a partir de que la organización mundial de la salud (OMS) llevó a introducir recursos medicinales tradicionales a los sistemas de salud en 1977. Es importante la utilización de estos recursos naturales en los sistemas de salud. El primer paso relevante fue en la reunión sobre promoción y desarrollo de la MT que se celebró en Ginebra del propio año. En esta asamblea los participantes demostraron su interés por esta rama de la medicina. También se manifestó la trigésima asamblea mundial de la salud donde fue aprobada la resolución WHA30, 49 y se trazaron como meta establecer un programa que se encargara de promover y desarrollar este tipo de medicina.¹

Las plantas medicinales o fitomedicamentos son consumidas por la mayoría de la población del mundo. Asimismo, el consumo en los países desarrollados de plantas medicinales, vitaminas y suplementos minerales así como también de la Medicina Tradicional China y Ayurvédica ha aumentado considerablemente en los últimos 12 años.²

La Organización Mundial de la Salud mantiene el Centro de Monitoreo de Medicinas Herbarias en Upsala, Suecia (UMC) y este desarrolla un sistema comprensivo de identificación, confirmación divulgación oportuna de reacciones adversas a las medicinas herbarias tomando en cuenta en detalle la identidad y la composición exactas de estos productos.

El UMC es responsable de supervisar y analizar datos de seguridad y toxicidad de las medicinas convencionales y herbarias recogidas en más de 44 países alrededor del mundo. Con respecto a las medicinas herbarias la OMS ha recomendado el uso constante y sistemático de la nomenclatura binomial Latina y del uso de la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) para categorizar a las diferentes plantas medicinales.³

El reporte obligatorio de reacciones adversas por parte de los fabricantes y de los dueños de licencias comerciales, así como los profesionales de la salud debe ser obligatorio.

El creciente consumo de plantas medicinales, los riesgos e incertidumbres acerca de sus efectos farmacológicos y la posibilidad de aparición de interacciones con otros medicamentos deben hacer cambiar nuestra mentalidad sobre el modo de registrar el consumo de estos productos en la historia clínica y su consideración como

posibles causantes de efectos adversos. Por otra parte, el conocimiento de que los productos de herboristería lejos de ser inocuos pueden ocasionar efectos adversos, debe animarnos a transmitir prudencia a nuestros pacientes en el consumo de estas sustancias.⁴

En Cuba se estima que la flora medicinal está distribuida en 1236 especies, pertenecientes a 675 géneros, agrupados en 176 familias, lo que equivale (aproximadamente) a 15.5 % de la población botánica de la isla, constituyendo una importante fuente de riquezas para el desarrollo de un considerable arsenal terapéutico.³

Esto contribuye a que en la actualidad exista una elevada tendencia por parte de la sociedad cubana a incorporar los productos naturales para la atención primaria de la salud; ello ha provocado abuso de los medicamentos o preparados de plantas medicinales, muchos de los cuales pueden presentar o no efectividad probada y provocar una serie de efectos adversos o tóxicos a largo plazo, a veces irreparables, como los asociados a procesos de citotoxicidad y mutagenicidad.

Numerosos estudios fitoquímicos a plantas de uso común muestran la presencia de gran cantidad de metabolitos secundarios (flavonoides, quinonas, flavonas, taninos, alcoholes aromáticos, etcétera). Los mismos pueden llegar a ser farmacológicamente activos pero en muchos casos están asociados a propiedades citotóxicas y mutagénicas, y algunos involucrados en el origen de diversos procesos carcinogénicos y en malformaciones congénitas, favorecidas en este último caso por la fácil difusión de estas sustancias a través de la placenta y por el rudimentario metabolismo fetal.³

Se han notificado, sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos naturales, siendo el ajo (*Allium sativum* L), el responsable de la mayoría de los reportes, seguido por la naranja agria y el eucalipto.^{5,6,7} En los reportes de natuseguridad y los informes anuales de sospechas de RAM a la Medicina Natural y Tradicional, realizados por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, se corroboran estos resultados.⁸

Por el espacio que ocupan en la terapéutica farmacológica actual en Cuba, la amplia utilización de los mismos en los distintos servicios de atención médica que se presta, la repercusión social que tiene el uso de los medicamentos herbolarios y las consecuencias económicas y sanitarias de las reacciones que estos provocan, es que se decide realizar este estudio. Todo lo anterior se corrobora si se tienen en cuenta que existe gran número de usuarios de medicamentos herbarios, pero se dispone de escasa información fiable acerca de la inocuidad de los mismos.

