



Caracterización de las reacciones adversas a los antihipertensivos

Characterization of Adverse Reactions to Antihypertensive Drugs

Lilisbeth de la Caridad Benítez Rojas¹   Rodolfo Antonio Cruz Rodriguez² 
Cynthia Ibert Muñoz¹  Osbel Castro Querol¹  Sahily de la Caridad Rojas Pérez³ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos “Dr. Raúl Torrados Dorticos”. Cienfuegos, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Departamento de Ciencias Clínicas. Las Tunas, Cuba.

Citar como: Benítez Rojas L de la C , Cruz Rodriguez R A, Ibert Muñoz C, Castro Querol O, Rojas Pérez S de la C. Caracterización de las reacciones adversas a los antihipertensivos. Columna méd.[Internet]. 2024 [citado: Fecha de acceso];Vol3: e185. Disponible en: <http://www.revcolumnamedica.sld.cu/index.php/columnamedica/article/view/185>

RESUMEN

Introducción: las enfermedades cardiovasculares son la causa de morbilidad y mortalidad más frecuente y aunque su control es posible con farmacoterapia, esta no está exenta de provocar reacciones adversas.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos antihipertensivos.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal. El universo estuvo constituido por los 1711 registros en el periodo de tiempo comprendido del 2019-2020, la muestra fueron 127 pacientes que reportaron síntomas relacionados al uso de medicamentos antihipertensivos, estos fueron registrados en la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia.

Resultados: predominaron los síntomas en la edad de 62 años y más con el 32,28 %, el sexo femenino 66,14 % y el sistema de órganos respiratorios (36,21 %). En el caso de la frecuencia, causalidad y severidad, correspondió a frecuentes con 62,99 %, leves con 55,12 % y probables con 70,86 %. El medicamento más reportado fue el captopril 37 % y el síntoma más frecuente, la tos 35,43 %.

Conclusiones: puede existir una infranotificación de reacciones adversas a los antihipertensivos, es necesario establecer estrategias para su identificación. Predomina el sexo femenino, con 62 años y más, el grupo farmacológico más frecuente son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el medicamento más utilizado es el captopril, el sistema respiratorio y la tos son los síntomas que prevalecen.

Palabras Clave: Antihipertensivos, efectos colaterales, reacciones adversas, medicamento

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular diseases are the most frequent cause of morbidity and mortality and although their control is possible with pharmacotherapy, this is not exempt from causing adverse reactions.

Objective: to characterize adverse reactions to antihypertensive medications.

Methods: an observational, descriptive, cross-sectional study was carried out. The universe consisted of 1,711 records in the time period from 2019-2020, the sample was of 127 patients who reported symptoms related to the use of antihypertensive medications, these were registered in the Provincial Pharmacovigilance Coordinating Unit.

Results: symptoms predominated in the age of 62 years and older with 32.28%, the female sex 66.14% and the respiratory organ system 36.21%. In the case of frequency, causality and severity, it corresponded to frequent with 62.99%, mild with 55.12% and probable with 70.86%. The most reported medication was captopril 37% and the most frequent symptom was cough with 35.43%.

Conclusions: there may be underreporting of adverse reactions to antihypertensives; it is necessary to establish strategies for their identification. The female sex predominates, aged 62 years and older, the most common pharmacological group is angiotensin-converting enzyme inhibitors, the most used medication is captopril, the respiratory system and cough are the prevailing symptoms.

Keywords: Antihypertensives, side effects, adverse reactions, medication

Recibido: 12-04-2024 | Aceptado: 03-05-2024 | Publicado: 24-05-2024



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas más graves de salud a nivel mundial, se destaca por afectar cada día a un mayor número de personas y por tener un amplio espectro de factores de riesgo. En Cuba, en el año 2020, constituye la primera causa de morbimortalidad del país, resultado semejante se obtiene en la provincia de Las Tunas.¹ Uno de los factores de riesgo y causa más importante de la ocurrencia de estas enfermedades es la Hipertensión Arterial (HTA).

La HTA es una enfermedad reconocida a nivel mundial, se produce por el aumento de la frecuencia en la presión arterial con valores o niveles superiores a 140/90 mm/Hg en la presión sistólica y diastólica,² tiene una alta prevalencia en la población general y está demostrado que aumenta con la edad. Constituye un importante problema de salud pública que afecta a un billón de personas y se ubica como la tercera causa de años de vida perdidos, ajustados por discapacidad.³

Es uno de los principales riesgos de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, vasculopatías periféricas y problemas en los riñones, las cifras representan un alto nivel de morbilidad, en el Sistema de Salud Pública.

