

Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018

Adverse reactions to low frequency drugs in Matanzas, Cuba 2014-2018

Leidy Santos Muñoz¹ , Ana Julia García Milián² ,
Diriana Sánchez Pérez³ , Dania Laguardia Aldama⁴ 

DOI: 10.19136/hs.a20n1.3820

Artículo Original

Fecha de recepción: 22 de mayo de 2020 Fecha de aceptación: 20 de octubre de 2020

Autor de Correspondencia:

Ana Julia García Milián. Dirección postal: Calle Juan Carlos I No. 11 3ro 1ra. Blanes, Cataluña, España. CP 17300.

Correo electrónico: anajmilian@yahoo.com

Resumen

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición, recibidas en la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia, del 2014 al 2018.

Materiales y Método: Estudio observacional, descriptivo, transversal, de serie de casos en Farmacovigilancia, a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en el quinquenio 2014 - 2018, en Matanzas. La información se obtuvo de la base de datos provincial de farmacovigilancia. Se describen las reacciones adversas de baja frecuencia en cuanto a sexo, edad, tipo de efecto adverso, intensidad e imputabilidad.

Resultados: Se evaluaron un total de 3,407 reacciones adversas por medicamentos de baja frecuencia. Prevalcieron las clasificadas como ocasionales con 1,741 notificaciones (51.1%). El sexo femenino y los adultos fueron los más reportados. Se afectó en mayor cuantía la piel y anejos; los grupos farmacológicos más reportados fueron los analgésicos, seguido de los antimicrobianos, siendo los fármacos con mayor implicación la dipirone (7.1%) y el ibuprofeno (5.8 %). Predominaron las reacciones adversas por medicamentos de baja frecuencia moderadas (93.3%) y las probables (72.2%) según imputabilidad.

Conclusiones: En Matanzas, en el período 2014-2018 se reportaron reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en su mayoría ocasionales y probables en piel y anejos, producida por analgésicos y antimicrobianos en el sexo femenino y adultos, de moderada intensidad.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Reacciones adversas; Reacciones adversas de baja frecuencia.

Abstract

Objective. To characterize the adverse drug reactions of low frequency of appearance, received in the Provincial Coordinating Unit of Pharmacovigilance from 2014 to 2018.

Method: Observational, descriptive, cross-sectional study of a series of cases in Pharmacovigilance, based on the spontaneous notification of suspected adverse reactions from 2014 to 2018, in Matanzas. The necessary information was obtained from the pharmacovigilance provincial database. Low-frequency adverse reactions are described in terms of sex, age, type of adverse effect, intensity and imputability, among other variables.

Results: There were evaluated a total of 3407 adverse reactions due to low frequency medications. Those classified as occasional prevailed with 1,741 notifications (51.1%). Female sex and adults were the most reported. Analgesics followed by antimicrobials, and the drugs with the greatest involvement were dipyrone (7.1%) and ibuprofen (5.8%). Adverse reactions to moderate low frequency drugs (93.3%) and probable (72.2%) prevailed according to imputability.

Conclusions: adverse reactions to low-frequency medications were reported in Matanzas, in the period 2014-2018, mostly occasional and probable in skin and appendages, produced by analgesics and antimicrobials in females and adults, of moderate intensity.

Key words: Pharmacovigilance; Adverse reactions; Low frequency adverse reactions.

¹ Médico. Especialista en Medicina General Integral y en Farmacología. Máster en Farmacoepidemiología. Profesora Auxiliar e Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

² Médico. Especialista en Farmacología. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Economía de la Salud. Profesora e Investigadora Titular. Corporación de Salud del Maresma y la Selva. Blanes, Cataluña, España.

³ Médico. Especialista en Medicina General Integral y en Farmacología. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

⁴ Médico. Especialista en Medicina General Integral Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

Introducción

El uso apropiado de los fármacos avala la efectividad y seguridad en la terapéutica, lo que contribuye a incrementar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, en algunas ocasiones, unido al efecto terapéutico se presentan efectos adversos.

“Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), tienen un elevado impacto negativo en la salud de los pacientes. Por eso, y con el objetivo de poder minimizar los riesgos asociados al uso de medicamentos, la Organización Mundial de la Salud promueve los programas de Farmacovigilancia (FV), que en su gran mayoría se basan en la notificación voluntaria y el análisis de las RAM¹”.

Los ensayos clínicos son relativamente limitados en la detección de RAM, por su tiempo restringido de evaluación, por la exclusión de determinados grupos de pacientes, como ancianos, niños y mujeres embarazadas, y por desarrollarse en condiciones diferentes a las de la práctica clínica habitual².

“Ningún fármaco es totalmente seguro. Muchos efectos indeseables y graves de los fármacos ocurren con poca frecuencia, quizás sólo una vez en varios miles de pacientes, por lo que pasan inadvertidos en las poblaciones relativamente pequeñas (unos pocos miles), en el estudio clínico estándar de fase III³”.

A pesar de que los medicamentos son sometidos a diferentes controles de calidad durante su desarrollo, estos no son suficientes para garantizar que durante su uso, no se presenten eventos adversos que se puedan presentar en la etapa poscomercialización, cuando el fármaco es utilizado en un gran número de personas y en grupos de riesgo como los niños, los ancianos, las embarazadas y pacientes con enfermedades concomitantes.

“La práctica médica lleva implícito el acto de la prescripción de medicamentos y por consiguiente, el médico debe ser consciente de la existencia de las reacciones adversas, para poder enfrentarse de manera adecuada no sólo a la sospecha clínica, sino al manejo del problema. La educación y el conocimiento son importantes en cualquier sentido en la vida, identificar las posibles reacciones adversas a fármacos y sobre todo conocer cuáles son antes de prescribir un fármaco, ayudará a decidir a tiempo cuándo suspender los medicamentos que ocasionen daño, así podremos aspirar a lograr que el beneficio sea indiscutiblemente superior al riesgo⁴”.

“La Farmacovigilancia es responsabilidad de los sistemas de salud, que al analizar la información relacionada con los efectos de los medicamentos, estén en posibilidad

de identificar características de la población en la que se manifiesten eventos adversos relacionados, para que, por medio de la metodología científica de causa-efecto, se clarifiquen sospechas, se establezcan medidas y por lo tanto, se pueda mejorar el perfil de seguridad de los fármacos, en beneficio del resto de la población⁵”.

El documento «Medication Without Harm, WHO Global Patient Safety Challenge», publicado en 2017 por la OMS, establece como meta a alcanzar en cinco años, la reducción en un 50% de los daños severos relacionados con los medicamentos. Propone la implementación de acciones para reforzar los métodos de escrutinio de errores en las prescripciones, buenas prácticas en los procesos de manejo y uso de los medicamentos; y en las actividades propias del análisis de los datos derivados de las actividades de farmacovigilancia⁶.

La FV se afianza como un instrumento, cuya utilidad tiene alcance internacional. Uppsala Monitoring Center es el centro colaborador de la OMS para la farmacovigilancia.

Estados Unidos es el país que más reportes tiene a nivel mundial. En 2015 representó el 57% de los reportes registrados por Uppsala, lo que corresponde a un índice de 2,004 reportes por millón de habitantes, sólo por debajo de Singapur y Corea del Sur, con 3,847 y 2,399, respectivamente⁷.

Cuba es el país de la región de Latinoamérica con el mayor número de notificaciones (16,500/año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes, establecida por Vigibase⁸.

El estudio de las reacciones adversas conlleva la clasificación y codificación de estas. La magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo se relaciona con su severidad; se puede clasificar en leve, moderada, grave y letal, según afecte o no, y en qué medida, al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. El algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo⁹ permite clasificar las reacciones adversas a los medicamentos según su causalidad en definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada. El análisis de las reacciones adversas evitables, permite desarrollar intervenciones en función del fallo o error que se producen durante el proceso de utilización de los medicamentos. Otro eje de clasificación, es aquel que describe la frecuencia de aparición de las reacciones adversas. Para ello se tipifican en frecuente, ocasional, rara y no descrita¹⁰.