A eso se le adiciona que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas para estos productos son bajas e insuficientes para detectar efectos adversos no reportados o importante. Además, los consumidores tienden a utilizar esos productos para la automedicación, a veces junto a otros fármacos, porque tienen la opinión de que son inocuos, sin tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas a las que se exponen.

Todos estos elementos justifican la necesidad de realizar este estudio, de tal forma que permita disponer de valiosos elementos para hacer un uso racional de los fitofármacos y apifármacos, mejorando la efectividad de estos. En consecuencia se disminuirán los costos sanitarios y no sanitarios derivados del uso inadecuado de estos productos, al caracterizar las reacciones adversas asociadas al uso de los fitofármacos que se comercializan en el país, en el período 2003-2010.

Materiales y Metodos

Tipo de estudio: Es un estudio de farmacovigilancia que se clasifica como observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. El universo estuvo constituido por todos los datos de reporte de sospecha de reacciones adversas a los fitofármacos incluidos en el cuadro básico, recibidos en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCFv), durante el periodo de enero del 2003 a diciembre del 2010.

Se consideró elegible para el estudio a la totalidad del reporte de sospechas de RAM producidas por fitofármacos a la UCNFv durante el periodo de estudio. 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, causalidad de RAM, gravedad, y evitabilidad.

La información se obtuvo de la base de datos nacional (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 Excel que incluyó todas las reacciones adversas por fitofármacos reportadas durante los años 2003 al 2010.

Para clasificar estas reacciones aplicando relación de causalidad, gravedad y sistema de órgano afectado se creó un grupo de siete expertos farmacólogos, especialistas de Medicina General Integral y en Medicina Natural y Bioenergética, con experiencia de más de cinco años en el tema. En su selección se tuvo en

cuenta los siguientes criterios: competencia (efectividad de la actividad profesional del experto), creatividad, disposición a participar, conformidad, capacidad de análisis, espíritu colectivista y autocrítico, efectividad de su actividad profesional.⁹

El sistema de órganos afectados se clasificó según los criterios de Uppsala Monitoring Center. La relación de imputabilidad, así como y la severidad siguiendo los criterios de Karch y Lasagna modificado por Naranjo.¹⁰

Para el análisis de las RAM prevenibles se aplicó el algoritmo de evitabilidad según el cuestionario de Schumock GT, modificado por Otero et al., 1999. 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 sólo una respuesta afirmativa.

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 y absolutas. Los resultados se procesaron por el paquete estadístico Excel de Microsoft Office y se presentan en tablas y gráficos para una mejor comprensión.

Desde el punto de vista ético, la investigación tuvo como objetivo esencial el aspecto puramente científico, sin afectaciones del medio ambiente ni riesgos predecibles y se contó con el consentimiento informado del especialista que atiende las series de RAM de la UCNFv.

Resultados

En el periodo analizado se recibieron 908 reportes de sospechas de reacciones adversas a fitofármacos, siendo evitables 177, que representaron el 19,5%. Las notificaciones de pacientes adultos comprendidos en las edades de 31 a 60 años, como se observa en la tabla 1, constituyeron más de la mitad (52,5%) de los reportes analizados, mientras que la edad pediátrica solo significó el 5,9% del total. Cabe señalar que los pacientes mayores de 60 años representaron casi el 30%. En el análisis de evitabilidad de las reacciones adversas, es alarmante el dato encontrado en las edades extremas, con especial atención en los menores de un año donde el 100% de las reacciones adversas notificadas fueron evitables; mientras que la cuarta parte (23,6%) de las reacciones adversas reportadas en pacientes mayores de 60 años pudieron ser evitadas.¹⁰

Tabla 1. Distribución de pacientes con sospechas de reacciones adversas producidas por fitofármacos según grupos de edades y evitabilidad

Grupo de edades	Reacciones adversas			
	Notificadas		Evitables	
	No.	%	No.	%
0 a 1 año	2	0.2	2	100.0
2 a 14 años	56	5.7	7	12.5
15 a 30 años	129	13.1	19	14.7
31 a 60 años	514	52.5	84	16.3
Mayores de 60 años	280	28.5	66	23.6
Total	908	100	177	19.5

Las RAM reportadas se agruparon según sistema de órganos afectado, se encontró que el aparato digestivo pertenecen casi la mitad de las RAM (47.8%), el segundo lugar lo ocupa la piel con el 18.1% y el aparato cardiovascular donde se incluyeron el 11.9% del total de RAM reportadas.

