

Vigilancia activa centrada en el paciente desde la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos

Jiménez López, Giset¹
Alfonso Orta, Ismary²
Robaina González, Roselí³
Borrero Coss, Naivis Orquídea⁴
Mosqueda Gorina, Carlos⁵
Portuondo Sánchez, Carmen⁶

¹ Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), La Habana, Cuba, giset@cecmecmed.cu

² CECMED, La Habana, Cuba, ismary@cecmecmed.cu

³ CECMED, La Habana, Cuba, roseli@cecmecmed.cu

⁴ Departamento Provincial de Análisis y Planificación de Medicamentos. Santiago de Cuba, Cuba

⁵ Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba, cmosqueda@infomed.sld.cu

⁶ CECMED, La Habana, Cuba, carmen@cecmecmed.cu

Resumen

Introducción: Los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública y su amplia utilización los convierte en un problema de salud importante. Los pacientes se consideran en la actualidad fuente importante de reporte de reacciones adversas en Cuba.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente las reacciones adversas a medicamentos reportadas de forma activa por pacientes a la Autoridad Reguladora Nacional.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal que utilizó el método de vigilancia activa centrada en el paciente en tres provincias seleccionadas (Pinar del Río, La Habana y Santiago de Cuba) en el 2016. Se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a variables clínico demográficas.

Resultados: En el 2016 se recibieron 257 reportes de RAM por pacientes. Predominaron los reportes del sexo femenino (67,3 %). Los medicamentos más reportados fueron el BCG inmunoterápico, el captopril y el CIPRESTA®. Por su parte las RAM más notificadas fueron la diarrea, somnolencia, epigastralgia y la erupción cutánea. Predominaron los efectos adversos moderados (59,9 %), probables (81,3 %) y frecuentes (67,7 %).

Conclusiones: El reporte por pacientes en el país provee información temprana y confiable sobre las experiencias posibles reacciones adversas de un determinado fármaco u otro producto farmacéutico, por lo que constituye así una valiosa fuente de información para generar alertas sobre seguridad de medicamentos y tomar decisiones por parte de la autoridad reguladora.

Palabras clave: vigilancia activa, reacciones adversas, farmacovigilancia, reporte por pacientes.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son hoy el principal recurso para el mantenimiento de la salud, permiten al hombre alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar; pero a la vez que controlan o erradican una enfermedad, pueden provocar reacciones adversas o efectos indeseables.¹

La reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que tiene lugar a dosis que se aplican normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.^{2,3} Este término en la actualidad incluye las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, el abuso y el uso incorrecto de medicamentos.⁴

Las RAM son el objeto de estudio de la farmacovigilancia y esta a su vez es la actividad de la salud pública que se ocupa de identificar y valorar las consecuencias del uso de los medicamentos en la población o en subgrupos de pacientes, pero sobre todo de las RAM que estos provocan.⁵

Las circunstancias en las que se desarrolla actualmente la relación clínica y, sobre todo, la asunción voluntaria por parte de los pacientes de un papel activo en la curación de sus enfermedades, permite considerar la posibilidad de recoger información directa de estos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos.^{6,7}

A nivel internacional la notificación directa de RAM por los pacientes se ha puesto ya en marcha en algunos países, en los que se utilizan diferentes métodos de notificación.^{8,9} Por ejemplo, Estados Unidos inició el programa de notificación de RAM en el 1993 a través de una página web, correo postal y teléfono. Canadá, al igual que Dinamarca inició su programa en el año 2003 a partir de los métodos de notificación antes mencionados e incorporaron el fax.¹⁰⁻¹² Para el 2008, las notificaciones por pacientes suponían el 30 % del programa de farmacovigilancia canadiense y el 20 % de notificaciones que se recibieron en los Países Bajos.^{11,12} Otros países como Italia, Suecia, Reino Unido y Noruega iniciaron sus programas entre los años 2004 y 2010.^{7,11,12}

