

Vigilancia poscomercialización del VIDATOX® 30CH, Cuba 2013-2018

Post-Marketing Surveillance of VIDATOX® 30CH, Cuba (2013-2018)

Damián Triay Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4584-316X>

María Isabel Bermúdez Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8180-2333>

Merly Risco Almenares¹ <https://orcid.org/0000-0002-6864-0130>

Damarys León Montero¹ <https://orcid.org/0000-0003-4338-3868>

¹Grupo Empresarial LABIOFAM, Departamento Médico. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: esp6.eclinic@labiofam.cu

RESUMEN

Introducción: El VIDATOX® 30CH, medicamento homeopático, se obtiene de la tintura madre del veneno del alacrán *Rhopalurus junceus*, tiene indicación como terapia complementaria para el tratamiento de los síntomas provocados por los efectos del cáncer y para alivio del dolor.

Objetivo: Describir la utilización y seguridad del medicamento VIDATOX® 30CH, durante su vigilancia poscomercialización.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, sobre las consecuencias prácticas de utilización del VIDATOX® 30CH en Cuba. El consumo del producto se obtuvo del reporte de ventas de Empresa Nacional Comercializadora de Medicamentos. Se evaluó su seguridad mediante los reportes de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia, desde el año 2013 hasta el cierre del 2018. Se caracterizaron las reacciones adversas según variables clínicas y demográficas.

Resultados: Hasta el 2018 se vendieron 1 167 522 unidades de VIDATOX® 30CH. El 2014 fue el de mayor venta. Se reportaron 64 reacciones adversas, el nivel de atención primaria reportó el 87,5 %. Los adultos entre 61 y 75 años masculinos fueron los más afectados, el sistema digestivo notificó el 53,1 % de las reacciones adversas y el dolor abdominal fue el síntoma más frecuente (18,7 %). Las reacciones de intensidad moderadas ocuparon el

68,7 %, y no se reportó ninguna grave. El 87,5 % se clasificó de condicionales y solo el 4,3% (3) como de frecuente aparición.

Conclusiones: El VIDATOX® 30CH no presentó reacciones adversas graves y es beneficioso en el tratamiento de las enfermedades que cursan con dolor e inflamación.

Palabras clave: farmacovigilancia; reacciones adversas a medicamentos; homeopatía.

ABSTRACT

Introduction: VIDATOX® 30CH, a homeopathic medicine, is obtained from the mother tincture of the venom of the scorpion *Rhopalurus junceus*. It is indicated as a complementary therapy for treating symptoms caused by the effects of cancer and for pain relief.

Objective: To describe the use and safety of the drug VIDATOX® 30CH, during its post-marketing surveillance.

Methods: An observational, descriptive and retrospective study was carried out about the practical consequences of using VIDATOX® 30CH in Cuba. The consumption of the product was obtained from the sales report of the National Drug-Marketing Company. Its safety was evaluated through the reports of adverse reactions to drugs from the Cuban Pharmacovigilance System, from 2013 to the end of 2018. Adverse reactions were characterized according to clinical and demographic variables.

Results: Until 2018, 1 167 522 units of VIDATOX® 30CH were sold. 2014 was the year with the highest sales. There were 64 adverse reactions reported; primary care level reported 87.5%. Male adults aged 61-75 years were the most affected. The digestive system reported 53.1% of adverse reactions, while abdominal pain was the most frequent symptom (18.7%). Moderate-intensity reactions accounted for 68.7%, and no serious ones were reported. There were an 87.5% classified as conditional reactions, while only 4.3% (3) were classified as frequent reactions.

Conclusions: VIDATOX® 30CH did not present serious adverse reactions and is beneficial in the treatment of diseases that cause pain and inflammation.

Keywords: pharmacovigilance; adverse reactions to drugs; homeopathy.

