

Reacciones adversas a medicamentos reportadas en Banes durante el período de enero a julio de 2016

Yoander Nápoles Zaldívar^{1*}, Elianis Riverón Jiménez², Yoania Katia Guerrero Isla³

¹Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante en Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Filial de Ciencias Médicas "Urselia Díaz Báez", Holguín-Cuba.

²Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Filial de Ciencias Médicas "Urselia Díaz Báez", Holguín-Cuba.

³Especialista en I Grado en Farmacología y Medicina General Integral. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Dirección Municipal de Salud de Banes, Holguín-Cuba.

Recibido: 26/01/17 | Revisado: 18/07/17 | Aceptado: 23/11/17 | Online: 29/12/17

*Correspondencia: (Y. Nápoles Zaldívar). Correo electrónico: ynap@nauta.cu

Cómo citar este artículo: Nápoles Y, Riverón E, Guerrero YK. Reacciones adversas a medicamentos reportadas en Banes durante el período de enero a julio de 2016. 16 de Abril. 2017;56(266):157-164.

Resumen

Introducción: El uso de medicamentos sin adecuados estudios que respalden su seguridad produce terribles desastres. La farmacovigilancia fue establecida para detectar, cuantificar y prevenir los efectos adversos que aparecen relacionados con la administración de medicamentos. Las reacciones adversas a medicamentos ocurren muy frecuente en la práctica médica y constituyen motivo de consulta, ingreso hospitalario, discapacidad y muerte.

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos reportadas en Banes durante el periodo de enero a julio de 2016.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal. El universo utilizado fueron los 209 pacientes reportados con reacciones adversas a medicamentos en el periodo de estudio. Los objetivos específicos fueron cumplidos utilizando estadísticas descriptivas: distribución de frecuencias absolutas, relativas y porcentuales en forma de tablas.

Resultados: Las reacciones adversas a medicamentos fueron más frecuentes en los adultos (51%), en el sexo femenino (72%), leves en 66% de los reportes, asociadas a medicamentos producidos por MedSol (32%), con predominio de los antimicrobianos (32%) y la institución que más reportes realizó fue la Policlínica Darío Calzadilla (63%).

Conclusiones: Es imprescindible para los profesionales de la salud estar en condiciones de enfrentar la creciente aparición de las reacciones adversas a los medicamentos en un mercado saturado de alternativas terapéuticas. Los resultados del estudio varían con respecto a la bibliografía sobre el comportamiento de dichas reacciones adversas.

Palabras clave: farmacovigilancia, reacción adversa, práctica médica

Adverse drug reactions reported in Banes during the period January to July 2016.

Abstract

Introducción: The use of medications without adequate studies that support its security produces terrible disasters. Pharmacovigilance was established for detecting, quantifying and preventing the adverse effects that appear related with the administration of medications. Adverse drug reactions occur frequently in medical practice and it constitute a motive of consultation, hospitable admission, disability and death.

Objective: To characterize the adverse drug reactions reported in Banes during the period from January to July 2016.

Material and Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was conducted. The universe was 209 patients reported with adverse drug reactions in the studied period. The specific objectives were met using descriptive statistics: distribution of absolute, relative and percentage frequencies in form of tables.

Results: Adverse drug reactions were more frequent in adults (51%), in females (72%), mild in 66% of reports, associated with drugs produced by MedSol (32%), with predominance of antimicrobials (32%) and the institution that more reports carried out was Darío Calzadilla Polyclinic (63%).

Conclusions: It is essential for health professionals to be in conditions of facing the growing appearance of adverse drug reactions in a market saturated with therapeutic alternatives. The results of the study stipulate variations with respect to the literature on the behavior of Adverse Drug Reactions.

Keywords: pharmacovigilance, adverse reaction, medical practice

Introducción

Desde hace siglos los seres humanos han adoptado como premisa indispensable no sólo conocer las enfermedades y sus mecanismos fisiopatológicos de producción, sino también los posibles remedios a las mismas. La advertencia de Paracelso del siglo XVI de que “todas las sustancias son venenos; la dosis exacta es la que diferencia un veneno de un remedio”¹ adquiere hoy en día una importancia trascendental, pues los estimados situaban el consumo de medicamentos en el mundo en más de 10 000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas sólo en la última década del siglo pasado², por lo que se puede inferir que esta cifra se ha incrementado notoriamente.

