

ARTÍCULO ORIGINAL

## Caracterización de reacciones adversas notificadas en la base de datos de farmacovigilancia de la provincia Las Tunas

### Description of adverse reactions reported in the pharmacovigilance database of province of Las Tunas

Sahily de la Caridad Rojas-Pérez\*, Maité Rúa-Del-Toro\*\*, Yaneicy Laguna-Reyes\*\*\*, Daiosmy Espinosa-Palacio\*\*\*\*, Esley María Sánchez-Domínguez\*

\*Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*\*Dirección Provincial de Salud. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*\*\*Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Sahily de la Caridad Rojas-Pérez, correo electrónico: sahy@itu.sld.cu.

Recibido: 6 de noviembre de 2017

Aprobado: 15 de diciembre de 2017

#### RESUMEN

**Fundamento:** los efectos adversos a medicamentos constituyen un problema de salud a nivel mundial y aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria.

**Objetivo:** caracterizar las reacciones adversas, notificadas a la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas, en el período enero-junio 2017.

**Métodos:** se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal en el lugar y período antes señalados, la muestra quedó constituida por 460 notificaciones de reacciones adversas. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para el análisis de la información.

**Resultados:** predominaron los reportes de reacciones adversas en pacientes del sexo femenino, 61 % y en edad pediátrica, 54 %. El sistema de órgano más afectado fue el general en el 37 %, seguido de la piel, 22 %. La fiebre estuvo presente en el 75,2 % de las notificaciones; predominaron las reacciones adversas leves en el 73,2 % y las probables en el 89,5 %; reportadas por licenciados en enfermería (47 %) y médicos (43 %). Por grupos farmacológicos las mayores incidencias fueron de las vacunas, donde la pentavalente tuvo un 54,7 %; entre los antimicrobianos los betalactámicos aportaron el 60 % de los casos; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron notificados en el 60,6 %. La acupuntura provocó el 68,7 % de las reacciones adversas ocasionadas por técnicas de la medicina natural y los analgésicos no opioides notificaron 31 reacciones.

**Conclusiones:** se caracterizaron las reacciones adversas notificadas en la base de datos de farmacovigilancia. Resalta el reporte de reacciones adversas notificadas por la aplicación de la acupuntura.

**Palabras clave:** REACCIONES ADVERSAS; FARMACOVIGILANCIA; MEDICAMENTOS.

**Descriptor:** EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS; FARMACOVIGILANCIA; PREPARACIONES FARMACÉUTICAS.

#### ABSTRACT

**Background:** adverse drug effects are a health problem on a worldwide scale and increase the costs of hospital care considerably.

**Objective:** to describe the adverse drug reactions reported to the pharmacovigilance database of the province of Las Tunas, from January to June 2017.

**Methods:** a pharmacovigilance, observational, descriptive and cross-sectional study was carried out at the aforementioned place and during the period herein declared. The sample consisted of 460 reports of adverse reactions. Descriptive statistics techniques were applied for the analysis of the information.

**Results:** reports of adverse reactions were predominant in female patients, 61 %, and in pediatric age, 54 %. The organ system mostly affected was the general one in 37 %, followed by the skin, 22 %. Fever was present in 75,2 % of the reports; slight adverse reactions predominated in 73,2 % and probable reactions in 89,5 %;

Citar como: Rojas-Pérez S, Rúa-Del-Toro M, Laguna-Reyes Y, Espinosa-Palacio D, Sánchez-Domínguez EM. Caracterización de reacciones adversas notificadas en la base de datos de farmacovigilancia de la provincia Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(1). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1240>.



reported by nurses (47 %) and physicians (43 %). By drug class the highest incidences were from vaccines, where the pentavalent vaccine had 54,7 %; among the antimicrobials, beta-lactams contributed 60 % of the cases; angiotensin-converting enzyme inhibitors were reported in 60,6 %. Acupuncture caused 68,7 % of the adverse reactions brought on by natural medicine techniques and non-opioid analgesics reported 31 reactions.