Se ha demostrado que una correcta adhesión a las pautas de tratamiento, así como cambios notables en los estilos de vida hacen que los resultados en los pacientes se presenten de manera favorable ya que este disminuye la morbilidad y mortalidad causadas por problemas cardiovasculares y a su vez mejora el control de la presión arterial.^{4,5}

Desde hace décadas existe evidencia sostenible de que el tratamiento farmacológico reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves como el ictus, infarto, insuficiencia cardíaca y otras muertes cardiovasculares,⁶ los antihipertensivos representan un eje importante para controlar este gran problema de la humanidad, por ello recopilar la mayor información posible de la seguridad de estos fármacos es de vital importancia para los entes reguladores y la salud a nivel mundial, a pesar de su efecto beneficioso, no están exentos de provocar reacciones adversas.

Como todos los años, la muerte de miles de personas en el mundo a causa de las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) recuerda que cualquier medicamento es un arma de doble filo, aunque son parte inherente de la farmacoterapia, suelen ser un riesgo prevenible de enfermedades, discapacidad y muerte,⁷ se definen como todo efecto adverso que

se obtiene tras la administración de dosis normales de un fármaco.⁸

La Farmacovigilancia, se conoce como la ciencia y las actividades que se relacionan con la detección, evaluación, comprensión y prevención de varios efectos adversos de medicamentos, esta consiste en la utilización de formas seguras y apropiadas de medicamentos, mediante la detección de reacciones adversas e identifica los componentes de inseguridad en el desarrollo de estas reacciones.^{9,10}

Es alrededor de 1950 que la comunidad científica, inicia el establecimiento de sistemas de seguridad para la vigilancia de los medicamentos, la revista "The Lancet" es una de las pioneras para el inicio de los sistemas de vigilancia en medicamentos, se crea el Comité de Seguridad, para informar sobre la mortalidad resultante de la anestesia, en Gran Bretaña y sus colonias, la formación de este es a consecuencia de la muerte de 1848 personas que se someten a la anestesia.¹¹

En la actualidad, es indispensable que las políticas de salud pública cuenten con un Sistema de Farmacovigilancia, dado que la información recogida por este es de vital importancia en el momento de desarrollar las listas de medicamentos esenciales, así como para definir sus directrices.

Estos medicamentos son esenciales en el control de una enfermedad con alta incidencia, los pacientes se exponen a largos periodos de exposición a la farmacoterapia de la hipertensión, sumada a la polifarmacia; así como las reacciones adversas que afectan de manera negativa la constancia al tratamiento de la hipertensión, constituyen un elevado riesgo para la seguridad de los pacientes hipertensos.^{7,12} Se realiza la presente investigación que tiene como objetivo caracterizar las reacciones adversas a los medicamentos antihipertensivos.

MÉTODO

Se desarrolló un estudio de Farmacovigilancia, observacional, descriptivo para caracterizar las reacciones adversas a los antihipertensivos, notificadas a la base de datos en la provincia Las Tunas, en los años del 2019 al 2020.

El universo estuvo constituido por los 1711 registros de reacciones adversas desde el año 2019 hasta el 2020 y la muestra, los 127 reportes de reacciones adversas en periodo. Se utilizó un muestreo probabilístico intencionado.

Se determinó el sexo, el grupo de edad de los pacientes; la evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de reacciones adversas y los medicamentos. Se realizó según el Programa Internacional de Farmacovigilancia, instituido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 9, se estableció la relación causa-efecto entre la administración de la terapia y la sospecha de reacción adversa, a través de la aplicación del algoritmo de Karsh y Lasagna 13, esto permitió clasificar las sospechas de reacciones adversas en: definitivas, probables, posibles, condicionales e improbables.

En el programa, se evaluó la severidad de estas y fueron clasificadas en leves, moderadas, graves o mortales, de acuerdo al efecto provocado en el individuo y la frecuencia de ocurrencia de estas. Se estudió el sistema de órganos más afectados y se relacionó con la reacción adversa reportada que perteneció al sistema que se clasificó de acuerdo al diccionario de términos de reacciones adversas de la OMS.14 Se identificaron, los medicamentos que mayores reportes notificaron con relación al grupo farmacológico en cuanto a mecanismos de acción.