Luego de la Segunda Guerra Mundial ocurre una explosión farmacológica donde surgen posibilidades y alternativas terapéuticas para enfermedades a las cuales se les atribuía una gran incapacidad, o un peligro inminente para la vida del paciente³. Si bien es cierto que muchos de estos nuevos fármacos traían consigo asociados efectos indeseables, la comunidad científica internacional no poseía una percepción real del peligro que significaba la introducción al mercado de fármacos que no contaban con los suficientes estudios que demostraran un efecto toxicológico bajo o al menos la seguridad de su uso continuado. Grandes tragedias sacudieron al mundo, ya sea por la introducción del cloroformo como anestésico general y la muerte de al menos 100 niños en Estados Unidos como resultado de la administración de un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente⁴, razón por la cual se dictan leyes reguladoras en

este país y por las cuales fue creada la *Food and Drug Administration* (FDA), primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo. También es necesario citar el empleo del dietilestibestrol (DES) para disminuir el riesgo de aborto en mujeres embarazadas y que provocaba malformaciones del útero, trompas, vagina superior y cáncer de vagina⁵.

Aunque el mayor desastre jamás visto fue el de la talidomida, medicamento comercializado como sedante y antiemético. Entre los años 1957 y 1962 se observó un incremento asombroso de la frecuencia de focomelia, malformación congénita poco común, acompañada de atresia intestinal y anomalías cardíacas^{6,7}.

Desde entonces la preocupación de la comunidad científica se ha incrementado y se exige que todo nuevo fármaco transite por controles de calidad y seguridad éticamente y suficientemente aceptables antes de ser comercializado, para evaluar los beneficios y riesgos potenciales de su uso agudo o crónico³. La estrategia seguida actualmente gira en torno a dos aspectos fundamentales: la formación adecuada en farmacología clínica para una mejor utilización de los medicamentos y el establecimiento de un sistema de farmacovigilancia internacional y con sedes en todos los países⁸.

Con base en estas estrategias, la Organización Mundial de la salud (OMS) ha definido la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades referentes a la detección, valoración, cuantificación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos”⁹.

En Cuba, desde una fecha tan temprana como lo fue el 21 de septiembre de 1976, por Resolución Ministerial de Salud Pública, se crea el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica. En febrero de 1988 se estipuló en el decreto 139, Reglamento de la Ley de la Salud Pública, la regulación de los procedimientos para comercializar los medicamentos, garantizando la calidad y seguridad de los productos.

Durante el año 1999 se decide crear la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv), en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, ratificada más tarde y que a lo largo de estos años ha establecido protocolos que permiten a profesionales y pacientes la notificación de las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) y ha elevado el prestigio del Sistema Cubano de Farmacovigilancia (SCFv). Más tarde las funciones del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología son asumidas por el Departamento de Farmacoepidemiología de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas¹⁰.

Dentro de los problemas relacionados con los medicamentos se incluyen las reacciones adversas, las lesiones no intencionadas (iatrogenia terapéutica), complicaciones o relación causal directa o indirecta con el ingreso hospitalario del paciente y que resulten en incapacidad o muerte¹¹. Especial interés se le conceden a las RAM definidas como “una reacción sensiblemente dañina o desagradable que guarda relación con el uso de un producto medicinal, y que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad”^{4,12}.

Al contrario de lo que se piensa, las RAM son muy frecuentes en la práctica clínica, ya sea como motivo de consulta, de visita urgente a los cuerpos de guardia, de hospitalización o de prolongación de la estadía hospitalaria¹³. Estimados sitúan a las RAM como causa de ingresos hospitalarios en el 4,2-30% de pacientes en Estados Unidos y Canadá; 5,7-18,8% de admisiones en Australia y 2,5-10,6% en Europa¹⁴. La mayoría de los estudios coinciden en que los grupos más vulnerables son los niños, los ancianos y las mujeres. Un estudio en Estados Unidos estimó que el 11,4-35,5% de las visitas a las salas de urgencias por ancianos estaba relacionada con una RAM¹⁵.