Cuba ha dado los primeros pasos para incluir la participación activa al paciente en el reporte de RAM. Un primer antecedente¹³ ha sido la implementación de un programa de reporte de efectos adversos basado en comunicación espontánea, a partir de un estudio de notificación directa por pacientes en Guantánamo, el que permitió implementar un programa de reporte por pacientes en la provincia. Los resultados de dicho programa proporcionaron datos importantes a la Dirección Provincial de Salud y al Ministerio de Salud Pública. Otro estudio nacional publicado¹⁴ hace un acercamiento al reporte realizado por la población mayor de 15 años de edad, y se obtuvo como resultado que el patrón de reacciones adversas a medicamentos referido por la población encuestada fue similar al que muestra la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Además, en el país se realizan acciones dirigidas a los pacientes, las que incluyen un programa de televisión “La dosis exacta”, que orienta cómo proceder ante RAM y posibles interacciones medicamentosas.

Sin embargo, a pesar de que existe un modelo oficial para el reporte directo de RAM por pacientes 33-36-03 y un proyecto ramal sobre la promoción del uso racional y seguro de los medicamentos en la población cubana, hasta la fecha solo se cuenta con los estudios antes mencionados y la estrategia pasiva para la vigilancia ha mostrado escasos resultados.¹⁵

Por lo antes expuesto, se hace necesario combinar métodos de vigilancia activa con la notificación espontánea (pasiva) en el país y en el 2014 comienza a funcionar una estrategia de vigilancia activa por puntos focales con el objetivo de fortalecer la farmacovigilancia. Unido a esto el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su actividad como Autoridad

Reguladora Nacional de Medicamentos, tiene como línea de trabajo fomentar en la población el reporte activo de RAM, fundamentalmente en poblaciones especiales sobre la base de que estos son los más propensos a presentar un efecto adverso al medicamento.¹⁵

Conocer y evaluar convenientemente el impacto que las reacciones adversas tienen en las vidas de las personas es un objetivo primordial de la farmacovigilancia, necesario para la toma de decisiones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos y las posibles medidas reguladoras a desarrollar.

Por lo antes expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo caracterizar clínica y epidemiológicamente las reacciones adversas a medicamentos reportadas de forma activa por pacientes a la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED).

II. MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal que utilizó el método de vigilancia activa centrada en el paciente en tres provincias seleccionadas (Pinar del Río, La Habana y Santiago de Cuba) en el 2016. Se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a variables clínicas y demográficas como la edad (pediatría: menores de 19 años, adultos: entre 19 y 59 años y geriatría: 60 años y más), el sexo y los antecedentes patológicos personales, el nivel de atención de salud así como variables propias de las reacciones adversas (tipo de RAM, sistema de órganos afectado, medicamentos sospechoso, grupo farmacológico, intensidad, imputabilidad y frecuencia).

La intensidad se clasificó como leve, moderada, grave y mortal y la imputabilidad como definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) según Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.¹⁶ Por su parte, la frecuencia se clasificó como frecuente, ocasional, rara y no descrita posterior a la revisión del Formulario Nacional de Medicamentos.¹⁷

La vigilancia activa consistió en el empleo de monitores que en visitas a farmacias comunitarias y hospitalarias, así como en consultas médicas, entrevistaron a pacientes y se les brindó el modelo de reporte de RAM. Los propios pacientes completaron el modelo de reporte y solicitaron ayuda al monitor si tuvieron dudas o inquietudes para el llenado de dicho modelo.

Durante el periodo del estudio se incluyeron los reportes de pacientes directos al CECMED, estos y los reportes procedentes de los monitores se incluyeron en una base de datos creada al efecto. En el procesamiento de los resultados se utilizó estadística descriptiva y estos se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

Se tuvo en cuenta el principio de voluntariedad del paciente para participar. En el cómputo de la información en la base de datos no fueron considerados los datos de identidad personal, ya que esa información tuvo carácter confidencial.

III. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 257 reportes de RAM provenientes de pacientes, 243 de ellos provenientes de estudios de investigación (90, 3 %), y 14 reportes directos a la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED) (5,4 %).

En la tabla 1 se aprecia el predominio de pacientes del sexo femenino, en todos los grupos de edades con el 67,3 % y aquellos con edades entre 19 y 59 años (adultos) con 46, 3 %, seguidos de los mayores de 60 años (geriatría) con el 45,1 %.

Tabla 1 Distribución de pacientes que reportaron reacciones adversas medicamentosas según sexo y grupo de edades.

Grupo de edad	Mujer		Hombre		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Pediatría	19	10,9	3	3,56	22	8,6
Adultos	79	45,7	40	47,6	119	46,3
Geriatría	75	43,3	41	48,8	116	45,1
Total	173	67,3	84	32,7	257	100

Fuente: Base de datos de reporte de pacientes. CECMED

Un bajo porcentaje de pacientes (18,7 %) notificaron antecedentes patológicos personales (48 personas) Los antecedentes patológicos personales más reportados por estos fueron en primer lugar la hipertensión arterial 19 pacientes (39,6 %), seguido por el asma bronquial 12 pacientes (25 %), la diabetes mellitus 6 pacientes (12,5 %), la artrosis 5 pacientes (10,4 %), la úlcera péptica y la cardiopatía isquémica, estas últimas con 3 pacientes respectivamente para el 6,2 %.

Según nivel de atención, 244 reportes procedían de la atención primaria de salud para el 94,9 % y solo 13 se originaron a partir de la atención secundaria (5,1 %).

En la actualidad, las RAM constituyen un problema importante, que suscita la atención de profesionales, organizaciones, administraciones y autoridades sanitarias, ya que representan un problema de la salud pública de importancia mundial al estar asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de los tratamientos, así como también a un elevado costo médico.¹⁸

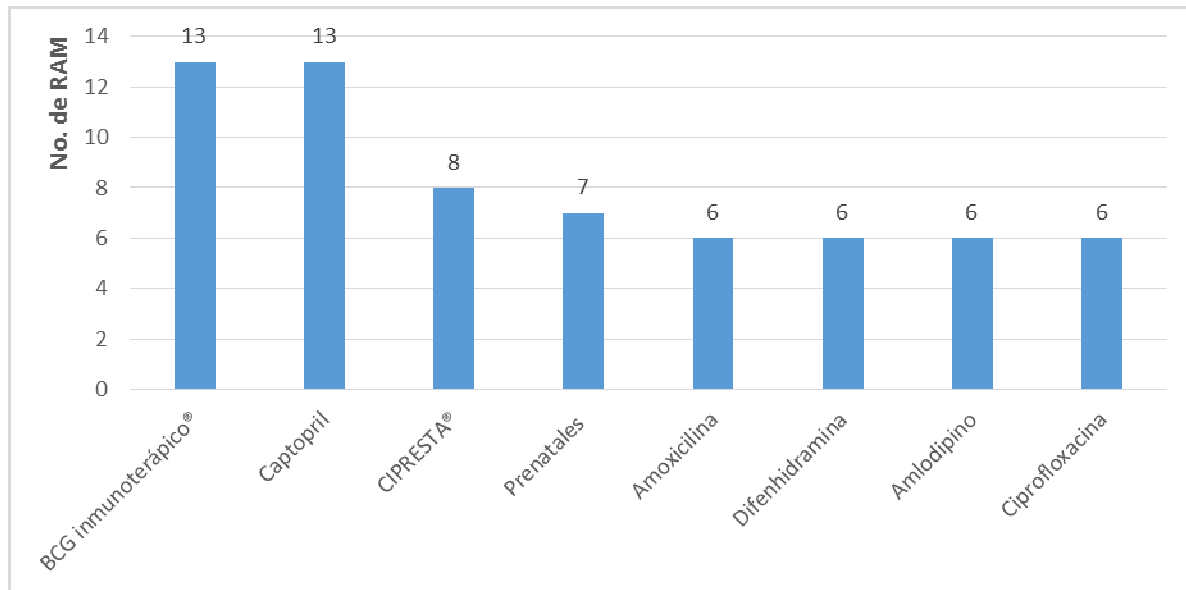
Diversos estudios¹⁹⁻²² procedentes del Reino Unido plantean que los reportes de pacientes tienen mayor número de sospecha de RAM en comparación con los informes de profesionales, describen reacciones con más detalles, generan señales más potenciales que los reportes de profesionales, refieren además que el método de notificación aporta información al sistema de farmacovigilancia.