Se utilizó una fuente secundaria dada por la Base de Datos de Reacciones Adversas de la provincia de Las Tunas que respondieron a las variables establecidas, intencionado el tiempo y el grupo etario, que se encontró en Microsoft EXCEL 2016, programa donde se recolectaron y analizaron los datos.

La información personal y de identificación de los pacientes no fue publicada, se siguieron los principios éticos de la investigación científica de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la Universidad. La investigación no demandó de gastos económicos y los recursos materiales utilizados se redujeron al uso de útiles de escritorio.

RESULTADOS

El grupo de edad predominante fue el de 62 años y más 32,28 %, seguido del de 46 a 55 años, con 25,19 %. En el caso del sexo, imperó el femenino con 66,14 %, tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes que presentaron las RAM

Característica	Nº	%
Edad		
18-25	7	4,51
26-36	6	4,72
38-45	19	14,96
46-55	32	25,19
55-61	22	17,32
62+	41	32,28
Sexo		
Femenino	84	66,14
Masculino	43	33,86

Fuente: Base de Datos de Reacciones Adversas en la provincia Las Tunas.

En cuanto a la severidad predominaron las reacciones leves 55,12 %, según la frecuencia, las más usuales fueron el 62,99 % (Frecuentes) y en cuanto a causalidad, las probables 70,86 %, tabla 2.

Tabla 2. Severidad, frecuencia y causalidad de las reacciones notificadas.

Aspecto	Nº	%
Severidad		
Leve	70	55,12
Moderada	57	44,88
Grave	0	0
Frecuencia		
Frecuente	80	62,99
Ocasional	31	24,41
Rara	10	7,87
No descrita	6	4,72
Causalidad		
Probable	90	70,86
Posible	27	21,25
Condicionales	6	4,72
Definitiva	3	2,36
No relacionada	1	0,78

Fuente: Base de Datos de Reacciones Adversas en la provincia Las Tunas.

El grupo farmacológico más reportado fueron los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con 67,70 % y dentro de estos, el captopril predominó con 37 %. Seguido de los IECA, imperaron los bloqueadores de los canales de calcio con 18,10 %, fue el nifedipino el más reportado para un 14,96 %, tabla 3.

Tabla 3. Medicamentos más reportados por grupo farmacológico al que pertenecen

Grupo	Medicamento	No.	%
IECA (86-67,70 %)	Captopril	47	37
	Enalapril	39	30,70
B Bloqueadores (11-8,65 %)	Atenolol	8	6,30
	Propranolol	2	1,57
	Carvedilol	1	0,78
Bloqueadores de canales de calcio (23-18,10 %)	Nifedipino	19	14,96
	Amlodipino	4	3,14
Diuréticos (5 - 3,91 %)	Clortalidona	2	1,57
	Espironolactona	1	0,78
	Hidroclortiazida	1	0,78
	Furosemida	1	0,78
Hipolipemiantes (1- 0,78 %)	Atorvastatina	1	0,78
Vasodilatador (1-0,78 %)	Hidralazina	1	0,78
Total		127	100

Fuente: Base de Datos de Reacciones Adversas en la provincia Las Tunas.

El sistema de órganos predominante fue el respiratorio (36,21 %) y dentro de este, la reacción adversa más reportada fue la tos (35,43 %), seguido a esto se encontró el Sistema Nervioso Central (SNC) con 19,66 % influyó la cefalea (12,59 %) como la reacción principal, tabla 4.

Tabla 4. Reacción adversa reportada por el sistema de órganos afectados.