Durante el año 2015, en Cuba se notificaron a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia 20 611 sospechas

de RAM, para una tasa de reporte de 1 833 por millón de habitantes¹⁶, muy superior a iguales periodos de años pasados. Con la introducción al Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) de nuevos fármacos, que ascienden a un total de 849 medicamentos en el 2016 -531 son producidos nacionalmente y 318 son importados en forma terminada-, se incrementa el riesgo de desencadenar una RAM. Del total de renglones incluidos en el CBM, el 42% (398) son de venta a la población¹⁷.

Esto implica, que los facultativos y otros profesionales de la salud tienen que estar en condiciones de orientar, identificar, informar y tratar las RAM. Más fármacos significan más alternativas terapéuticas disponibles, si se hace un adecuado uso de los mismos; pero también significan un mayor espectro de RAM^{18,19}. Hay que favorecer y profundizar en los correctos procedimientos de prescripción, pues esta debe estar basada en la decisión médica derivada del examen de un paciente y de su necesidad terapéutica. El uso racional de los medicamentos es, ante todo, parte esencial de la calidad de la atención de salud brindada al paciente^{20,21}.

Objetivo

Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos reportadas en Banes durante el periodo de enero a julio de 2016.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en el periodo de enero a julio de 2016 en el municipio Banes, provincia Holguín, Cuba.

Universo de trabajo

El universo lo constituyeron los 209 pacientes que presentaron reacciones adversas a los medicamentos en el municipio Banes, notificadas en los Reportes Espontáneos de Reacciones Adversas (RERA) en el periodo de enero a julio de 2016.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, sin límites de edad a los que les fue diagnosticada una reacción adversa atribuida al uso de un medicamento para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los reportes de reacciones adversas provocados por sangre y/o derivados, así como de productos quirúrgicos, estomatológicos, suturas y dispositivos intrauterinos (DIU).

Variables

Las variables utilizadas fueron: grupo de edad (pediatría: menor de 18 años, adultos: 18 a 59 años y geriatría: 60 años y más), sexo, institución de salud que notifica (Hospital Clínico-Quirúrgico, Hospital Materno-Infantil y otros), fabricante del medicamento (MedSol, Novatec, Instituto Finlay, otros), grupo farmacológico (anticonvulsivantes, antibacterianos, analgésicos no opioides, antiarrítmicos, otros), severidad de la reacción (leve, moderada, grave y mortal)

Procedimientos, recolección y manejo de datos

La recopilación de la información contenida en la Base de Datos de los Registros de Reacción a Medicamentos almacenada en la Dirección Municipal de Salud de Banes. Se filtró para excluir cualquier dato de identidad de los pacientes involucrados, notificadores u otro personal. Esta base de datos como fuente de información está validada por el Sistema de

Farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional. Seguidamente, por minería de datos se confeccionó una segunda base de datos con la información concerniente al periodo de estudio a partir de los datos filtrados utilizando el programa Microsoft Excel 2013.

Aspectos éticos

La información recopilada se utilizó para fines puramente científicos y bajo los principios expuestos en la Declaración de Helsinki y de la Bioética: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Para dar salida a los objetivos específicos se utilizaron estadísticas descriptivas: distribución de frecuencias absolutas, relativas y porcentuales en forma de tablas.

Resultados

En la [tabla 1](#) se compilaron las RAM según su aparición por grupos de edad. Los datos demostraron que las mismas fueron más frecuentes en los adultos, con 107 notificaciones de un total de 209 (51,1%) que se presentaron durante el periodo de estudio de enero a julio de 2016; seguidas por los pacientes geriátricos con 54 (25,8%) notificaciones de RAM.

Tabla 1. Reacciones adversas a los medicamentos según grupo de edad.

Grupo de edad	FA	FR	%
Adultos	107	0,51	51
Geriatría	54	0,26	26
Pediatría	48	0,23	23
Total	209	1	100

Las RAM resultaron más frecuentes en el sexo femenino con 151 notificaciones (72%), en el sexo masculino se reportaron 58 (28 %), como ilustra la [tabla 2](#).