En cuanto a la evitabilidad, en el aparato digestivo el 40.7% de las RAM son prevenibles y en el aparato cardiovascular este porcentaje es de 24.8 %. Mientras que en la piel 25 RAM notificadas lo fueron lo que representa el 14.1% de las RAM reportadas en este sistema de órgano. Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas con el uso de fitofármacos según órgano afectado y evitabilidad. Cuba, 2003-2010

Sistema de órganos	Reacciones adversas			
	Notificadas		Evitables	
	No.	%	No.	%
Aparato Digestivo	434	47.8	72	40.7
Piel	164	18.1	25	14.1
Aparato Cardiovascular	108	11.9	44	24.8
Sistema Nervioso Central	47	5.2	6	3.9
Psiquiátrico	31	3.4	9	5.1
Aparato Respiratorio	27	3.0	8	4.5
Aparato General	24	2.6	3	1.7
Aparato Genitourinario	19	2.1	8	4.5
Aparato Hemolinfopoyético	15	1.6	2	1.1
Otros	39	4.3	-	-
Total	908	100	177	19.5

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con el uso de fitofármacos según imputabilidad y evitabilidad. Cuba, 2003-2010

Imputabilidad	Reacciones adversas			
	Notificadas		Evitables	
	No.	%	No.	%
Definitiva	16	1.6	4	25.0
Probable	635	64.7	93	14.6
Posible	201	20.5	67	33.3
Condicional	128	13.1	13	10.2
No relacionada	1	0.1	0	0
Total	908	100	177	19.5

Se encontró que las RAM probables fueron las más frecuentes con el 64.7% del total, como posible fueron clasificadas el 20.5%. Como definitiva fueron clasificadas

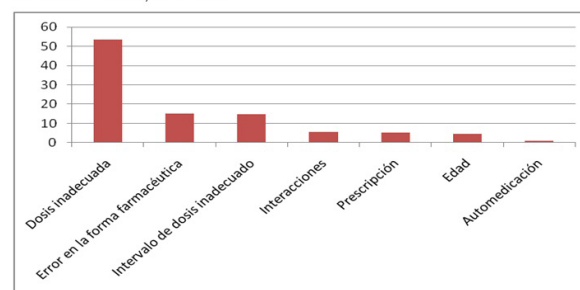
16 RAM, lo que representa el 1.6% del total. El 33.3% del total de RAM clasificadas como posible fueron evitables siendo el grupo más numeroso. Tabla 3.

Según severidad predominaron las RAM leves con el 65.4%, las moderadas ocuparon el 2do lugar con el 34.5%. No se reportó ninguna RAM letal. El 19.9% de las RAM leves fueron evitables, resulta alarmante apreciar que la única RAM grave se consideró evitable. Tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas con el uso de fitofármacos según severidad y evitabilidad. Cuba, 2003-2010

Severidad	Reacciones adversas			
	Notificadas		Evitables	
	No.	%	No.	%
Leves	642	65.4	128	19.9
Moderadas	339	34.5	48	14.4
Graves	1	0.1	1	100
Letales	0	0	0	0
Total	908	100	177	19.5

Gráfico 1. Causas de evitabilidad de reacciones adversas con el uso de fitofármacos. Cuba, 2003-2010



El análisis de las reacciones adversas evitables permitió identificar las causas de su prevención. Como se observa fue la dosis inadecuada 54.8%, los errores en la forma farmacéutica 15.2% y el intervalo de dosis inadecuado 14.7% las causas más frecuentes identificadas. Gráfico 1.

Discusión

La vigilancia y el acopio de RAM parecieran ocurrir en los últimos tiempos con mayor intensidad en los medicamentos innovadores durante su empleo por la población en los primeros años, con la finalidad de adoptar la toma de decisiones oportunas y evitarlas en lo posible. Sin embargo, cuando se trata del empleo de plantas medicinales, fitofármacos, preparados herbales o análogos, la vigilancia de respuestas inesperadas adversas es escasa, tal vez al pensar que no la tienen o en razón de modalidades culturales. Existe un incremento del consumo de tales productos, vendidos en muchos casos como suplementos dietarios en países desarrollados, no siendo infrecuente que el paciente lo esté consumiendo simultáneamente con medicamentos convencionales de la práctica médica, por lo que se han

descrito interacciones con los medicamentos.¹²

De otro lado, el empleo de productos naturales en algunos países parece ocurrir porque el estrato mayoritario tiene acceso limitado a medicamentos, en algunos casos el 70 a 80% de la población utiliza o ha utilizado productos naturales, productos herbales o fitofármacos para sus cuidados primarios de salud, solos o combinados con los convencionales.^{13,14}

No hay dudas de las enormes potencialidades de las plantas medicinales, pues constituyen una excelente opción en la búsqueda de fármacos nuevos. Pero es conveniente, cada vez más, incorporar estudios clínicos a fin de distinguir entre un efecto realmente útil y otro supuesto efecto. En el concepto holístico del empleo de plantas medicinales, se atribuyen efectos no demostrados a algunas plantas medicinales, ni siquiera empleadas en forma tradicional para tales efectos.