En Cuba, estos resultados a partir de la vigilancia activa aún son preliminares, pero se comprueba que los pacientes son una fuente confiable de reporte, pues las notificaciones además de tener calidad en su dato primario, permiten la caracterización y clasificación de las reacciones adversas, lo que aporta conocimiento al sistema de farmacovigilancia. Además, se constata la utilidad del método de vigilancia activa centrado en los pacientes.

El predominio de las reacciones adversas reportadas por la población femenina se corresponde con lo referido en la literatura. Aunque el sexo femenino no es un factor de riesgo, existen estadísticas que indican un porcentaje mayor de reacciones adversas en las féminas. Entre las causas que se describen para explicar este hallazgo están: la menor masa corporal, mayor automedicación, mayor consumo de fármacos, la actividad hormonal relacionada con la menopausia y estados como el embarazo que afecta el metabolismo y la respuesta a los medicamentos.²³

En los grupos de edades, se habla del predominio de reportes de RAM por ancianos en un metaanálisis realizado por Puche Cañas y otros,²⁴ donde se registra el 23 % de reporte en este grupo de población. En Cuba, Beltrán y colegas,²⁵ obtienen el 43 % de notificaciones de RAM por ancianos y en el 2015 Martínez YE²⁶ refiere el 50,4 %, los cuales son similares a los obtenidos en la presente investigación.

Los medicamentos más reportados fueron el BCG inmunoterápico® y el captopril con 13 reportes cada uno (5,1 % respectivamente). Le siguió el CIPRESTA® con el 3,1 % y las tabletas prenatales con el 2,7 %; se encontraron además, la amoxicilina, la difenhidramina, el amlodipino y la ciprofloxacina. Estos se observan en la figura 1. No obstante, hubo más de cincuenta medicamentos diferentes reportados que abarcaron la totalidad de los grupos farmacológicos disponibles en el país.



Nota: En barras el número de reportes de RAM para cada medicamento

Figura 1. Medicamentos productores de RAM más reportados por los pacientes

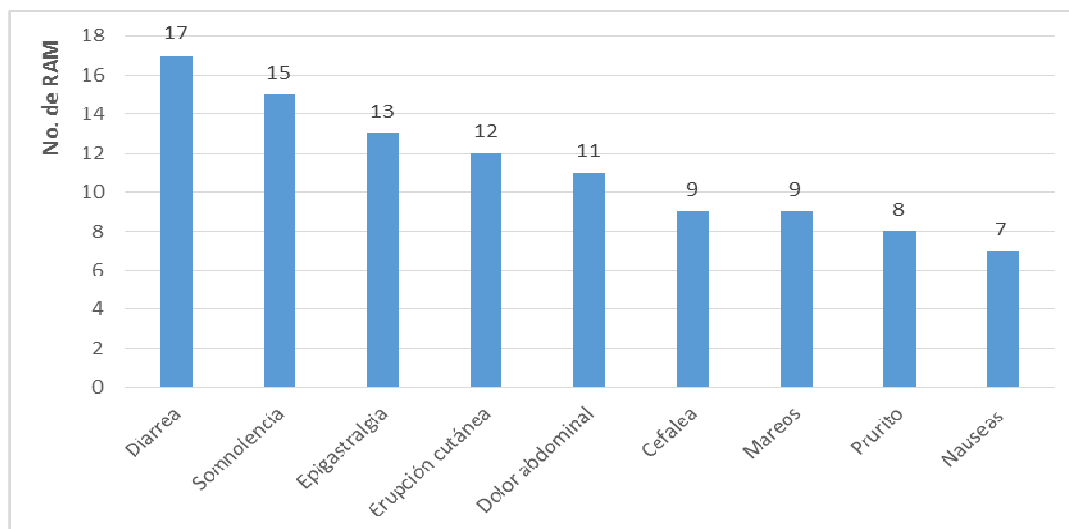
Los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia causaron efectos adversos fueron los antibacterianos con un total de 43 (16,7 %) y los antihipertensivos con 25 reportes (9,7 %). El tercer lugar correspondió a los analgésicos no opioides con 16 reportes (6,2 %). En general, hubo representación de la totalidad de grupos farmacológicos existentes en el cuadro básico de medicamentos.