El sistema cubano de farmacovigilancia detecta RAM de baja frecuencia de aparición, lo que indica la elevada cultura del reporte en los especialistas del sistema cubano¹¹.

Sin embargo, de manera particular las investigaciones sobre las RAM de baja frecuencia que se presentan en la provincia son escasas, por lo que se realiza esta investigación, con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición, recibidas en la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia, del 2014 al 2018. De tal manera que permita brindar información de utilidad disponible para el análisis, cuando haya circunstancias que hagan sospechar de algún efecto adverso desconocido o que haya sido insuficientemente caracterizado, que pueda inducir a medidas orientadas a su control y prevención contribuyendo al uso seguro y racional de los medicamentos.

Materiales y Método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, de serie de casos de farmacovigilancia, a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, en el quinquenio 2014 - 2018, en Matanzas.

Se trabajó con el universo, compuesto por todas las notificaciones de pacientes con reacciones adversas, consideradas de baja frecuencia de aparición (aquellas clasificadas como ocasionales, raras y no descritas para el fármaco).

La información necesaria se obtuvo de la base de datos provincial de farmacovigilancia FarmaVigiC, de la que se filtraron los años de interés para la investigación. Esta base de datos como fuente de información está validada por el sistema de farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional. A partir de este conjunto de datos se obtuvo una base secundaria de reportes de baja frecuencia. Esta operacionalización se realizó de acuerdo a las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia¹².

Se estudiaron variables como la frecuencia de aparición (ocasional, rara y no descrita), el sexo (masculino y femenino), el grupo de edad (niños: de 0 a 15 años, adultos: 16 a 59 años y ancianos: 60 años y más). Otras variables estudiadas fueron el tipo de efecto adverso, el fármaco sospechoso, el grupo farmacológico, la intensidad y la imputabilidad.

Se realizó una revisión bibliográfica y documental. Para resumir la información se emplearon las medidas de frecuencias absolutas y relativas.

Desde el punto de vista ético, la investigación se realizó con el consentimiento del especialista, que atiende la base de datos de la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (UCPFV). La información referida a los pacientes y notificadores se omitió respetando la confidencialidad de los datos.

Resultados

En el período analizado del 2014 al 2018, se evaluaron un total de 6,705 notificaciones de sospecha de RAM, con un promedio de 1,341 notificaciones/año.

Los reportes de baja frecuencia totalizaron 3,407 RAM, en el período de 5 años. Predominan las reportadas como ocasionales con 1,741 reportes, lo que representa 51.1% del total de RAM de baja frecuencia. Es de destacar el número importante de las RAM no descritas, que fueron notificadas 946 para un 27.8%. La figura 1, muestra la tendencia en el quinquenio de los reportes de baja frecuencia.

El sexo femenino resultó ser el de mayor notificación con 2,154 reportes para un 63.2%. En cuanto a los grupos de edades las RAM de baja frecuencia, resultaron ser mayores en los adultos (62.3 %), lo cual se corresponde con el mayor porcentaje de los reportes recibidos que pertenecen a este grupo poblacional figura 2 y 3.

Respecto al tipo de RAM de baja frecuencia, la erupción cutánea con 895 notificaciones, fue de las más reportadas para un 26.2% del total de RAM de baja frecuencia, seguida por prurito, angioedema, mareo y fatiga.