Tabla 2. Reacciones adversas a los medicamentos según sexo.

Sexo	FA	FR	%
Femenino	151	0,72	72
Masculino	58	0,28	28
Total	209	1	100

Realizado el análisis de los centros que notificaron las RAM, se observó un marcado predominio de la Policlínica Darío

Calzadilla Angulo (133 notificaciones; 63 %), con respecto a otras Instituciones de Salud del Municipio como lo fueron la

Policlínica César Fonet Frutos con 31 notificaciones (15%) y el Hospital Materno Infantil Luis Mario Cruz Cruz con 21 reportes (10%) de RAM. (Tabla 3)

Tabla 3. Institución de Salud que notifica las Reacciones Adversas a los Medicamentos.

Institución de Salud	FA	FR	%
Policlínica Darío Calzadilla Angulo	133	0,63	63
Policlínica César Fonet Frutos	31	0,15	15
Hospital Materno Infantil Luis Mario Cruz Cruz	21	0,1	10
Policlínica Montes de Oca	15	0,07	7
Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo	6	0,03	3
Policlínica José Manuel Ricardo	2	0,01	1
Hogar de Ancianos Luis Pérez Almaguer	1	0,004	0,4
Total	209	1	100

Fuente: Base de Datos de los Reportes Espontáneos de Reacciones Adversas.

Tabla 4. Fabricantes de medicamentos que tuvieron productos involucrados en las reacciones adversas.

Fabricante de medicamentos	FA	FR	%
Laboratorios "MedSol"	67	0,32	32
Laboratorios Farmacéuticos "8 de Marzo"	36	0,17	17
Instituto Carlos J. Finlay	32	0,15	15
Laboratorios Internacionales	30	0,14	14
Laboratorios Farmacéuticos "Reinaldo Gutiérrez"	16	0,08	8
Laboratorios "Novatec"	11	0,05	5
Laboratorios "Roberto Escudero"	6	0,03	3
Laboratorios "Medilip"	5	0,02	2
Laboratorios "Julio Trigo López"	2	0,01	1
Laboratorios "AICA"	2	0,01	1
Laboratorios "Reyes Canto"	1	0,005	0,5
Empresa de Productos del Suero "Adalberto Pessant"	1	0,005	0,5
Total	209	1	100

El filtrado de los datos en la tabla 4 arrojó que los pacientes que presentaron cualquier RAM, con 67 notificaciones (32%), les fueron causadas por medicamentos que habían sido elaborados por los Laboratorios "MedSol", seguidos por los Laboratorios Farmacéuticos "8 de marzo" con 36 reportes de RAM (17%).

Los antimicrobianos fueron el grupo farmacológico más notificado con 67 reportes (32%), los fármacos asociados fueron la cefazolina sódica, ceftriaxona sódica, amoxicilina,

ciprofloxacina, penicilina rapilenta, benzatínica, sulfametoxazol y trimetoprim (Co-trimoxazol). El segundo grupo farmacológico más representado fueron los antihipertensivos con 38 reportes (18%). Los más reportados fueron el captopril, enalapril y el nifedipino. El tercer conjunto más notificado fue el de las vacunas con 33 reportes (16%), dentro del cual predominan la Pentavalente Heberpenta y la Antimeningococo BC. (Tabla 5).

Tabla 5. Grupos Farmacológicos de los medicamentos involucrados en las reacciones adversas.

Grupo farmacológico	FA	FR	%
Antimicrobianos	67	0,32	32
Antihipertensivos	38	0,18	18
Vacunas	33	0,16	16
Analgésicos no opioides	25	0,12	12
Antiparasitarios	11	0,05	5
Antialérgicos	11	0,05	5
Antiasmáticos	3	0,014	1,4
Relajantes musculares	3	0,014	1,4
Hormonas	2	0,01	1
Antiácidos y antiulcerosos	2	0,01	1
Sedantes y ansiolíticos	2	0,01	1
Vasculares periféricos	2	0,01	1
Otros	2	0,01	1
Antineoplásicos e inmunosupresores	1	0,005	0,5
Desinfectantes y antisépticos	1	0,005	0,5
Antimicóticos	1	0,005	0,5
Antianémicos	1	0,005	0,5
Vitaminas y minerales	1	0,005	0,5
Antitusivos	1	0,005	0,5
MNT	1	0,005	0,5
Total	209	1	100