Recibido: 23/03/2020

Aceptado: 13/06/2020

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾ define la Farmacovigilancia (FV) como la ciencia que trata las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.⁽²⁾ La FV de un medicamento para el consumo humano es un componente esencial y una responsabilidad de los sistemas de salud pública de los países, además es una actividad indispensable para la detección precoz de riesgos asociados a medicamentos, en la caracterización y prevención de reacciones adversas a medicamentos (RAM).^(3,4)

Una vez comercializado el fármaco y demostrada su eficacia y seguridad por los estudios clínicos realizados para su registro, en una población limitada, su prescripción se extiende a una cantidad y diversa de pacientes, que pueden o no padecer otras enfermedades y tratarse con otros medicamentos.⁽²⁾ Con su uso prolongado pueden aparecer efectos adversos poco frecuentes en un número de personas, que solo pueden ser identificados por un sistema de vigilancia bien estructurado y continuo.⁽³⁾ A nivel internacional existen autoridades reguladoras de medicamentos que a través de los sistemas de vigilancia de su país se encargan de vigilar y controlar la calidad, seguridad y efectividad de los medicamentos de producción nacional o de importación, a lo largo de toda la cadena de comercialización.^(5,6)

En Cuba la actividad de vigilancia poscomercialización de los productos que son registrados por los centros promotores o productores se realiza a través de los reportes que desde las instituciones de salud del Ministerio de Salud Pública (Minsap) se registran en el área de Vigilancia Poscomercialización del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).^(4,7,8) Esta institución, a su vez, es la autoridad reguladora para todas las actividades relacionadas con la autorización y registro de medicamentos y equipos médicos.

Los informes de reportes de RAM, debidamente certificados, proveen al promotor del producto la información necesaria para que mejore o modifique las especificaciones de su registro, fundamentalmente, las relacionadas con la seguridad del uso humano del medicamento.

En marzo del 2011 fue registrado por el CECMED el medicamento homeopático VIDATOX® 30CH, como terapia complementaria para el tratamiento de síntomas provocados por los efectos del cáncer y para el alivio del dolor. Este producto es obtenido a

partir de la tintura madre del veneno del alacrán *Rhopalurus junceus*, especie endémica de Cuba, a una dilución homeopática 30 centesimal de Hahnemann.⁽⁹⁾

El uso extendido de este producto homeopático, por los especialistas de los Servicios Médicos del Grupo Empresarial LABIOFAM, permitió establecer un protocolo para la óptima utilización del producto en pacientes con cáncer y en aquellos individuos con componente inflamatorio crónico y dolor.^(10,11) Desde su registro se comercializó en toda la red de farmacias de Cuba como un producto de venta libre para la población cubana, con un seguimiento de consumo y el reporte de eventos adversos a través del Sistema Cubano de Farmacovigilancia,^(12,13) quien es el responsable de brindar un servicio a la industria de certificaciones de seguridad de los medicamentos comercializados en el territorio nacional para la población cubana.

Durante el periodo de poscomercialización del VIDATOX® 30CH, para LABIOFAM ha sido importante el seguimiento de los estudios de seguridad del producto, lo que le confiere un valor en la evaluación continua del perfil beneficio-riesgo del medicamento.

Para los sistemas de salud y las industrias es importante el conocimiento y la evaluación del impacto que tienen las RAM en las vidas de los seres humanos, de ahí que la vigilancia de estos efectos en la salud permita la toma de decisiones y la adopción de medidas por la autoridades reguladoras de medicamentos.⁽¹⁴⁾

El objetivo de este trabajo es describir la utilización y seguridad del medicamento VIDATOX® 30CH, durante su vigilancia poscomercialización. Esta información contribuirá al empleo del producto como una opción terapéutica eficaz y segura en la práctica médica diaria.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal sobre las consecuencias prácticas de utilización del VIDATOX® 30CH en Cuba a partir de las ventas realizadas a través de la red de farmacias nacionales por la Empresa Nacional Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED). El periodo de evaluación comprendió desde los primeros reportes de RAM del medicamento en el año 2013 por el sistema cubano de FV, hasta el cierre del 2018.