Sistema de Órgano	RAM	Nº	%
Respiratorio (46-36,21 %)	Tos	45	35,43
	Epistaxis	1	0,78
SNC (25-19,66 %)	Cefalea	16	12,59
	Mareos	7	5,51
	Calambres	1	0,78
	Parestesias	1	0,78
Piel (21 - 16,50 %)	Rash cutáneo	10	7,87
	Erupción cutánea	2	1,57
	Eritema	2	1,57
	Enrojecimiento	2	1,57
	Urticaria	2	1,57
	Prurito	2	1,57
	Alergia	1	0,78

General (16-12,56 %)	Edema	6	4,72
	Rubor	4	3,14
	Fatiga	3	2,36
	Temblor	1	0,78
	Sudoración	1	0,78
	Insomnio	1	0,78
Digestivo (9-7,05 %)	Náuseas	5	3,93
	Constipación	1	0,78
	Diarrea	1	0,78
	Dolor en epigastrio	1	0,78
	Vómito	1	0,78
Cardiovascular (6 - 4,70 %)	Hipotensión	3	2,36
	Taquicardia	1	0,78
	Bradicardia	1	0,78
	Palpitaciones	1	0,78
Visión (2 - 1,56 %)	Visión borrosa	1	0,78
	Fotosensibilidad	1	0,78
Endocrino (1 - 0,78 %)	Hipopotasemia	1	0,78
Psiquiátrico (1 - 0,78 %)	Anorexia	1	0,78

Fuente: Base de Datos de Reacciones Adversas en la provincia Las Tunas.

DISCUSIÓN

Se considera a los medicamentos antihipertensivos, en todas sus variables como los más consumidos por la población en general, debido a la alta morbimortalidad que generan las enfermedades cardiovasculares en todo el mundo. Sin embargo, en dos años de estudio, solo se detectan 127 RAM a estos grupos farmacológicos, en contradicción con lo reportado por un autor⁷, se denota una infranotificación de estas.

Diversos estudios ^{7, 8, 9} indagan sobre las causas que pueden inducir a este fenómeno: la subvaloración de la RAM, sin clasificarlas como tal al pensar que es solo un “efecto colateral” sin tener en cuenta de que este si entra dentro del concepto de reacciones adversas. Además, suelen confundirse con síntomas más generales y relacionados a las comorbilidades de los pacientes. Se incluye el desconocimiento por parte de los notificadores de cuando se encuentran frente a algunas reacciones adversas. A esto se agrega que muchos pacientes y familiares no tienen la percepción de riesgo suficiente en cuanto a las RAM. ^{15,16}

Se constata entonces la necesidad de elevar la calidad de las notificaciones a través de la preparación de profesionales de la salud, en este aspecto, mediante capacitaciones y cursos que les permitan aumentar su conocimiento en un tema de vital importancia para el sistema de salud. Es significativo brindar a los pacientes y a los familiares la información de cuando sufra una RAM y la importancia de su notificación.

En cuanto a la edad prevalece el grupo de más de 62 años. A esta edad es probable que se esté bajo tratamiento cardiovascular debido a la alta incidencia de la enfermedad en este grupo. Los extremos de la vida, definidos entre los menores de un año y los mayores de 60, son bastante susceptibles a las RAM, por ser grupos poco estudiados, unido a esto la tercera edad presenta alteraciones en la distribución del fármaco y menor absorción de este, debido a los cambios relacionados al envejecimiento, además disminuyen las concentraciones séricas de albúmina, el metabolismo hepático y la tasa de filtrado glomerular, esto condiciona la ocurrencia de más reacciones adversas con respecto a otros grupos etarios. ^{17,18}

Sobre el sexo, en otras investigaciones^{18,19} se plantean que existe una mayor incidencia en el sexo femenino, debido a las características farmacocinéticas especiales que este género posee debido a su composición hormonal, diferencia en masa corporal, efecto del primer paso y actividad del sistema citocromo P450 y la enzima CYP3A4 alterados. Se agrega que la mujer suele ser más consciente de las RAM y que acuden a los centros a notificarlas con respecto a los hombres.²⁰ Aspectos que se encuentran en relación con los resultados de esta investigación.

En cuanto al grupo farmacológico más reportado, los IECA, se encuentran en la primera línea de terapéutica farmacológica, en pacientes con hipertensión arterial, por lo que es esperado que estos provoquen la mayor cantidad de reacciones adversas.²¹

La acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la transformación de la enzima angiotensina I en angiotensina II, con lo que se obtiene una limitación del efecto vasoconstrictor de esta enzima a nivel periférico. Los IECA son excelentes fármacos antihipertensivos, bien en monodosis o en combinación con otros antihipertensivos, con diuréticos. De todos los antihipertensivos, los IECA tienen los efectos beneficiosos más directos sobre la rigidez arterial, de la presión arterial media.^{20,22} El IECA principal es el captopril, este dentro de su grupo está asociado a mayores reacciones adversas, debido a la presencia de un grupo tiol en su estructura.²⁰