Resultan de interés los medicamentos productores de reacciones adversas reportados por la población de forma activa, el BCG inmunoterápico se relacionó con reportes de dolor y ardor al orinar, el captopril con tos y el anticonceptivo hormonal CIPRESTA® con trastornos digestivos. Estas reacciones adversas están incluidas en el resumen de características del producto, descritas para estos medicamentos. Sin embargo, estos resultados difieren a su vez de los medicamentos más notificados por los profesionales en el sistema pasivo de farmacovigilancia.²⁷ Este hallazgo demuestra la necesidad de contar con notificaciones de RAM a partir de los propios pacientes con el fin de establecer comparaciones con los reportes de profesionales y generar señales para estudios futuros por parte de la Autoridad Reguladora.

En la figura 2 se observan los tipos de reacciones adversas más reportados por los pacientes en el periodo del estudio. La RAM más reportada fue la diarrea con 17 notificaciones (6,6 %), seguido de la somnolencia con 15 notificaciones (5,8 %), la epigastralgia 13 notificaciones (5,1 %), la erupción cutánea 12 notificaciones (4,7 %) y el dolor abdominal con 11 notificaciones (4,3 %), entre otras.

Estos tipos de RAM se corresponden con los sistemas de órganos más afectados. Predominaron los sistemas digestivo con 79 reportes (30,7 %), nervioso central 50 reportes (19,4 %) y la piel 37 reportes (14,4 %). Otros sistemas de órganos notificados fueron el respiratorio, el cardiovascular, el general, el sistema psiquiátrico entre otros.

Los tipos de reacciones adversas encontrados en la investigación se corresponden a su vez con los sistemas y órganos más afectados, resultado similar a estudios internacionales y nacionales. A nivel internacional, estos resultados concuerdan con los publicados por Puche Cañas E y otros, donde los sistemas más afectados son el digestivo (39,3 %), la piel (23,5 %) y el sistema nervioso central (14,2 %).²⁴



Nota: En barras el número de reportes para cada tipo de reacción adversa
 Figura 3. Tipos de reacciones adversas más reportados por los pacientes.

A nivel nacional, Alonso y otros,²⁸ notifican la afectación del sistema digestivo (13,3%), la piel y el sistema nervioso central como las más frecuentes. Asimismo, Beltrán Y registra una afectación del sistema digestivo en el 23,3 %, piel (22,1 %) y sistema nervioso central (15,1 %).²⁴ Martínez Y concluye que el sistema digestivo es el más afectado (30,7 %), seguido del sistema nervioso central (24,1 %) y la piel (18,2 %).²⁵

Según intensidad, predominaron las reacciones adversas moderadas con 154 reportes (59.9 %), seguidos por aquellas leves con 97 reportes (37,7 %) y 6 notificaciones de reacciones adversas graves para el 2,3 %. Estas últimas en su totalidad se correspondieron con reacciones de hipersensibilidad, dependientes de los pacientes.

De acuerdo a la imputabilidad, las reacciones adversas clasificadas como probables (209, 81,3 %) ocuparon el primer lugar, seguidas de aquellas clasificadas como posibles (38, 14,8 %) y 8 reacciones adversas se clasificaron como definitivas, es decir, hubo re exposición del medicamento con reaparición del efecto adverso (3,1 %).