**Conclusions:** the adverse reactions reported in the pharmacovigilance database were described. The notification of adverse reactions reported by the application of acupuncture stands out.

**Key words:** ADVERSE REACTIONS; PHARMACOVIGILANCE; MEDICATIONS.

**Descriptors:** DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS; PHARMACOVIGILANCE; PHARMACEUTICAL PREPARATIONS.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, los medicamentos constituyen una herramienta fundamental para el tratamiento y prevención de enfermedades, por tanto, se requiere un uso adecuado de ellos. Desde hace ya varias décadas organismos y asociaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud - OMS, han diseñado estrategias para garantizar el uso seguro de los medicamentos. (1)

La farmacovigilancia (FV) es la disciplina que trata de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre reacciones adversas a los medicamentos (RAM), productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el propósito de identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes.

Los principales objetivos de la FV son: identificar las RAM, cuantificar el riesgo, informar de forma oportuna y prevenirla. Para contribuir a evitar la ocurrencia de RAM y disminuir su impacto sanitario, se requiere realizar un proceso de análisis de riesgo; para hacerlo se debe disponer de los tipos de reacciones adversas, los medicamentos responsables, la gravedad, la frecuencia y los factores de riesgos, entre otros. Esta información permite una gestión de riesgo efectiva en dos direcciones: el sistema sanitario puede retirar el medicamento del mercado o modificar su ficha técnica, mientras que el médico puede seleccionar el mejor medicamento, según tipo de paciente y recomendaciones de uso. (2)

Los hallazgos de diferentes investigaciones confirman que los efectos adversos a medicamentos provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes, aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria y constituyen un problema de salud a nivel mundial, (3) que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias. Representan una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud. (2, 4)

La farmacovigilancia es una disciplina científica y clínica muy dinámica y resulta imprescindible para afrontar los problemas que se presentan al usar los medicamentos, cuyo arsenal no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino.

El seguimiento a las reacciones adversas a los medicamentos es una necesidad incuestionable, reconocida por el sistema de salud a través de los mecanismos establecidos. Caracterizar la marcha de este proceso según la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-junio 2017 es el principal objetivo de la presente investigación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de farmacovigilancia observacional, descriptivo y transversal, para caracterizar las reacciones adversas notificadas a la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-junio 2017. La muestra quedó constituida por 460 notificaciones. Se determinó el sexo, el grupo de edad de los pacientes. El sistema de órgano más afectado y los tipos de RAM se clasificaron de acuerdo al Diccionario de Términos de Reacciones Adversas de la OMS. (5) La severidad de estas se clasificó en leves, moderadas o graves, de acuerdo al efecto provocado en el individuo. Se hizo una valoración de la imputabilidad de cada una y se clasificaron como definitivas, probables, posibles, condicionales o no relacionadas. Para estas clasificaciones se emplearon los criterios establecidos en las Normas y Procedimientos del Sistema de Farmacovigilancia cubano; (6) los grupos farmacológicos se establecieron por el Formulario Nacional de Medicamentos y el notificador se determinó por el perfil profesional. Se tuvo en cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para análisis de la información. Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta y porciento.

## RESULTADOS

Se trabajó con 460 notificaciones de reacciones adversas, registradas en la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-junio 2017.

En la **tabla 1** se ilustran las características de los pacientes que notificaron reacciones adversas, se obtuvo predominio del sexo femenino en el 61 %, del grupo de edad de los pacientes menores de 18 años en el 54 % y con afectación general del sistema de órganos en el 37 %, seguido de las afectaciones en piel en el 22 %.