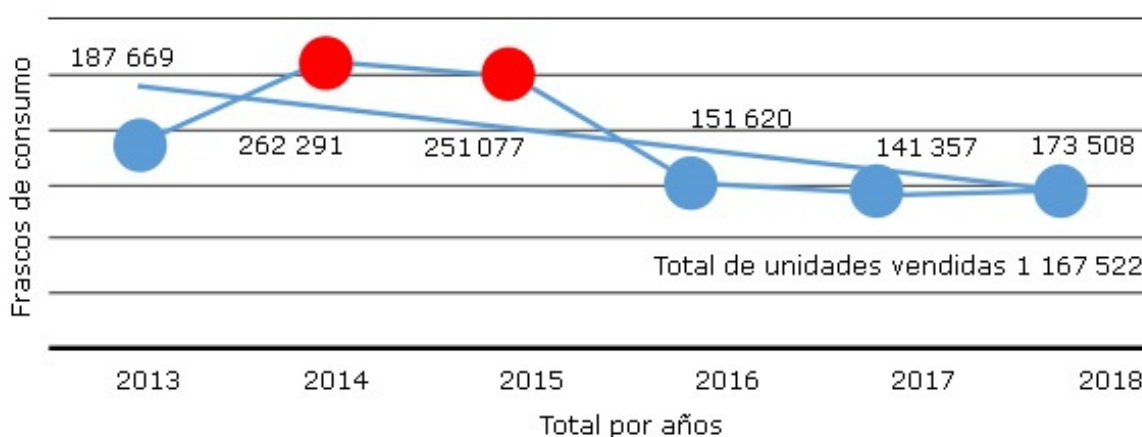
Se revisaron los reportes de venta de las unidades (frascos)⁽¹⁵⁾ de VIDATOX® 30CH vendidas por EMCOMED desde el inicio de su comercialización en el país, así como, los de reacciones adversas del Sistema Cubano de FV del CECMED, donde se extrajeron todas las variables necesarias para la realización del estudio.

Se incluyeron en el análisis las variables demográficas (edad, sexo), el nivel de atención de salud donde se indicó el medicamento, el motivo de prescripción, la dosis indicada, la frecuencia de administración, los eventos adversos presentados y su grado de severidad, números de reportes por año, los sistemas de órganos afectados, tipo de reacciones, relación de causalidad, frecuencia de aparición de las RAM y el desenlace de los pacientes que presentaron RAM.

El cálculo del análisis estadístico de los resultados se realizó mediante métodos de distribución de frecuencias y cálculo porcentuales los que se representaron en tablas y figuras.

Resultados

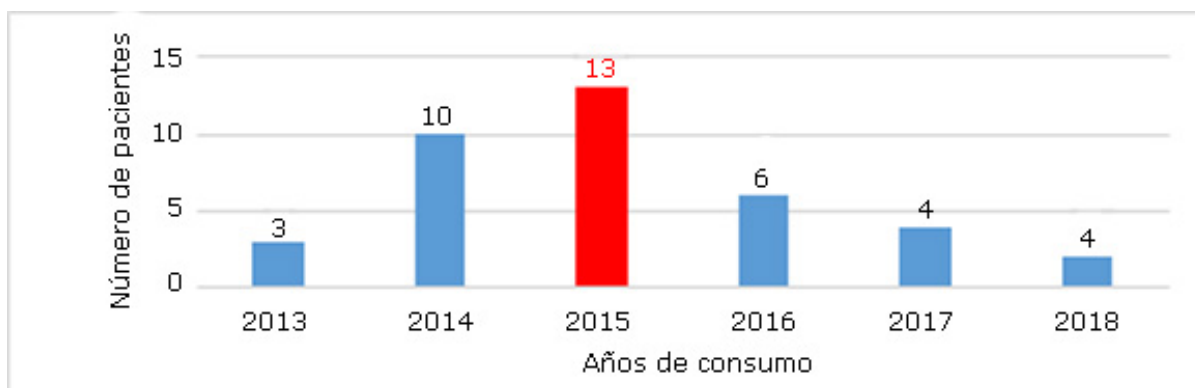
Durante el periodo analizado se consumieron un total de 1 167 522 frascos de VIDATOX® 30CH desde el año 2013, con un consumo mayor del medicamento durante los años 2014 y 2015, tal y como muestra la figura 1.



Fuente: registro de ventas EMCOMED.⁽²⁾

Fig. 1 - Unidades de frascos vendidas del VIDATOX VIDATOX® 30CH.