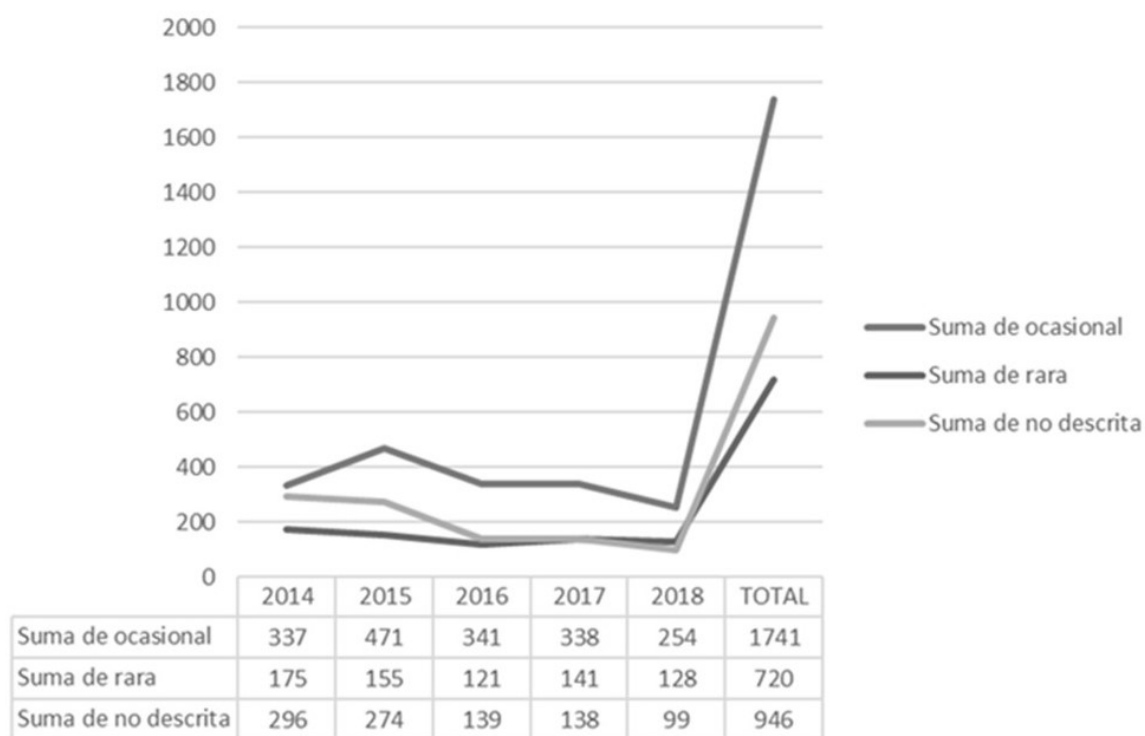
Como puede apreciarse en la tabla 1, la dipirona y el ibuprofeno con 244 reportes (7.1%) y 198 (5.8%), fueron los medicamentos que más reacciones de baja frecuencia se reportaron en este período.

Entre los años 2014 al 2018, predominaron las RAM de baja frecuencia clasificadas como moderadas (3,182 reportes para un 93.3 %) y en cuanto a la imputabilidad predominaron las de baja frecuencia probables 2,462 (72.2%) tabla 2.