**TABLA 1. Características de los pacientes con reacciones adversas notificadas**

Características	No	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	279	61
Masculino	181	39
<b>Grupos de edades</b>		
Menores de 18 años	248	54
18-59 años	145	32
Más de 60 años	67	14
<b>Sistema de órganos más afectados</b>		
General	170	37
Piel	101	22
Digestivo	78	17
SNC	39	8,4

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

La **tabla 2** muestra la fiebre como la RAM más frecuente, con 128 casos para un 75,2 %, dentro de las afecciones de la piel las erupciones cutáneas predominaron en el 32,6 % y la epigastralgia fue la reacción adversa que mayormente se manifestó como trastorno gastrointestinal en el 35,8 %. Predominaron las RAM leves en el 73,2 % y, de acuerdo a la imputabilidad de la reacción, la probable predominó en el 89,5 %.

El profesional que más reacciones adversas notificó fueron los licenciados en enfermería, seguidos de los médicos en el 47,5 y 43 %, respectivamente. (**tabla 3**)

**TABLA 3. Perfil profesional del notificador de las reacciones adversas**

Notificador	No	%
Lic. en Enfermería	215	47
Médicos	198	43
Lic. Farmacia	41	9
Otros	6	1

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

**TABLA2. Reacciones adversas más reportadas según características clínicas, severidad e imputabilidad**

Aspectos	No	%
<b>Tipo de RAM más frecuente</b>		
Fiebre	128	75,2
Afecciones de la piel		
Erupciones cutáneas	33	32,6
Eritema	16	15,8
Prurito	11	10,8
Urticaria	5	5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	27	34,6
Epigastralgia	28	35,8
Vómito	17	21,7
Diarreas	6	7,6
<b>Severidad de las RAM</b>		
Leves	337	73,2
Moderadas	118	25,6
Graves	5	1,08
<b>Imputabilidad</b>		
Probable	412	89,5
Definitiva	23	5
Posible	23	5
Condicionales	1	0,2
No relacionada	1	0,2

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

La **tabla 4** ilustra los grupos farmacológicos que más reacciones adversas provocaron, se observa el grupo de las vacunas, como las que mayores notificaciones obtuvieron, con 168 casos y, dentro de estas, la vacuna pentavalente predominó en el 54,7 %, los antimicrobianos provocaron reportes de RAM en 111 casos, el 60 % de estos correspondieron a los beta lactámicos. Se obtuvieron reportes de RAM con el uso de la acupuntura en 22 casos, para un 68,7 % y los analgésicos no opioides en 31 pacientes, para un 6,7 %.

**TABLA 4. Grupos farmacológicos, clasificación o fármacos con más reacciones adversas reportadas**

Grupos farmacológicos	No	%
<b>Vacunas</b>	168	36,5
Vacuna pentavalente	92	54,7
Vacuna antimeningocócica	34	20,2
Heberpenta-1antígeno de superficie ADN recombinante	29	17,2
<b>Antimicrobianos</b>	111	24,1
Beta lactámicos	66	60
Macrólidos	13	11,7
Quinolonas	11	10
Resto	Menos de 5 cada uno	
<b>Antihipertensivos</b>	33	7,1
IECA	20	60,6
Bloqueadores de los canales de calcio	7	21,2
Resto	Menos de 3 cada uno	
<b>MNT</b>	32	7
Acupuntura	22	68,7
Fitofármacos	8	25
<b>Analgésicos no opioides</b>	31	6,7
Dipirona	8	25,8
Ibuprofeno	6	19,3
Paracetamol	9	29,03
Resto	Menos de 3 cada uno	

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

## DISCUSIÓN

La frecuencia de aparición de reacciones adversas estuvo mayormente representada por el sexo femenino en el 61 %, estos resultados coinciden con literatura revisada, aunque difiere de un trabajo realizado en el Instituto "Pedro Kourí", en 2017, donde se obtuvo predominio del sexo masculino. (7)

La literatura indica que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre para desarrollar reacciones adversas, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos, como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos, entre otros. (8-9)

Al analizar el grupo de edades, se obtuvo predominio de los niños en el 50 % de la muestra.