La figura 2 muestra el número de notificaciones (40) de sospechas de RAM por años del VIDATOX® 30CH. Como se puede observar existió una mayor incidencia de reportes en los años 2014 y 2015, donde se reportaron 10 y 13 casos de reacciones adversas respectivamente, lo que coincide con los periodos en que fue comercializado el medicamento en mayor cuantía con una venta de 262 291 frascos en el 2014 y 251 077 en el 2015.



Fuente: base de datos farmacovigilancia CECMED.⁽⁵⁾

Fig. 2 - Notificaciones de pacientes con RAM al VIDATOX 30CH por años.

Al analizar la presencia de RAM con relación al grupo de edad y el sexo, se observó una mayor incidencia en el sexo masculino (62,5 %), con un predominio de aparición de reacciones en el grupo de edad, comprendidos entre 61 y 75 años en los que se reportó el 27,5 % del total de los casos.

El nivel de atención de salud que comunicó mayor cantidad de sospechas de RAM fue la atención primaria de salud con un 87,5 % de reportes.

En la tabla 1 se puede observar que los principales motivos de prescripción del VIDATOX® 30CH fueron los dolores articulares, seguidos del cáncer y otros tipos de dolores.

Tabla 1 - Distribución de los 40 pacientes que reportaron RAM al producto según indicación o motivo de prescripción

Indicación	Pacientes	%
Cáncer	12	30,0
Artralgias	13	32,5
Otros tipos de dolores	10	25,0
Lesiones del sistema osteomioarticular (SOMA)	5	12,5
Total	40	100,0

Fuente: base de datos farmacovigilancia CECMED.⁽⁵⁾

La dosis del VIDATOX® 30CH más utilizada en los pacientes fue de 10 gotas, en frecuencia de una vez al día, prescripción que ocupó el 62,5 % del total de dosis indicadas. Sin embargo, la dosis recomendada para el producto, 5 gotas cada 8 horas (tres veces al día) no fue indicada en ninguno de los casos reportados. También se prescribieron dosis de 10, 15 y 20 gotas 1 o 3 veces al día.

Se notificaron un total de 64 RAM de ellas, solo 24 pacientes presentaron 1 sola RAM, los otros 16 pacientes presentaron 3 y 2 reacciones adversas al mismo tiempo. El análisis de los reportes de reacciones adversas por sistemas de órganos afectados mostró una mayor afectación del sistema digestivo (34 reportes, 53,1 %) seguido por el sistema nervioso central (SNC) (17,1 %) y el sistema osteomioarticular (SOMA) con 8 (12,5 %).

En la tabla 2 se observa la distribución de las reacciones adversas por sistema de órgano afectado en los pacientes durante el periodo de estudio. La RAM más reportada fue el dolor abdominal con 12 notificaciones (18,7 %), seguido de las náuseas y los calambres con 8 notificaciones (12,5 %) cada uno y los vómitos con 6 notificaciones (9,3 %), entre otras.

Tabla 2 - Tipo de reacciones adversas reportadas por sistemas de órganos afectados

Sistemas	Tipo de reacción	Cantidad	%	Total	%
Respiratorio	Disnea	1	1,5	1	1,5
Digestivo	Dolor abdominal	12	18,7	34	53,1
	Nauseas	8	12,5		
	Pirosis	4	6,2		
	Vómitos	6	9,3		
	Saliva viscosa	3	4,6		
	Diarrea	1	1,7		
Soma	Calambres	8	12,5	8	12,5
SNC	Cefalea	3	4,6	11	17,1
	Vértigo	5	7,8		
	Ansiedad	2	3,1		
	Agresividad	1	1,5		
Piel	Urticaria	2	3,1	4	6,2
	Eritema cutáneo	1	1,5		
	Rubor cutáneo	1	1,5		
Cardiovascular	Taquicardia	1	1,5	2	3,1
	Dolor precordial	1	1,5		
Otros local	Ardor y enrojecimiento	4	6,2	4	6,2

Fuente: base de datos farmacovigilancia CECMED.⁽⁵⁾

Según la intensidad (Tabla 3) existió un predominio de las reacciones adversas moderadas, con 44 reportes (68,7 %), seguidos por aquellas leves con 20 reportes (31,3 %). No se notificaron reacciones adversas graves.