Por último, el resultado de frecuencia de la reacción adversa mostró que predominaron aquellas clasificadas como frecuentes con 174 notificaciones (67,7 %), seguidas de las ocasionales 58 reportes (22,6 %), las no descritas 15 reportes (5,8 %) y las raras con 10 reportes (3,9 %). La sumatoria de las ocasionales, raras y no descritas se denominan en farmacovigilancia como reacciones de baja frecuencia de aparición, lo que puede explicar que los pacientes las reportaron en el 32,3 %.

Estudios internacionales que tratan acerca de la clasificación de las RAM según intensidad, registran el 86 % de reacciones moderadas.²⁹ Una revisión sistemática realizada en México,³⁰ plantea igualmente el 81,3 % de RAM moderadas. Por su parte, Aagaard y otros,³¹ en Europa muestran el 51,1 % de RAM moderadas-graves reportadas por paciente.

A nivel nacional, los reportes del sistema de farmacovigilancia²⁷ describen por parte de los profesionales, un predominio de RAM moderadas, de igual forma, en este estudio se corrobora similar resultado en los reportes de pacientes, lo cual podría estar en relación con la metodología empleada, ya que al propiciar la notificación activa de los enfermos, estos informan todos los efectos indeseables que sufren,

aquellos que motivan un cambio de tratamiento, disminución de dosis o necesidad de acudir a un servicio de urgencia.

Este estudio tiene como limitaciones el tiempo que dedican los monitores a la recogida de los datos; son especialistas que dedican tiempo parcial a la actividad de farmacovigilancia. Por otra parte, el nivel de conocimientos de los pacientes podría influir en la notificación de RAM, ya que algunos no mostraron interés en el reporte y otros omitieron datos necesarios por lo que hubo que revisar y esclarecer el modelo de notificación de RAM antes de incorporarlos a la base de datos.

IV. CONCLUSIONES

Como conclusión se puede exponer que el reporte por pacientes provee información temprana y confiable sobre las experiencias con un determinado fármaco u otro producto farmacéutico y sus posibles reacciones adversas, por lo que constituye así una valiosa fuente de información. En Cuba, debido a la educación e información apropiadas que tiene la población, el paciente no solo va a reportar efectos adversos a fármacos convencionales, sino a productos biológicos así como preparados y técnicas de medicina natural y tradicional y otros utilizados en un tratamiento médico.

Los resultados que tiene el proyecto de vigilancia activa centrada en el paciente son importantes para la toma de decisiones se la Autoridad Reguladora de Medicamentos en relación con la seguridad del paciente.

REFERENCIAS

1. Furones JA, Pérez J. Necesidad de la Farmacoepidemiología. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 1-14.
2. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Ginebra: OMS; 2015. Acceso: 4 Ener 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
3. Acciones a desarrollar en el sistema cubano de Farmacovigilancia para notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos. PNO: 001; Edición: 01. La Habana: Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública; 2003. Acceso: 4 Ener 2016. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/pno-notificacion.pdf>
4. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97
5. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D. C: OPS, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2011.
6. La Seguridad del paciente: Un Reto Europeo. 13-15 Abril DE 2005. Varsovia: Consejo de Europa; 2005. Acceso: 2 Mar 2017. Disponible en: http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517_decl_varsovie_en.asp
7. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. Engl J Med. 2010;362:865-9

8. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L. Adverse drug reaction reporting in the UK. A retrospective observational comparison of yellow card reports sub-mitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf.* 2010; 33: 775-88.
9. van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg LT. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting A new Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf.* 2003; 26: 211-7.
10. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63:148-56
11. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK Yellow Card Scheme: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011; 15:1-234.
12. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action Internat.* 2010. Acceso: 2 Mar 2017. Disponible en: <https://consumers.cochrane.org/sites/consumers.cochrane.org/files/public/uploads/10%20May%202010%20Report%20Direct%20Patient%20Reporting%20of%20ADRs.pdf>
13. Trabanca Y. Implementación de un Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes [tesis] La Habana 2010. Trabajo de investigación para optar por el título de Máster en Farmacoepidemiología.
14. Alonso L, García AJ, López P, Yera I, Blanco N. Patrón de reacciones adversas a medicamentos referidas por la población mayor de 15 años. Cuba. Año 2007. [Internet]. *Rev Cubana Med Gen Integ.* 2009; [citado 25 mayo 2017]. 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252009000100004
15. Jiménez López G. Desarrollo del programa de farmacovigilancia activa dirigido a pacientes, para la regulación de la seguridad de los medicamentos. CUBA 2014-2016. [Internet]. 2016. [citado 25 mayo 2017]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/proyecto_farmacovigilancia_activa_pacientes.pdf
16. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 25 mayo 2017]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
17. Formulario Nacional de Medicamentos. Cuba. La Habana: Ministerio de Salud Pública; [Internet]. 2016. [citado 25 mayo 2017]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/>
18. López GE, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32 (1):19-3
19. Pedersen H, Fors SL. VigiBase –global reporting trends. Uppsala reports [Internet]. 2011 [citado 2 marzo 2017]; 55: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://whoumc.org/graphics/25749.pdf>
20. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. [Internet]. *Drug Saf.* 2013; 36 (3):199-206. [citado 2 marzo 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444232>
21. Krska J, Anderson C, Murphy E, Avery AJ. How patient reporters identify adverse drug reactions: a qualitative study of reporting via the UK Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* 2011; 34(5):429-36. Access: 2017 Abr 23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21513365>

22. Herxheimer A. Cochrane Adverse Effects Methods Group. Notificación de pacientes: la perspectiva del paciente. [Internet].2010. Acceso: [citado 2 marzo 2017].. Disponible en: www.aemg.cochrane.org
23. Martin R, Biswas P, Freemantle S, Pearce G, Mann R. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: Analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46:505-11.
24. Puche E, Luna JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. [Internet].*An Med Inter.* (Madrid). 2007; 24(12). [citado 15 mayo 2017].. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021271992007001200003&lng=es.
25. Rodríguez O, Yera IB, Alonso L, García AJ, Debesa F. Descripción de la información que le brinda el médico al paciente durante el acto de prescripción en Marianao, Cuba. *Boletín Fármacos.* 2008. Acceso: 26 Abr 2017. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/jan07.pdf>
26. Martínez YE. Reacciones adversas a medicamentos reportadas por pacientes. Municipio Pinar del Río. 2014 [tesis]. La Habana: ICBP “Victoria de Girón”; 2015.
27. Informe Anual del Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología 2011-2014. La Habana: MINSAP; 2011. Acceso: 15 May 2017. Disponible en: <http://cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>
28. García AJ, Alonso L, Rodríguez O, Yera IB, Debesa F, López P. Consumo de medicamentos en la población cubana mayor de 15 años, año 2005. *Bol Fármacos.* 2008;11(2). Acceso: 17 Abr 2017. Disponible en: [http://www.boletinfarmacos.org/042008/Prescripción,_Farmacia_y_Utilización Investigaciones.asp](http://www.boletinfarmacos.org/042008/Prescripción,_Farmacia_y_Utilización_Investigaciones.asp)
29. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensivemonitoring of adverse drugreactions in hospitalizedpatients of two medical units at a tertiarycareteaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 3(4). Access: 2017 Abr 21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326101>
30. Rosete A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2011; 18(3).Acceso: 15 Jun 2016. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2011/ms113b.pdf>
31. Aagaard L, HougaardNielsen L, Holme Hansen E. Consumer Re-ported of Adverse DrugReactions, A RetrospectiveAnalysis of theDanish Adverse DrugReaction Data base from 2004 to 2006. *DrugSaf.* 2009;32:1067-74