La beta bloqueadores, son el segundo grupo más reportado, su función es reducir el consumo miocárdico de oxígeno al disminuir el tono simpático y la contractilidad miocárdica, resultan que dan lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca, de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial, con buenos resultados, en el tratamiento de la hipertensión.^{20, 23}

En el sistema de órganos afectados es el respiratorio, con la tos como reacción adversa principal, en estrecha relación con lo descrito en la literatura sobre los IECA, relacionado con otros mecanismos de acción que involucran a bradiquininas, prostaglandinas vasodilatadoras, una reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, causan relajación del músculo liso y restructuración de la pared vascular, esto provoca la reacción tan molesta y que se encuentra con relación al abandono del tratamiento farmacológico. La ECA, es inespecífica, se comporta como una quinasa II que degrada e inactiva a la bradiquinina y provoca que aumenten

sus concentraciones, estas se acumulan en conjunto con la prostaglandina en los pulmones y causan reacciones proinflamatorias que generan la tos.^{20, 24}

El segundo sistema más reportado es el Sistema Nervioso Central (SNC), con la cefalea, esta es el motivo neurológico de consulta más frecuente, no solo para el especialista de Neurología, si no para el médico de Atención Primaria o de urgencias. En el caso de su relación con el uso de antihipertensivos, esto puede deberse a que algunos de estos medicamentos son capaces de provocar vasodilatación de las venas y arterias del encéfalo y provocan no solo este síntoma, si no mareos y sopor.²⁵

El trabajo se ve limitado debido a que por protocolo, la notificación de las reacciones no deseables de los medicamentos se realiza por el personal de salud; pero es archivada en la base de datos por un farmacoepidemiólogo, por tanto, el registro no lo efectúa la misma persona que observa la reacción adversa. El estudio directo de la información del notificador, puede variar los datos obtenidos.

CONCLUSIONES

Puede existir una infranotificación de reacciones adversas a los antihipertensivos, es necesario establecer estrategias para su identificación. Predomina el sexo femenino, con 62 años y más, el grupo farmacológico más frecuente son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el medicamento más utilizado es el captopril, el sistema respiratorio y la tos son los síntomas que prevalecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de Autores (Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba). Anuario Estadístico de Salud. Edición 51. Podadera Valdés X, Pavón Escalona AR. La Habana, Cuba; 2023. Datos demográficos. [citado 1 de marzo del 2024]. 210p. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2022.pdf>
2. Amponsah Offeh M, Diaba Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants* [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo del 2024]; 12 (2): 281. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9952760/>
3. Carrasco Alvarado D, Tamay Rojas LE. Polifarmacia en el paciente adulto mayor con hipertensión arterial atendido en el Hospital Simón Bolívar,