El balance de la severidad de las RAM notificadas arrojó que, de los 209 reportes, 137 fueron clasificados como leves (66%) y

moderados 72 (34%). En el periodo bajo estudio no se reportaron RAM graves ni mortales. (Tabla 6)

Tabla 6. Severidad de las reacciones adversas.

Severidad	FA	FR	%
Leve	137	0,66	66
Moderada	72	0,34	34
Grave	0	0	0
Mortal	0	0	0
Total	209	1	100

Discusión

Las RAM constituyen uno de los principales problemas que existen en la asistencia médica y por el que los sistemas de salud tienen que destinar cuantiosos recursos a la atención de estos pacientes. Dichas RAM se encuentran descritas en la literatura internacional, pero generalmente los estudios se

circunscriben a ambientes controlados, hospitalarios o de una región determinada. A ello se debe agregar las diferencias existentes entre los diferentes sistemas de salud, la forma en la que se recoge, notifica o las propias fuentes de la información y las variaciones interpersonales e intrapersonales de los pacientes sometidos a la terapéutica, es por ello que los

resultados obtenidos en el presente estudio en parte no coinciden con la literatura revisada.

Hay que resaltar que, según los resultados obtenidos, el grupo de edad que más estuvo vinculado a las RAM fue el de los adultos (18 a 59 años de edad) con 51% de las notificaciones, seguido por los pacientes geriátricos. Aquí existe una diferencia esencial con lo planteado en la bibliografía¹¹, pues son generalmente los pacientes geriátricos y los niños los más propensos a desarrollar alguna RAM, al considerar en los pacientes ancianos la polifarmacia, la presencia de enfermedades crónicas y en los infantes por otra parte la inmadurez de muchos de los sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de los fármacos. Se considera que este predominio de las RAM es una particularidad del Sistema Cubano de Farmacovigilancia ya que su nivel de reporte espontáneo proviene sobre todo de la Atención Primaria de Salud (donde se desarrolla la farmacovigilancia desde sus inicios). Mientras que las RAM que ocurren en niños y los adultos mayores son detectadas en el medio hospitalario con un monto de reporte es más bajo²².

En cuanto al predominio del sexo femenino encontrado, el estudio se comportó igual a lo que publica la literatura revisada. Esto es determinado según la bibliografía porque son las mujeres las que consumen más medicamentos, están expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres, su masa corporal es menor y son generalmente más activas en la búsqueda de asistencia médica si sospechan que padecen de alguna enfermedad²³.

Con respecto a los centros asistenciales que participan más activamente en la notificación de las RAM, la Policlínica Darío Calzadilla ha optimizado su sistema de notificaciones para estar en condiciones idóneas de reportar cualquier RAM. Esto constituye una prueba más de las ventajas que aportan la realización de los RERA por encima de otros métodos de Farmacovigilancia. Al realizarse el balance de los datos obtenidos sobre los medicamentos involucrados en las RAM y su posterior filtrado según el fabricante, este arrojó que, de un total de 209 RAM notificadas, 67 involucran a medicamentos fabricados por los Laboratorios "MedSol", dato que se considera de gran importancia y es premisa necesaria su envío a dichos laboratorios para su análisis. Esta particularidad se puede

atribuir a que son precisamente los Laboratorios "MedSol" los principales proveedores de antibióticos en el mercado cubano.

En publicaciones cubanas sobre Farmacovigilancia los antimicrobianos constituyen el grupo farmacológico más utilizado en el país, por lo tanto, son los que mayor número de reacciones adversas ocasionan, y constituyen en su mayoría reacciones moderadas, graves y mortales²².

En el estudio se comporta de similar forma. Se hace un llamado de atención a los facultativos sobre el segundo grupo farmacológico involucrado en las RAM, y son precisamente los antihipertensivos, lo que se corresponde con el incremento de las cifras de pacientes hipertensos en el país según los datos del Anuario Estadístico de Salud de 2016.