Discusión

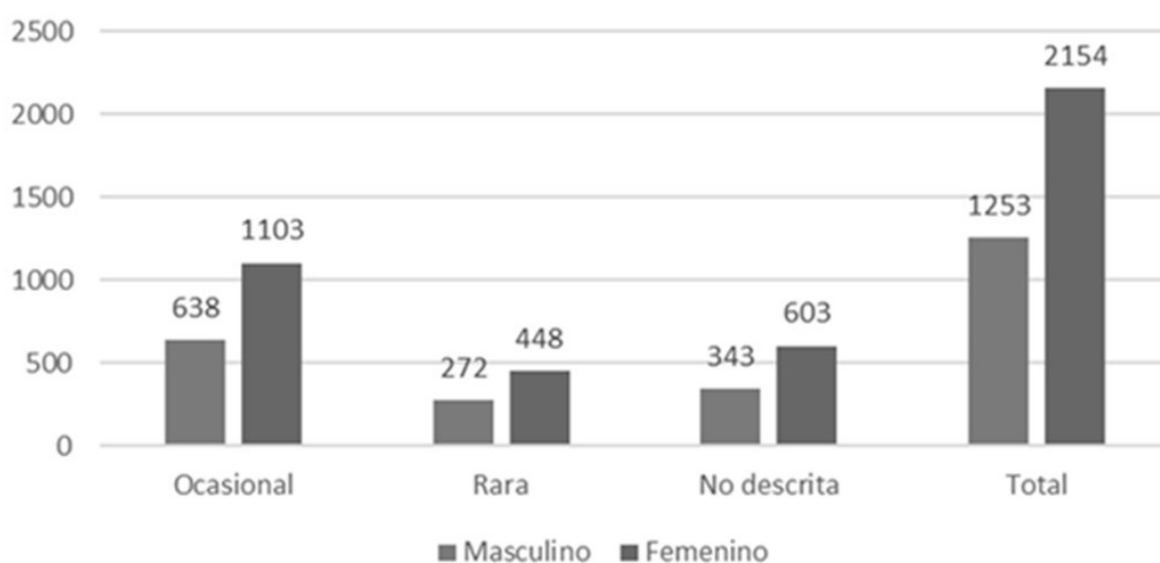
La detección de las reacciones adversas de baja frecuencia, es cada vez más importante dentro de la farmacovigilancia. Se encontró un incremento de reportes de reacciones adversas de baja frecuencia en los últimos años, lo que concuerda con la tendencia mundial. En el artículo de revisión Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente⁵, se plantea la importancia de implementar mecanismos para disminuir el potencial error humano, así como identificar y gestionar los riesgos y problemas relacionados con los medicamentos. Por otra parte, se hace énfasis en la necesidad de impulsar la cultura del reporte con el fin de percibir la problemática, para analizar su imputabilidad y así con el esfuerzo de todos, establecer mecanismos que influyan en la mejora del perfil de seguridad del sistema de medicación de las naciones.

Figura 1. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia según años de estudio

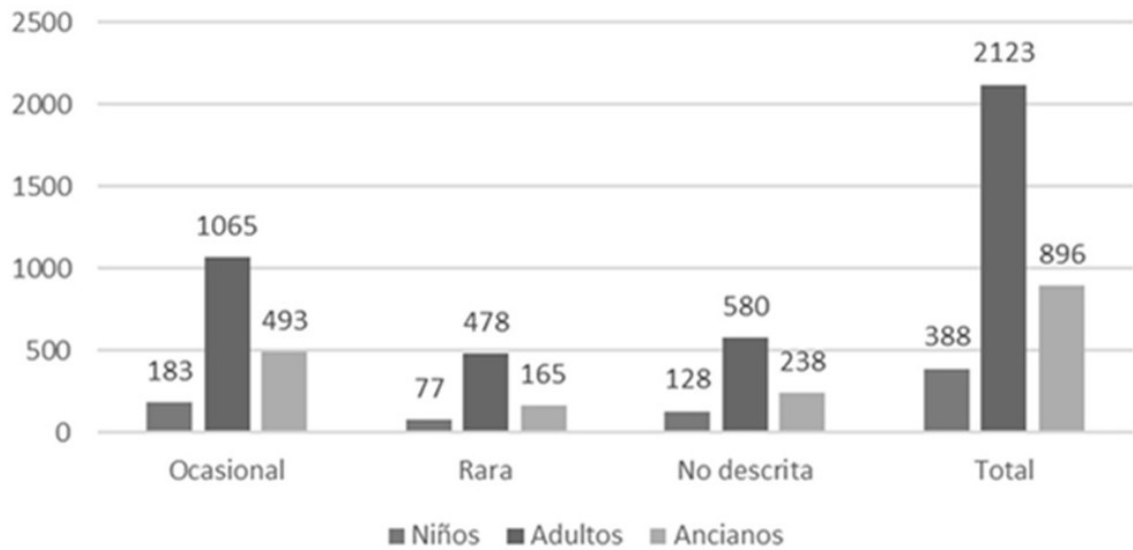


Fuente: Elaboración propia

Figura 2. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia según género



Fuente: Elaboración propia

Figura 3. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia según grupo etario