Los primeros años de vida es un período de desarrollo y crecimiento y este proceso se acompaña de importantes diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos, sensibilidad de los diferentes órganos diana o de los receptores específicos a los medicamentos, por lo que se necesitan pautas de tratamiento muy distintas a las utilizadas en el adulto. Los niños, por razones éticas, participan muy limitadamente y son excluidos generalmente en los estudios clínicos que prueban la farmacocinética, seguridad y eficacia de un fármaco, lo que obliga a

utilizar los medicamentos atendiendo a criterios muy conservadores en esta población. Por tanto, resulta necesario una especial atención en cuanto a criterios de prescripción en este grupo de edad. (10)

Llama la atención que el menor por ciento se obtuvo en los ancianos, ya que este grupo tiene mayor vulnerabilidad para padecer RAM, debido a los cambios fisiológicos y enfermedades que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia con alteración de la respuesta de los fármacos, comorbilidad elevada con tratamientos de larga duración, polifarmacia e interacciones medicamentosas, incumplimiento del tratamiento, automedicación y disminución de la capacidad compensatoria a las acciones farmacológicas. (9)

Estos resultados pueden deberse a que se está trabajando con reacciones adversas notificadas mayormente en la comunidad, es decir, gran parte de estos datos son referidos por el propio paciente al notificador, lo que puede traer como consecuencia un subregistro en este grupo de edad, dado que en ellos es difícil discernir si el síntoma o signo que se presenta es resultado de una reacción adversa a un medicamento o propio de alguna enfermedad asociada, o producto al mismo envejecimiento.

Para caracterizar el órgano afectado se utilizó la definición que aparece en el Diccionario de Términos

de Reacciones Adversas de la OMS, se obtuvo predominio del general que involucra diferentes manifestaciones, en este caso la fiebre estuvo representada en el 75,2 %.

Dentro de las afecciones de la piel las erupciones cutáneas, eritema y prurito fueron las más reportadas; de los trastornos gastrointestinales las náuseas, epigastralgia, vómitos y diarreas fueron las más notificadas y las reacciones del sistema nervioso central estuvieron representadas por mareo, cefalea y vértigos. Estos resultados coinciden con el estudio de las reacciones ocurridas durante diez años en Cuba y publicado en el 2016. (2)

En cuanto a la gravedad de las RAM, se obtuvo mayor predominio de las leves (73,2 %), aspecto que no coincide con el estudio realizado por Furones en 2015, el cual obtuvo un ligero predominio de las RAM moderadas. (12)

Las diferencias pueden atribuirse a los pacientes, contextos, periodos de observación y las fuentes de información utilizadas en las investigaciones.

Según la imputabilidad, la mayoría de las RAM fueron catalogadas de probables (89,5 %), que denota una alta probabilidad de que el medicamento esté relacionado con la reacción adversa sospechada. Coincide con otros estudios realizados en Cuba. (12)

Los principales notificadores resultaron los licenciados en enfermería y los médicos (47 y 43 %, respectivamente). Similares datos aportan estudios en otros países y en Cuba. (12)

Este hecho puede ser atribuido a la estructura del sistema de salud cubano, donde el médico y la enfermera de la familia es el eslabón primario de atención en la comunidad. Puede señalarse que estos resultados muestran la necesidad de intensificar y sistematizar la formación de otros profesionales de la salud en este campo, específicamente el personal de farmacia e, incluso, el propio paciente.

En la investigación que se discute predominaron las notificaciones de reacciones adversas para vacunas en 168 casos, seguido de los antimicrobianos, que fueron 111 veces notificados como medicamentos que provocaron reacciones adversas, resultados que difieren del estudio realizado por Jiménez, donde los antimicrobianos fueron el grupo farmacológico más notificado, (3) a pesar de sí coincidir en ambos estudios los betalactámicos como los principales fármacos responsables de RAM.