De las RAM notificadas y clasificadas según severidad de la reacción, el 66% de los casos presentaron reacciones leves, donde predominaron las náuseas, vómitos, mareos, cefaleas, rash cutáneo y fiebre. Hay que destacar la atención que se brindó a dichos pacientes, para evitar, oportunamente, complicaciones mayores o una progresión a un desenlace fatal. En el periodo de estudio no se reportó ninguna reacción grave ni mortal.

Conclusiones

Para los profesionales de la salud constituye un reto constante estar en condiciones de diagnosticar las reacciones adversas a medicamentos que puedan aparecer en cualquier paciente, sin distinción de edad ni sexo, en un mercado saturado de alternativas terapéuticas.

En el estudio se presentaron con mayor frecuencia las reacciones adversas en la edad adulta y el sexo femenino. Predominaron las leves y no se reportaron reacciones graves ni mortales. La mayoría estuvo relacionada con el consumo de antimicrobianos, así como a los medicamentos producidos por MedSol. La institución que más reportes realizó fue la Policlínica Darío Calzadilla Angulo.

Autoría

Todos los autores participaron en igual medida en el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Enfermedades ambientales y nutricionales. En: Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8a ed. Barcelona: Editorial ELSEVIER España; 2010: p. 402.
2. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.
3. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Corrientes: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste; [acceso 27 Sep 2016]. [aprox. 18 pantallas]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf
4. Zapata A. Farmacovigilancia. En: Morón Rodríguez F, Levy Rodríguez M. Farmacología General. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
5. Tercer mes al nacimiento. En: Langman. Embriología médica con orientación clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.
6. Sistema esquelético. En: Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, Gardía Rodríguez HE, López Gutiérrez A. Embriología Humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
7. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2010.
8. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia de la Red Panamericana de Armonización (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para Las Américas. Documento técnico versión 5. Washington, D. C.: OPS; 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
9. World Health Organization, The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. 2012. [acceso 25 Nov 2016] Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf
10. Jiménez G, Alfonso I. Normas y Procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. 2011 [acceso 4 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/farmacovigilancia.htm>
11. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. J Pharmacol Pharmacother. 2013; 4:73-7. Disponible en: http://www.jpharmacol.com/temp/JPharmacolPharmacother4573-4507504_123115.pdf
12. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. Drug Saf. 2015; 28: 851 - 70.
13. Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan. J Am Geriatr Soc. 2012; 60:1190-1.
14. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2013; 63:136-47.
15. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. Ann Intern Med. 2011; 147:755-65.
16. Informe de Farmacovigilancia. 2015 [acceso 4 Nov 2016]. Disponible en: http://www.cdfc.sld.cu/informe_de_farmacovigilancia.htm
17. Lara Bastanzur C, Calvo Barbados DM. Generalidades del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba en el 2016. Rev Cubana Farm [Internet] 2016 [acceso 27 Nov 2016]; 50(2). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/19/22>
18. Cuadro Básico de Medicamentos 2016. Boletín Información terapéutica para la APS Marzo 2016; No. 37. [Acceso 27 Oct 2016] Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2016/03/boletinapsno37marzo2016web.pdf>
19. Colectivo de autores. Programa Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana: 2014. [Acceso 27 Oct 2016]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/programa_nacional_medicamentos/indic_e_p.htm
20. Pérez Peña J. La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2002 [acceso 27 Oct 2016];8(2):114-116. Disponible en: http://scieloпрueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000200001&lng=es&nrm=iso
21. Hogerzeil H. Promoción de Prescripción Racional: una perspectiva internacional. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes técnicos: 1211. Ginebra: OMS; 1998.
22. Jiménez G, García A, Gálvez AM, Alfonso I, Lara MC, Calvo DM. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2014 [acceso 27 Nov 2016];40(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000100004
23. Jiménez LG, Debasa GF, Gonzalez DB, Ávila PJ, Pérez PJ. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. [Acceso 15 Nov 2016]; 40(1). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/index>