La vigilancia de productos naturales y fitofármacos no suele estar lo suficientemente desarrollado para ofrecer datos de prevalencia, o datos con relación a interacción, porque faltan los datos de denominador, ya que son todos de venta libre. Las reacciones adversas a productos naturales se notifican escasamente, sean leves, moderadas o severas.

Estudios de farmacovigilancia en hospitales han establecido una relación lineal entre edad y frecuencia de reacciones adversas a medicamentos, las que son muy bajas en personas entre 20 y 29 años y aumenta a un cuarto en adultos mayores. No obstante, 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 estos.

La mayor frecuencia de RAM identificadas en los adultos, difiere de la mayoría de lo reportado por la literatura, en la que el anciano es donde aparecen mayor número de reportes de reacciones adversas a los medicamentos.¹⁵

Esto pudiera deberse a que los mismos generalmente utilizan un alto número de medicamentos que pudieran provocar interacciones y favorecen el incumplimiento, a lo que se añaden cambios fisiológicos que generan modificaciones de los procesos farmacocinéticos como el metabolismo y la excreción que tienden a aumentar los niveles séricos y una menor capacidad de compensación de los efectos farmacológicos.

En cuanto a la notificación de reacciones adversas por fitofármacos, se encontró coincidencia de reporte en

este grupo de edad con lo referenciado por Ávila en 2001-2004. Un estudio realizado por Hernández Núñez 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 explicarse por las escasas evidencias científicas que avalen el uso de esta alternativa en la terapéutica de menores. Por otra parte las estrategias de educación a la población que desarrolla el MINSAP sobre los riesgos de medicar a los menores sin previa prescripción médica, con los medios de comunicación, también pudieran explicar una baja frecuencia de aparición de reacciones a estos productos.

Estos resultados constituyen el primer reporte de evitabilidad de RAM a fitofármacos realizados en el país. No hemos encontrado trabajos que aborden este el 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 PRM, en un estudio publicado por OFIL cabe destacar que la proporción de PRM prevenibles fue del 65%.¹⁶ 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 muy en consonancia con el obtenido en otros estudios que hablan del 66 % y 68 % respectivamente. A pesar de que Otero y col obtienen un 43%, valor algo inferior, también resulta de una magnitud considerable.¹⁸

Los autores considera necesario recordar que estos resultados 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, los autores consideran oportuno hacer un llamado a la prescripción de fitofármacos en el primer año de vida teniendo como premisas las relacionadas con el producto y con el paciente.

Para el primero, por lo general son presentaciones confeccionadas en el hogar y donde no se conoce 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, están vinculadas a la inmadurez enzimática característica de esta edad.

La presencia de mayor número de sospechas de RAM en el aparato digestivo pudiera explicarse porque dentro de las vías de administración que existen, 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.¹⁹

Esta presentación tiene como excipiente el alcohol etílico, elemento este que pudiera explicar en parte la aparición de este tipo de reacciones. 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.²⁰

Estos resultados coinciden con estudios realizados por los autores donde se comparó el comportamiento de las reacciones adversas por fitofármacos en los años 2003, 2005 y 2007,⁶ y otro que caracterizó las reacciones adversas asociadas al uso de los fitofármacos y apifármacos que se comercializan en Cuba en el período 2006-2010.²¹

A diferencia de lo reportado por la literatura, donde se plantea que las RAM clasificadas como posibles son los más frecuentes, en nuestro estudio el mayor número de reacciones adversas fueron incluidas dentro de la categoría de probable. Estos resultados coinciden con los encontrados por Santos Muñoz en Matanzas en un estudio similar en un periodo de 5 años.

Los fitofármacos causantes de la mayoría de las notificaciones, provocaron reacciones adversas leves o moderadas. Contrario a lo que muchas personas piensan sobre la seguridad de los productos naturales, o sea, que estos son completamente seguros e ino cuos, estos sí producen reacciones adversas. Aunque en este estudio solo se reportó una reacción adversa grave, hay un considerado número de reacciones moderadas.