En Cuba, específicamente los antimicrobianos han ocupado entre el 31-32 % del total de notificaciones que se reciben. Se plantea que el 41 % de los pacientes tratados con estos medicamentos presentan alguna RAM. (13)

En el caso de las vacunas, de un total de 168 reportes en 102 casos la fiebre se presentó como la reacción principal y, dentro de estas, la vacuna pentavalente (Heberpenta®) fue la que con mayor frecuencia estuvo asociada con reportes de RAM, con 92 casos, para un 54,7 %. Estos resultados coinciden con estudios anteriores. (3) Esta es una vacuna

compleja que provee inmunización contra cinco enfermedades diferentes, la cual ha tenido una vigilancia de forma activa en todo el país, por lo que está orientado el reporte de todos sus efectos adversos durante su comercialización. Además, el sistema establece que se deben reportar todas las reacciones que ocurren en menores de un año y esta vacuna se administra en estas edades. (6)

La aparición de RAM por el uso de antihipertensivos fue reportada en 33 casos, dentro de estos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el Captopril, fue uno de los medicamentos que más reportes obtuvo, con 14 notificaciones.

Los AINES son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II, son medicamentos muy útiles en la disminución de la presión arterial en pacientes hipertensos por disminución de la resistencia vascular periférica, sin un incremento reflejo del gasto cardíaco, la frecuencia y la contractilidad miocárdica. Tampoco se alteran los niveles de lípidos, de ácido úrico y de glucosa en sangre. Sin embargo, sus principales efectos adversos pueden explicarse por su propio mecanismo inhibitorio sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ya que esta no es una enzima específica y se comporta como una quinasa II, que degrada e inactiva a la bradiquinina, por ello la administración de dichos fármacos inducen un aumento de los niveles plasmáticos de bradiquinina, potente proinflamatorio, lo que puede explicar algunos de los efectos secundarios que produce, como tos, las erupciones cutáneas y el angioedema.

Desde un punto de vista práctico, se aconseja iniciar con las dosis más bajas e incrementarlas hasta alcanzar el control de la tensión arterial. (14)

En el caso de los reportes de RAM utilizando la MNT, la acupuntura fue la técnica que mayores reacciones adversas notificó, con 22 casos para un 68,7 %. La mayoría de las reacciones descritas corresponden a lipotimia, aspecto que es valorado en la literatura. (15)

En investigaciones realizadas en la provincia Las Tunas se reportan bajas incidencias de reacciones adversas con la aplicación de esta técnica, predominando la somnolencia, lo que muchos autores lo consideran un efecto positivo, ya que ayuda a tranquilizar y sedar a los pacientes ansiosos. La acupuntura induce liberación de beta endorfina en la corteza límbica y monoaminas con efectos ansiolíticos y antidepresivos, induciendo homeostasis psicológica. También se reporta sangrado, que es considerado un efecto colateral, sobre todo cuando se estimulan puntos Yang, donde predomina la sangre a la energía. En sentido general, los efectos adversos se presentan cuando se violan algunas precauciones o contraindicaciones. (16)

También se reportan efectos adversos en el caso de los analgésicos no opioides, donde se obtuvieron 31 casos, los medicamentos más notificados dentro de este grupo fueron la dipirona, ibuprofeno y paracetamol.

Las manifestaciones digestivas de los analgésicos no opioides son esperadas, por responder en gran medida a su mecanismo de acción, el cual consiste en afectar las síntesis de prostaglandinas y su principal enzima la ciclooxigenasa, conocida como enzima COX con sus dos isoformas: COX 1, relacionada con efectos adversos gastrointestinales y COX 2, relacionada con efectos adversos cardiovasculares, por ser estos medicamentos inhibidores no selectivos de dicha enzima. Además, poseen acción irritante local ocasionada, porque permiten la difusión retrograda de ácido al interior de la mucosa gástrica.