Tabla 3 - Intensidad de reacciones adversas reportadas por sistemas de órganos afectados

Sistema de órganos afectados	Leve	%	Moderada	%	Total de RAM adversas	%
Respiratorio	0	0	1	1,5	1	1,5
Digestivo	8	12,5	26	40,0	34	53,1
Soma	2	3,1	6	9,3	8	12,5
SNC	4	6,2	7	10,9	11	17,1
Piel	2	3,1	2	3,1	4	6,2
Cardiovascular	2	3,1	0	0	2	3,1
Otros Local	2	3,1	2	3,1	4	6,2
Total	20	31,3	44	68,7	64	100,0

Fuente: base de datos farmacovigilancia CECMED.⁽⁵⁾

La relación de causalidad de los eventos adversos mostró como condicional el 87,5 % de las RAM, seguidas de aquellas clasificadas como probables, en que 6 (9,3 %) fueron reportadas con esta relación y 2 casos posibles. El resto de las categorías no notificó reportes.

En cuanto a la frecuencia de las RAM se clasificaron como no descritas 56 (87,5%), seguidas de las ocasionales y frecuentes, con 3 reportes cada una para un 4,6 % respectivamente. La sumatoria de las RAM encontradas en este estudio se denomina por FV como de baja frecuencia de aparición.

Discusión

Como se puede observar hasta el cierre del año 2018 (figura 1), se vendieron un total de 1 167 522 frascos de VIDATOX® 30CH, con un periodo mayor de ventas durante los años 2014 y 2015 y coincidiendo con los periodos de notificaciones de ocurrencia de reacciones adversas más frecuentes para el producto (Fig. 2).

La mayoría de los trabajos relacionados con la FV de medicamentos en Cuba^(13,16) y a nivel internacional,⁽¹⁷⁾ reportan que la ocurrencia de RAM es más frecuente en mujeres, y las causas que las producen son diferente, siendo algunas de origen fisiológicos. Lo que puede estar relacionado con el consumo de medicamentos, ya que se considera que las mujeres consumen más medicamento que los hombres.

Sin embargo, el presente estudio reporta con mayor frecuencia la aparición de RAM en el sexo masculino, resultado que se corresponde con la alta incidencia de enfermedades crónicas que cursan con dolor en el sexo masculino en Cuba,^(18,19,20) y que motiva la prescripción del VIDATOX® 30CH en estos pacientes.

Respecto a los grupos de edades, los resultados son similares a los encontrados en la literatura, donde la mayoría de los estudios revisados muestran un predominio de reportes de RAM en los adultos mayores. Este grupo poblacional es el mayor consumidor de medicamentos y, por supuesto, más vulnerable de padecer RAM.^(10,21,22)

Cuba cuenta con un sistema nacional de salud, en el que la atención integral del médico de familia juega un papel fundamental en el seguimiento de aquellas enfermedades crónicas que causan síntomas limitantes como el dolor, y en el que la prescripción de la Medicina Natural y Tradicional (por lo tanto, la homeopatía), es también un arma en manos de estos especialistas para mitigar el dolor.⁽²³⁾ Los resultados de este estudio se corresponden con los informes de FV anuales en Cuba, en los que se refieren una mayor notificación de RAM a medicamentos por los profesionales de la salud en este nivel de atención.^(24,25,26,27,28)

El hecho de que una de las bondades de mayores beneficios para la salud del VIDATOX® 30CH sea su comprobado efecto analgésico y que las principales indicaciones sean enfermedades que cursan con dolor, justifica que las artralgias sean el motivo de prescripción de mayor frecuencia encontrado en la investigación.⁽²⁹⁾ Muy cercano a esta prescripción se encuentra la indicación principal del medicamento que corresponde al cáncer con sus síntomas asociados y otros tipos de dolor.

Aunque la dosis de VIDATOX® 30CH aprobada en el registro del producto es de 5 gotas dos veces al día,⁽⁸⁾ la investigación demuestra que la prescripción realizada del medicamento en la mayoría de los pacientes no es correcta. Esto pudiera justificar la ocurrencia de RAM por errores de dosis para este tipo de tratamiento homeopático.^(30,31,32,33) También demuestra que no hay un conocimiento adecuado de las características e indicaciones del producto por los especialistas que lo prescriben.