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Fármacos que produjeron reacciones adversas de baja frecuencia. Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia. Matanzas 2014-2018

Fármaco	No (n= 3407)	%
dipirona	244	7.16
ibuprofeno	198	5.81
amoxicilina	188	5.51
pentavalente	184	5.40
penicilinas	173	5.07
azitromicina	162	4.75
captopril	162	4.75
ciprofloxacina	157	4.60
cefalexina	129	3.78
enalapril	122	3.58

Fuente: Base de Datos de la UCPFv

Tabla 2. Distribución de reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia, según gravedad e imputabilidad. Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia. Matanzas 2014 -2018

RAM	Ocasional		Rara		No descrita		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Severidad								
Leve	104	3.05	32	0.93	72	2.11	208	6.10
Moderada	1629	47.81	681	19.98	872	25.59	3182	93.39
Graves	8	0.23	6	0.17	1	0.02	15	0.44
Mortales	0	0	1	0.02	1	0.02	2	0.05
Imputabilidad								
Definitiva	22	0.64	15	0.44	6	0.17	43	1.26
Probable	1593	46.75	643	18.87	226	6.63	2462	72.26
Posible	108	3.16	50	1.46	40	1.17	198	5.81
Condicionada	18	0.52	12	0.35	674	1978	704	20.66
Total	1741	51.10	720	21.13	946	27.76	3407	100

Fuente: Elaboración propia

En cuanto al grupo de edad, los adultos resultaron ser los de mayor notificación de reacciones de baja frecuencia. Esto en correspondencia con el mayor porcentaje de los reportes recibidos, que pertenecen a este grupo poblacional, tanto en el presente trabajo, como en los informes nacionales del sistema de Farmacovigilancia. Así también en la investigación realizada por Ríos-Quintana y Estrada-Hernández en México¹³, el grupo de edad más susceptible de padecer una reacción adversa a medicamentos, fue de 45 a 65 años. En un estudio donde se analizaron las notificaciones presentadas por los alumnos del tercer año, de la carrera de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba¹⁴ durante el año 2018, predominó el grupo de edad de 20 a 40 años en un 58%. La no coincidencia con esta investigación, pudiera estar relacionada con la edad de la muestra utilizada, donde los jóvenes eran los que predominaban.

En los ancianos es frecuente el efecto cascada, lo cual es un problema serio relacionado con la prescripción de medicamentos en este grupo poblacional, ya que al no ser identificado el efecto secundario que produce un fármaco, debido a que los síntomas se pueden erróneamente atribuir a otra enfermedad o al proceso de envejecimiento, más que a la terapia farmacológica instaurada, el paciente es tratado con otro fármaco. Esto incrementa el riesgo de sufrir reacciones adversas a los medicamentos, y de interacciones que pueden ser relevantes. Por lo tanto, los 896 reportes de RAM en ancianos se deben tener en consideración, en el momento de prescribir fármacos a este grupo poblacional.

El sexo femenino fue el más relacionado con las notificaciones de baja frecuencia de aparición, este resultado concuerda con lo reportado en la literatura tanto a nivel internacional,¹³⁻¹⁴ como nacional⁸. La mujer tiene una mayor tendencia a la automedicación, y a acudir con mayor frecuencia a los centros de asistencia médica, por lo que este aumento del consumo de fármacos se relaciona con mayor frecuencia de ocurrencia de RAM. No obstante, no se debe considerar el sexo como un marcador de riesgo para una RAM, porque no se conocen los mecanismos que provocan estos efectos. Pero desde el punto de vista numérico, las tasas de RAM son mayores en las mujeres y se relaciona con menor metabolismo hepático femenino, un mayor consumo de medicamentos, sus responsabilidades socio familiares y con los cambios hormonales en el climaterio, que provocan mayor frecuencia de osteoporosis que en el hombre. A pesar de estos elementos, existe una variabilidad considerable en el momento de establecer determinantes precisos en cuanto a la relación sexo y RAM.