Es importante hacer un uso adecuado de estos resultados, ya que en el caso específico de los analgésicos no opioides se trata de reacciones conocidas y esperadas, lo que permite hacer un uso más racional de los mismos, con el fin de evitar reacciones menos comunes y graves, como puede ser la hemorragia digestiva. (3) Además, este grupo de fármacos son unos de los más demandados por la población, por lo que el personal médico debe extremar el uso racional de ellos, ya que se ha demostrado en ensayos clínicos el incremento de riesgo cardiovascular en pacientes que lo reciben. (17)

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Molina o, Amariles P, Angulo n. Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de seguimiento farmacoterapéutico o de farmacoseguridad. Acta Medica Colombiana [revista en internet]. 2017, Enero [citado 10 de enero 2018]; 42(1): 42-54. Disponible en: MedicLatina.
2. Orta I, Toledo Romaní M, Marie i, Fariñas A, Cruz R, López G. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). Revista Cubana De Salud Pública [revista en internet]. 2016, Abr [citado 10 de enero 2018]; 42(2): 294-305. Disponible en: MedicLatina.
3. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González A, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri M, Calvo Barbado D. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Revista Cubana De Salud Pública [revista en internet]. 2014, Oct [citado 10 de enero 2018]; 40(4): 263-275. Disponible en: MedicLatina.
4. Álvarez Corredera M, Cervelo Fernández Y, Pérez Hernández C, González Hernández O. Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. Revista Cubana De Farmacia [revista en internet]. 2015, Enero [citado 10 de enero 2018]; 49(1): 38-46. Disponible en: MedicLatina.
5. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2012.
6. Jiménez G, Alfonso I, Calvo D.M, López M, Broche L, Lara C, et al. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011.
7. Martínez Rodríguez A, Vizcaíno M, Castro Peraza O, Alfonso Orta I I, Jiménez López G, Acosta Reynaldo ED E. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí". Revista Cubana De Farmacia [revista en internet]. 2017, Enero [citado 10 de enero 2018]; 50(1): 53-67. Disponible: MedicLatina.
8. Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. Popul Ther Clin Pharmacol [revista en internet]. 2013 [citado 10 de enero 2018]; 20(3). Disponible en: <http://www.jptcp.com/pubmed.php?articleId=439>.
9. Furones Mourelle J, Cruz Barrios M, López Aguilera Á, Broche Villarreal L, Jova Boulí A, Pérez Piñer J. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos (2003-2013). Revista Cubana De Salud Pública [revista en internet]. 2016, Oct [citado 10 de enero 2018]; 42(4): 510-523. Disponible en: MedicLatina.
10. Morón Rodríguez F, Levy Rodríguez M. farmacología General. Cap 11. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 173.
11. Morón Francisco J. Farmacología clínica. Cap 34. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. P. 601.
12. Furones Mourelle J, Cruz Barrios M, López Aguilera Á, Núñez D, Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. Revista Cubana De Medicina General Integral [revista en internet]. 2015, Abr [citado 10 de enero 2018]; 31(2): 205-215. Disponible en: MedicLatina.
13. Hernández Núñez A, Tasé Martínez M, Chea González N, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Julio 2009-junio 2010. Electronic Journal Of Biomedicine [revista en internet]. 2012 [citado 10 de enero 2018]; 3(3): 16-21. Disponible en: Academic Search Premier.
14. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. Goodman y Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: Mc Graw-Hill; 2012. p534.

15. Medicina Natural y Tradicional [en línea]. Cuba: Infomed especialidades: infomed, Farmacovigilancia; c1999-2017 [actualizada 26 de marzo 2015; citado 12 de diciembre 2017]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/mednat/>.
16. Jevey González A, Machado Reyes I, Pupo Palacio W, Pérez Castillo C, Alvarez Ramírez D. Efectividad de la acupuntura en el tratamiento del síndrome del túnel del carpo, Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]. 2014 [citado 10 de enero 2018]; 39(1). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/297>.
17. González-Jiménez B, Estrada-Hernández L. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Medicina Interna De Mexico [revista en internet]. 2014, Sep [citado 10 de enero 2018]; 30(5): 520-530. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145c.pdf>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.