- Cajamarca 2023 [Tesis para optar por el título profesional de Químico Farmacéutico]. 2023. Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uroosevelt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14140/1991/TESIS%20CARASCO%20-%20TAMAY.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Rosero Vallejo KE. Adherencia al tratamiento de pacientes hipertensos en el Centro de Salud de Pugacho Bajo, Ibarra [Tesis para optar por Magister en Salud Pública con Mención en Enfermería Familiar y Comunitaria]. 2024. Universidad Técnica del Norte [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: <http://repositorio.utn.edu.ec/bitstream/123456789/15592/2/PG%201768%20TRABAJO%20DE%20GRADO.pdf>
 5. Segura Vega L. Nuevas cifras de la presión arterial en las poblaciones peruanas de altura y la nueva guía americana de hipertensión arterial. Rev. peru. ginecol. obstet [Internet]. 2018 [citado 1 de marzo del 2023]; 64 (2): 185-190. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v64n2/a05v64n2.pdf>
 6. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Euro Heart J [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo del 2023]; 44 (23): 2066-2077. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/23/2066/6808663?login=false>
 7. Zavala Urtecho ED. Reporte de estudios de farmacovigilancia de medicamentos antihipertensivos en bases de datos electrónicas 2000-2016. Informe de prácticas preprofesionales. Universidad Nacional de Trujillo [Internet]. 2017 [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNIT_b148b6cddd01459a26b79eba530095c0/Details
 8. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 [citado 1 de marzo del 2024]; 154(5):178-184. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775319306372>
 9. Al-Worafi M. Pharmacovigilance. In Drug safety in developing countries. Academic Press [Internet]. 2020 [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128198377000042>
 10. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. Eur Geriatr Med. 2021 [citado 1 de marzo del 2024]; 12(3):463-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
 11. Trifirò G, Crisafulli S. A New Era of pharmacovigilance: Future challenges and opportunities. Front Drug Saf Regul. 2022 [citado 1 de marzo del 2024]; 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fdsfr.2022.866898>
 12. Patel NM, Stottlemeyer BA, Gray MP, Boyce RD, Kane-Gill SL. A pharmacovigilance study of adverse drug reactions reported for cardiovascular disease medications approved between 2012 and 2017 in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Cardiovascular Drugs and Therapy [Internet]. 2022 [citado 1 de marzo del 2024]; 1-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-021-07157-3>
 13. Moron RF. Farmacología General . 1ªEd. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas [Internet]. 2002 [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2002/01/01/836/>
 14. World Health Organization. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala: WHO; [Internet] 2012 [citado 1 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61056?show=full>
 15. Morales Pérez M, Vega Jiménez J. Factores implicados en la baja notificación de reacciones adversas por fitofármacos. Rev Peru Med Integrativa [Internet]. 2020 [citado 1 de marzo del 2024]; 5(3):113-7. Disponible en: <https://www.google.com/>
 16. Arragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificación de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horiz. sanitario [Internet]. 2019 [citado 1 de marzo del 2024]; 18(1): 7-15. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-74592019000100007&lng=es
 17. Stable-García Y, González-Atá A, Cuba-Venereo M de las M, Garcia Agustin D. Aspectos de farmacovigilancia: adulto mayor y susceptibilidad de reacciones adversas a medicamentos. Rev CENIC [Internet]. 2021 [citado 1 de marzo del 2024]; 52(2):187-200. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24502021000200187&script=sci_arttext&tlng=en
 18. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. Nurs Stand [Internet]. 2016 [citado 1 de marzo del 2024];

30(50):53-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27507394/>

19. Rúa-del-Toro M, de la Caridad Benitez-Rojas L, de la Caridad Rojas-Pérez S, Pupo-Pérez Y. Reacciones adversas a los analgésicos no opioides notificadas en Las Tunas, 2017 hasta primer semestre de 2019. Rev electrón [Internet]. 2020 [citado 1 de marzo del 2024]; 45(6). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2490>.
20. Khonsary SA. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Surg Neurol Int [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo del 2024]; 14(91):91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10070253/>
21. Aspiazu MÁB. Programa de control de la hipertensión arterial en Cuba con enfoque estratégico desde la Atención Primaria de Salud. Rev habanera cienc médicas [Internet]. 2023 [citado 1 de marzo del 2024]; 22(3):5516. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5516>
22. Zhang Z-Y, Yu Y-L, Asayama K, Hansen TW, Maestre GE, Staessen JA. Starting antihypertensive drug treatment with combination therapy: Controversies in hypertension - con side of the argument. Hypertension [Internet]. 2021 [citado 1 de marzo del 2024]; 77(3):788-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566687/>
23. Kuteesa J, Nasasira M, Kiguba R. Epidemiology of adverse drug reactions to antihypertensive, antithrombotic and antidiabetic medications among adult inpatients at a National Referral Hospital, Uganda. Expert Opin Drug Saf. 2024 [citado 1 de marzo del 2024]; 23(1):129-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2023.2244421>
24. Ardissino M, Slob EAW, Rajasundaram S, Reddy RK, Woolf B, Girling J, et al. Safety of beta-blocker and calcium channel blocker antihypertensive drugs in pregnancy: a Mendelian randomization study. BMC Med. 2022 [citado 1 de marzo del 2024]; 20(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-022-02483-1>
25. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. J Neurol. 2023 [citado 1 de marzo del 2024]; 270(7):3654-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN Y AUTORÍA

LdICBR: conceptualización, investigación, metodología, redacción, borrador original, revisión, edición.

RACR: metodología, redacción, borrador original, revisión, edición.

CIM: metodología, redacción, borrador original, revisión, edición.

OCQ: metodología, redacción, borrador original, revisión, edición.

SdICRP: supervisión, administración del proyecto.