En un estudio que evaluó la evitabilidad de las RAM para antimicrobianos reportaron que las que se podrían haber evitado se consideraron error medicamentoso y se clasificaron según Otero y cols en distintos tipos: falta de seguimiento, dosis elevada en medicamento con margen terapéutico estrecho, falta de tratamiento

preventivo, dosis excesiva según las características del paciente, automedicación incorrecta e interacción medicamentosa. Resultados similares fueron encontrados en esta investigación.

Conclusión

Estos hallazgos constituyen una alerta para la población que consume productos naturales por automedicación, para el profesional de la salud en el momento del acto de la prescripción y para el farmacéutico durante el proceso de dispensación, donde se debe advertir al paciente de los riesgos que están sometidos cuando emplean estos productos.

Se concluye que la serie estudiada permite describir un patrón de seguridad con el consumo de fitofármacos caracterizado por reacciones en el aparato digestivo y la piel de tipo leve, con un elevado número de reacciones adversas evitables, siendo estas en su mayoría en edades extremas, leves y posibles. La dosis inadecuada y los errores en la forma farmacéutica fueron las causas más frecuentes de reacciones evitables.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Informe del taller interregional sobre el uso de la medicina tradicional en la atención primaria de salud. Ulanbator (Mongolia) 23-26 de agosto de 2007 [citado enero 2010]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16202s/s16202s.pdf>.
2. Martínez Guijarro J. Los parámetros de seguridad en Fitoterapia. *Revista de Fitoterapia* 2005; 5 (2): 117-133.
3. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index. Oslo.1996. p. 158.
4. García Milian AJ, Ruiz Salvador AK, Alonso Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en farmacovigilancia. ECIMED. OPS/ENSAP La Habana, Cuba, año 2013.
5. 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 título de Máster en Medicina Bioenergética y Natural]. La Habana. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. 2008.
6. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, Avila Y, Lopez Puig P, Ruiz Salvador AK, Morón Rodríguez FJ. Reacciones adversas reportadas con el consumo de productos naturales en Cuba. 2003,2005, 2007. *Latin American Journal of Pharmacy*. Lat. Am. J. Pharm. 2009;

28 (3): 337-43.

7. Ávila Pérez J et al. Reacciones adversas a medicamentos herbarios y otras formas de medicina natural y tradicional en Cuba durante 2001-2004. *Rev Cubana Plant Med* [online]. 2008; 13 (1).

8. Ávila Pérez J, Jiménez López G y Alfonso Orta I. *Natuseguridad* 17. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. 2008.

9. Lissabet Rivero J L. La utilización del método de evaluación de expertos en la valoración de los resultados de las investigaciones educativas. 1998

10. Naranjo C, Usoa EB. Reacciones adversas a medicamentos. En *Métodos de farmacovigilancia clínica*. 1991.

11. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.

12. Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Biniashvili BZ, Madjar M, Kamargash I, et al. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(3): 373-80.

13. Wanda GJ, Njamen D, Yankep E, Fotsing MT, Fomum ZT, Wober J, et al. Estrogenic properties of isoflavones derived from *Millettia griffoniana*. *Phytomedicine*. 2006; 13(3): 139- 45.

14. Howell L, Kochhar K, Saywell R, Zollinger T, Koheler J, Mandzuk C, et al. Use of herbal remedies by Hispanic patients: do they inform their physician? *J Am Board Fam Med*. 2006; 19(6): 566-78

15. Patiño B, López M, Villares P, Jiménez A. El paciente anciano polimedcado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* [serial on the Internet]. 2005; 29(6): Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_6AncianoPolimedcado.pdf

16. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de Urgencias. *OFIL* 2005,15;2:39-47.

17. Ocampo JM y col. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb Med* [revista en la Internet] 2008 [citado 28 Marzo 2012]; 39(2):135-146. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S165795342008000200002&script=sci_arttext

18. 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)

19. Sánchez-González Celeste, Debesa-García Francisco, Yañez-Vega Raúl, López-Romo Anaira. Enfoque de la Autoridad Reguladora Cubana sobre la reglamentación para la Medicina Natural y Tradicional. *Rev Cubana Plant Med* [revista en la Internet]. 2014 Sep

[citado 2015 Sep 25]; 19(3): 267-279. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000300014&lng=es.

20. 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

21. Ruiz Salvador AK, García Milian AJ, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Pérez Hernández B, Carrazana Lee A. Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010. *Revista Cubana de de Plan Med* 2013. Vol 18, (2)

22. 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. Instituto Catalán de Farmacología. Barcelona 1994. (citado 2008 Mayo 19). Disponible en: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/boletines/icb1194.pdf>

23. 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).

24. 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.