Las RAM reportadas con mayor frecuencia son las relacionadas con el sistema digestivo y el sistema nervioso central. Estos datos se corresponden con los resultados de estudios internacionales⁽³⁴⁾ y nacionales^(4,9,12,35) realizados con anterioridad, con otros medicamentos, donde se obtuvo un mayor número de reportes de aparición de RAM que afectan estos sistemas de órganos.

Al relacionar las principales RAM presentadas con su intensidad se consta que los reportes,

en su mayoría, son de intensidad moderada y leve, por lo que no comprometen la vida de los pacientes y corresponden con la generalidad de los resultados de estudios de FV con otros medicamentos revisados en Cuba en años anteriores a esta investigación.^(4,10)

Por otro lado, a pesar de que en otros estudios realizados en el país con medicamentos alopáticos⁽¹⁰⁾ y algunos fitomedicamentos,⁽¹⁶⁾ los reportes de notificaciones de RAM más frecuentes en el sistema digestivo son las diarreas, en el presente estudio son dolor abdominal y las náuseas las más notificadas. Esto se relaciona con la forma incorrecta en que se ha administrado el medicamento y la variabilidad en la dosis indicada que no corresponde con lo estipulado en su registro.

La relación de causalidad de las RAM en los trabajos revisados se registra, en su generalidad, como definitivas o probables.⁽³⁶⁾ Sin embargo, en la presente investigación se clasifica en la mayoría de los casos como condicional y en algunos como probable o posible. En este sentido, para las condicionales hay secuencia temporal de aparición de las RAM, pero son desconocidas, es decir no están descritas en la literatura o faltan datos en el reporte que limitan su evaluación, lo que no permite imputar al medicamento VIDATOX® 30CH la responsabilidad de su ocurrencia.⁽²⁾

La detección de reacciones adversas de baja frecuencia de apariciones (ocasionales, raras y no descritas), como es el caso de este estudio, son importante para el Sistema Cubano de Farmacovigilancia^(37,38) pues permite el conocimiento y seguimiento de los efectos que causan los medicamentos en las poblaciones. Para los comercializadores de medicamentos esta información les garantiza la seguridad del producto y el cumplimiento de las premisas de las Buenas Prácticas Clínicas en seres humanos.

Con los resultados de este trabajo se saben las principales RAM del medicamento VIDATOX® 30CH reportadas por el sistema cubano de FV, lo que fortalece el conocimiento del manejo del producto para la prescripción y el consumo de las diferentes poblaciones en que es comercializado.

Se puede concluir que el consumo histórico del medicamento homeopático VIDATOX® 30CH no ha presentado reportes de reacciones adversas graves que comprometan su prescripción. De ahí que sea un medicamento seguro y su consumo no constituye un riesgo para la salud humana. Por lo que se puede considerar una opción terapéutica importante en manos de los profesionales de la salud y las poblaciones de cualquier edad y lugar del mundo para el tratamiento de las enfermedades que cursan con dolor e inflamación.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Aide memoire. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Ginebra: OMS; 2008.
2. Organización Panamericana de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”. Washington, D.C.: OPS; 2011. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Technical-Doc-5-web.pdf>
3. 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.
4. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Martínez Rodríguez A, López Leyte M, Abreu Perú P M, Fernández Tablada M E, *et al.* “Vigilancia activa relacionada con la seguridad de los medicamentos desde la autoridad reguladora nacional”. Anuario Científico CECMED. Cuba: CECMED; enero-diciembre, 2018(16):43- 48 [acceso 15/04/2019]. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/anuario/anuario_del_cecmec_2018r.pdf
5. Sección de Farmacovigilancia de Productos Sanitarios. [base de datos en Internet]. Cuba: CECMED. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <https://www.cecmec.com/vigilancia>
6. Hevia Pumariega R, Mederos Gómez A, Robaina González R, Hernández Mullings Á. Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos como herramienta de la vigilancia de Productos Sanitarios. Anuario Científico CECMED. enero-diciembre 2017 [acceso 15/04/2019]; Año 15:29-34 Disponible en: <http://www.convencionalud2018.sld.cu/index.php/convencionalud/2018/paper/viewFile/2058/964>
7. CECMED. Regulación M81-15 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. La Habana: CECMED; 2015. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/reg_m81-15_bpfv_industria_2015.pdf
8. Hevia Pumariega RB, Hernández Mullings AO. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Período 2009-2010. Anuario Científico CECMED. 2012 [acceso 15/04/2019]; Año 10:39-53, enero-diciembre, 2012. Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/30588695/anuario-2012pdf-cecmec-infomed>
9. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