El predominio de la erupción cutánea coincide con lo revisado en los estudios nacionales descriptivos de la base de datos de Farmacovigilancia¹⁵, así como la Identificación de señales en reacciones adversas de baja frecuencia en Cuba, período 2004 al 2010¹⁶. También en un estudio sobre reacciones adversas a medicamentos en una población colombiana, 2007-2013¹⁷, predominaron los trastornos de la piel y anexos con el 35.3 %. En el artículo de Ríos-Quintana R y col¹³ las reacciones adversas a medicamentos en piel fueron las más reportadas. Estos resultados están dados ya que como expresa Chávez Lemus y col⁴, la piel es un órgano directamente implicado en

los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas, en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos.

Con relación a los grupos de medicamentos implicados en las reacciones adversas, los analgésicos y los antibacterianos tienen una prescripción elevada por lo que un gran número de pacientes son expuestos a los riesgos de RAM que generan estos fármacos. Estos resultados no desacuerdan con lo reportado por Furones y col¹⁸ sobre reacciones adversas no descritas en embarazadas cubanas y donde los grupos farmacológicos con más notificaciones fueron los antimicrobianos. También en el estudio de notificaciones de la universidad de Córdoba¹³ las drogas más comúnmente reportadas fueron analgésicos.

En un estudio de reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en Colombia¹⁹, el 80.5 % de éstas, se asoció a los antibióticos sistémicos. Machado-Alba y col¹⁶ observaron los fármacos antiinfecciosos de uso sistémico como los grupos con más reportes.

El comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia de aparición en cuanto a gravedad e imputabilidad, es similar al reportado en la literatura científica nacional⁸⁻¹⁵. Según datos de la investigación de reacciones adversas en la base de datos de Colombia¹⁶ el 49.4 % de las reacciones adversas a medicamentos, se catalogaron como moderadas. En los resultados de la tesis de Tanguila Andi²⁰ se presenta la incidencia de RAM de tipo moderada en un 65 % y en el 90 % a la categoría probable. Similares resultados fueron publicados por García Milian y colaboradores²¹.

Conclusión

En Matanzas, en el quinquenio del 2014-2018 se reportaron reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en su mayoría ocasionales y probables en piel y anejos, producida por analgésicos y antimicrobianos en el sexo femenino y adultos, de moderada intensidad. Se pone a disposición de las instituciones de salud el patrón riesgo-beneficio de los medicamentos que contribuye a la prescripción racional, como estrategia en la priorización y optimización de los recursos en salud.

Referencias

1. Pérez-Ricart A., Gea Rodríguez E., Gil Máñez E., Pérez-Feliu A., Roca Montañana A., Pascual Martínez O. Implicación del farmacéutico de hospital en la Farmacovigilancia [E-book] El Farmacéutico Hospital. 2017; 211: 10-14. Disponible en: http://elfarmacéuticohospital.es/actualidad/en-profundidad/item/download/567_548822dfe706b13f0379f91ddb86ef4a

2. Kaeding M, Schmälter J, Klika C., Timely and Correct Transposition of Pharmacovigilance across Member States [Internet] Pharmacovigilance in the European Union Duisburg: Springer, 2017 [citado enero de 2020]. Disponible en: http://doi.org/10.1007/978-3-658-17276-3_4

3. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Capítulo 1 "Inención de fármacos y la industria farmacéutica" [E-book] Mc Graw Hill Medical 7.13a ed., 2018 ISBN: 978-1-25-958473-2. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=166182795>

4. Chávez-Lemus FA., Reynoso-Von Drateln C., Rodríguez-Martínez N. Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente Periodo 2004-2012. [Internet] Revista Mexicana de Dermatología. 2014;58:339-345. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2014/rmd144d.pdf>