Resumen de las características del producto. VIDATOX® 30 CH. Cuba: CECMED; 2016 [acceso 15/04/2019]. Disponible en:

<https://www.cecmecmed.cu/file/5562/download?token=LyW3DVSsw>

10. González Laime S, Casamayor Laime Z, Guevara García MM. Empleo del VIDATOX® 30CH en enfermedades oncoproliferativas, autoinmunes y degenerativas. Grupo Empresarial de Producciones Biofarmacéuticas y Químicas. La Habana, Cuba: LABIOFAM; 2013.

11. González Laime S, Casamayor Laime Z, Guevara García MM. Estudio de Farmacovigilancia del VIDATOX® 30CH como tratamiento complementario en pacientes con tumores malignos. Congreso internacional LABIOFAM. Simposio de productos en la terapia contra el Cáncer. Grupo Empresarial de Producciones Biofarmacéuticas y Químicas. LABIOFAM; 2014 [acceso 15/04/2019]. Disponible en:

<http://www.congresolabiofamcuba.com/>

12. CECMED. Regulación 45/2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos autorizados. La Habana: CECMED; 2007 [acceso 15/04/2019]. Disponible en:

https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf

13. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ortega Larrea G, Martínez Rodríguez A, Cordero Eiriz A, López Leyte M. Vigilancia activa relacionada con la seguridad de los medicamentos desde la Autoridad Reguladora Nacional. Cuba: Anuario Científico CECMED, 2014-2016; 2018 [acceso 15/04/2019]. Disponible en:

<http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/view/832/183>

14. Jiménez López G, Alfonso Orta I, Robaina González R, Borrero Coss NO, Fuente de la Torre L, Martínez Guerra YE, *et al.* Vigilancia activa centrada en el paciente desde la autoridad reguladora nacional de medicamentos. Anuario Científico CECMED. enero-diciembre 2017 [acceso 15/04/2019]; Año 15:21-28. Disponible en:

https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo_anuario_del_cecmecmed_2017_0.pdf

15. EMCOMED. Base datos. <https://website.informer.com/comedics.biocubafarma.cu>

16. Ruiz Salvador AK, García Milián AJ, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Pérez Hernández

- B, Carrazana Lee A. Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010. Rev Cubana Plant Med. 2013 [acceso 15/04/2019];18(2):173-186. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000100002
17. Martin R, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Mann R. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 1998 [acceso 15/04/2019];46:505-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873702/pdf/bcp0046-0505.pdf>
18. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. Cuba. La Habana: Ministerio Salud Publica; 2018. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/gericuba/files/2018/11/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-20181.pdf>
19. Varona Ramírez D, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Victoria González S I. Características de las reacciones adversas mortales por medicamentos, Cuba 2012-2016. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud. Cuba: CECMED. 2018. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/view/1080/309>
20. Cala Calviño L, Casas Gross S, Marín Álvarez T, Dunán Cruz LK. Efectividad del AliviHo®-reuma en pacientes con artrosis de rodilla. MEDISAN. 2017 [acceso 15/04/2019];21(5):565. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n5/san08215.pdf>
21. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Calvo Barbado DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Rev Cub Sal Públ. 2014 [acceso 15/04/2019];40(4):263-75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2014/csp144c.pdf>
22. Domínguez Torres R, Hechavarría Espinosa A, Ortiz González L M, Suarez Rodríguez M J. Polifarmacia en la tercera edad. Algunas consideraciones. Revisión Bibliográfica. Rev. electron. Zoilo. 2009 [acceso 15/04/2019];38(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/607>
23. Riverón Garrote M N. La homeopatía como propuesta válida para la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr. 2012. [acceso 15/04/2019];28(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000200007

24. González Rubio F. La farmacovigilancia, nuestra aliada en la práctica diaria. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria Medicina de Familia. SEMERGEN. 2018;44(1):3-4. DOI: [10.1016/j.semerg.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.007)
25. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Cuba; 2014 [acceso 15/04/2019]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe_anual_fv_pasiva_2014.pdf
26. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Cuba; 2015. [acceso 15/04/2019] Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/informe_anual_fv_pasiva_2015.pdf
27. Rodríguez Denis B, Baute Rodríguez M, Fernández Ruíz DR, Villazón Chaviano KY. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos en Cienfuegos 2005-2010. Dirección Provincial de Salud Cienfuegos. Rev. Cubana Farm. 2012 [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <https://files.sld.cu/revfarmacia/2012/10/17/comportamiento-de-las-notificaciones-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-en-cienfuegos-2005-2010/>
28. Moré Chang CX, Blanco Ramos C, Pérez de Alejo Rodríguez L. Homeopatía: reclamo de superación en esta terapia para utilizarla en la Atención Primaria de Salud. EDUMECENTRO. 2016 [acceso 15/04/2019];8(supl. 1):94-99. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742016000500009&lng=es
29. Linares Pazos FJ. Resultados de la aplicación del VIDATOX® 30 CH en pacientes portadores de patologías oncológicas. Cienfuegos: LABIOFAM sucursal; 2013.
30. Jacome Acosta J, González Alfonso OA. Caracterización de eventos adversos por errores de dispensación reportados en el programa distrital de Farmacovigilancia de Bogotá D.C. 2012-2016. [Trabajo de Grado para optar el título de Químico Farmacéutico]. [Bogotá D.C.]: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A); 2017. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/713/1/TESIS%20Caracterizaci%C3%B3n%20de%20eventos%20adversos%20por%20errores%20de%20dispensaci%C3%B3n%20VERSION%20FINAL%20040817.pdf>

31. García Espinosa A, Pérez Pérez EE, Pérez Saad HM, Rodríguez Lazo H. Homeopatía y osteoartritis. Invest. Medicoquir. 2019 [acceso 15/04/2019];11(Supl. 1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2019/cmqs191u.pdf>
32. Evidence Check 2: Homeopathy - Science and Technology Committee, British House of Commons Science and Technology Committee; Fourth Report of Session 2009–10. febrero 2010. [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <https://publications.parliament.uk/pa/cm200910/cmselect/cmsctech/45/45.pdf>
33. Calabrese EJ, Baldwin LA. HORMESIS: La revolución de la dosis-respuesta, Revisión anual de farmacología y toxicología. Alasbimn Journal. 2003 [acceso 15/04/2019];43,175-97. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/contenidos/controversia-hormesis-o-modelo-lineal-sin-umbral-revision-o-inaccion-179?formato=pdf>
34. Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Data base from 2004 to 2006. Drug Saf. 2009 [acceso 15/04/2019];32:1067-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810778>
35. Rodríguez S, Cruz F, Jiménez G, Casas Y. Caracterización y costo de reacciones adversas medicamentosas. Hospital Lucía Iñiguez. 2010. Rev. Cubana Farm. 2012 [acceso 15/04/2019];46(Supl-1). Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/094-caracterizacion-y-costo-de-reacciones-adversas-medicamentosas-hospitallucia-iniguez-2010-approbado.pdf>
36. Mendo Alcolea N, Cala Calviño L, Leyva Miranda T, Álvarez Escalante L, Traba Delis N. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente “Conrado Benítez”. MEDISAN. 2017 [acceso 15/04/2019];21(11):3145. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n11/san022111.pdf>
37. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ávila Pérez J, Chao Cardoso A. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. Rev. Electrón Biomedic. 2009 [acceso 15/04/2019]; 2:20-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/41394905COMPORTAMIENTO_DELAS_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS_EN_CUBA_ANO_2007
38. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [acceso 15/04/2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Damián Triay Díaz: conceptualización; investigación; metodología; supervisión y redacción- revisión - edición.

María Isabel Bermúdez Domínguez: investigación; recursos; redacción- borrador original.

Merly Risco Almenares: investigación; metodología; recursos; redacción borrador original.

Damarys León Montero: investigación; recursos.

Financiación

Institución que auspicia el trabajo: Grupo empresarial LABIOFAM.