5. Maza Larrea JA., Luz María Aguilar Anguiano LM., Mendoza Betancourt JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente [Internet] Revista Sanidad Militar Mexicana 2018; 72(1):47-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/sanidadmilitar>

6. World Health Organization, Global Patient Safety Challenge on Medication Safety: Medication without harm [Internet] WHO: World Health Organization, WHO/HIS/SDS/2017.6; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.f.jsessionid=E9230D83B2FB8C5CC0A95E8D61B94668?sequence=1>

7. Lundin T., Postive trends for VigiBase: 12 million reports & counting. [Internet] Uppsala Reports-Covering the world of pharmacovigilance- 2016; 72: 14-15. Disponible en: <http://www.sefap.it/web/upload/34744.pdf>

8. Hanna Pedersen & Sara-Lisa Fors. VigiBase-global reporting trends [Internet] Uppsala Reports-Covering the world of pharmacovigilance- 2011; 55:6-7. Disponible en: http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_201112/25748.pdf

9. Naranjo C, Usoa EB. Reacciones adversas a medicamentos. En: Métodos de farmacovigilancia clínica [Internet] IRIS PAHO, 1992; Capítulo 14;(330-350). Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/3133/Metodos%20en%20farmacologia%20clinica.pdf?sequence=1>

10. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P., Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana [Internet] ECIMED. OPS/ENSAP, La Habana, Cuba, 2013;pp.120. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-707756>
11. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2018; 44(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2018/csp181f.pdf>
12. Jiménez López G, Alonso Orta I., Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; La Habana: 2015. Disponible en: <http://web.archive.org/web/20200206034127/http://files.sld.cu:80/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
13. Ríos-Quintana R y Estrada-Hernández LO., Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana [Internet] Medicina Interna de México, 2018; 34(2):173-187. Disponible en: <http://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2073>
14. López Pfister C, Virga C, Aguzzi A, De Leonardi G, De Leonardi A, López V., Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Resumen [Internet] Facultad de Ciencias Médicas; Universidad Nacional de Córdoba; 2018;pp.699. Disponible en: <http://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/download/21495/21152/61229>
15. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, et al., Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. [Internet] Revista Cubana de Salud Pública 2014;40(4):263-275. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400003&lng=es
16. Santos Muñoz L., Identificación de señales en reacciones adversas de baja frecuencia. Cuba 2004-2008. Tesis para optar por el título de Máster en Farmacoepidemiología. Ciudad de La Habana: ENSAP; 2010.
17. Machado-Alba JE, Londoño-Builes MJ, Echeverri-Cataño LF, et al., Reacciones adversas a medicamentos en una población colombiana, 2007-2013 : análisis de bases de datos [Internet] Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud, 2016; 36:59-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2781>
18. Furones Mourelle A., Druyet Castillo D., López Aguilera AF., Cruz Barrios MA., Jiménez López G., Reacciones adversas no descritas en embarazadas de Cuba. Rev. Cubana de Farmacia. 2015; 49(2):291-303. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2015/rcf152i.pdf>
19. De las Salas R., Díaz-Agudelo D., Reacciones adversas a medicamentos en neonatos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo neonatal en Barranquilla, Colombia [Internet] Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud 2017; 37(1):33-42 <http://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3192>
20. Tanguila Andi O.L., Elaboración de un plan piloto para el desarrollo del sistema de Farmacovigilancia dirigido a pacientes de hospitalización en el área de medicina interna, del hospital José María Velasco Ibarra de Tena. Tesis [Repositorio en Internet] Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; Colecciones: Bioquímica y Farmacia: Ecuador; 2016. Disponible en: <http://dspace.espech.edu.ec/handle/123456789/5710>
21. García Milian, AJ., González del Sol M., Carbonell Liuba A., Reid Armenteros L., López Puig P., Pérez Martínez L., El consumo de medicamento y su medición [Internet] Virtual Health Library, La Habana, 2ª ed. 2015 pp.106. <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-782206?lang=en>