

Caracterización de las reacciones adversas reportadas en la Atención Primaria de Salud de la provincia de Las Tunas en el primer semestre del año 2019

Characterization of adverse reactions reported in Primary Health Care in the province of Las Tunas in the first half of 2019

Lilisbeth de la Caridad Benítez Rojas¹  , Nataly Rodríguez González¹ , Osbel Castro Querol¹ , Antolín René Benítez Rojas² , Sahily de la Caridad Rojas Pérez¹ 

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

²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Policlínico Docente “Manuel Piti Fajardo”. Las Tunas, Cuba.

Recibido: 24 de mayo de 2022 | Aceptado: 05 de junio de 2022 | Publicado: 01 de agosto de 2022

Citar como: Benítez-Rojas L, Rodríguez-González N, Castro-Querol O, Benítez-Rojas A, Rojas-Pérez S. Caracterización de las reacciones adversas reportadas en la Atención Primaria de Salud de la provincia de Las Tunas en el primer semestre del año 2019. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2022 [citado Fecha de Acceso]; 18(2):e874 Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/874>

RESUMEN

Introducción: una parte sustancial del uso de los medicamentos se lleva a cabo en atención primaria, de ahí la necesidad del estudio y control de las reacciones adversas en este nivel de atención.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas medicamentosas reportadas en la atención primaria de salud en la provincia Las Tunas, en el primer semestre de 2019.

Método: estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal. El universo estuvo constituido por los 1061 reportes realizados en el periodo y la muestra por los 212 pacientes que reportaron reacciones adversas en la atención primaria y que fueron registrados en la unidad coordinadora provincial de farmacovigilancia en el primer semestre de 2019. Se utilizó un muestreo probabilístico intencionado. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: predominó el grupo etario de 61 años y más (29,71 %), el sexo femenino (69,3 %) y el sistema de órgano piel (35,4 %). En el caso de la frecuencia, causalidad y severidad, correspondió a frecuentes (66,5 %), moderadas (58,9 %) y probables (67 %). El motivo de prescripción más común fue la hipertensión arterial (21,6 %), el medicamento más reportado el captopril (10,84 %), el grupo farmacológico más común fue el de los antibacterianos (63 %) y la reacción adversa más frecuente fue tos (10,8 %).

Conclusiones: se caracterizaron las reacciones adversas en la atención primaria de salud en la provincia de Las Tunas en el primer semestre de 2019.

Palabras clave: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Farmacovigilancia; Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos; Preparaciones Farmacéuticas; Utilización de Medicamentos; Atención Primaria de Salud.

ABSTRACT

Introduction: a substantial part of the use of drugs is carried out in primary health care, hence the need for the study and control of adverse drug reactions at this level of care.

Objective: to characterize adverse drug reactions reported in primary health care in Las Tunas province, in the first semester of 2019.

Methods: pharmacovigilance, observational, descriptive and cross-sectional study. The universe was constituted by the 1061 reports made in the period and the sample by the 212 patients who reported adverse reactions in primary health care and who were registered in the provincial pharmacovigilance

coordinating unit in the first semester of 2019. Purposive probability sampling was used. Descriptive statistics were used.

Results: age group 61 years and older (29,71 %), female sex (69,3 %) and skin organ system (35,4 %) predominated. Frequency, causality and severity corresponded to frequent (66,5 %), moderate (58,9 %) and probable (67 %). The most common reason for prescription was arterial hypertension (21,6 %), the most reported drug was captopril (10,84 %), the most common pharmacological group was antibacterials (63 %) and the most frequent adverse reaction was cough (10,8 %).

Conclusions: adverse reactions in primary health care in Las Tunas province in the first semester of 2019 were characterized.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Pharmaceutical Preparations; Drug Utilization; Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La atención primaria forma parte integrante del sistema nacional de salud, del que constituye la función central y el núcleo principal. Comprende actividades de promoción de la salud, educación sanitaria, prevención de la enfermedad, asistencia sanitaria, mantenimiento y recuperación de la salud, así como la rehabilitación física y el trabajo social.⁽¹⁾

Una parte sustancial de la prescripción de los medicamentos se lleva a cabo en atención primaria, y por tanto, los efectos no deseados de los tratamientos farmacológicos deben ser estudiados y controlados en este nivel. Sin embargo, son escasos los estudios que investigan la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en atención primaria.

Los medicamentos son productos claves en la eliminación y el control de numerosas enfermedades, en el bienestar general de la población y en el incremento de la esperanza de vida a nivel global. Para su uso los medicamentos requieren diversos estudios, no sólo para demostrar su eficacia, sino también para determinar su seguridad, y garantizar su efectividad en la población general y evitar la ocurrencia de reacciones adversas.⁽²⁾

Las RAM han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”.^(3,4) Estas son relativamente comunes, se consideran el 6,5 % de todos los ingresos hospitalarios y una mortalidad del 2 %. A pesar de esto, es reconocido que las RAM se encuentran infranotificadas.⁽⁵⁾

La toxicidad de los fármacos es compleja y difícilmente valorable, por el número de factores que intervienen en su producción. La farmacovigilancia se define como la actividad de salud pública que tiene como objetivo identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados.^(6,7)

La información sobre eficacia y seguridad de un medicamento cuando se comercializa es limitada debido a que la información procede fundamentalmente de ensayos clínicos con escasos pacientes (centenares o hasta pocos miles) y de corta duración. Además, los pacientes han sido seleccionados según sus características clínicas (estudios con poca validez externa) y evaluados bajo condiciones de control específicas. Estos datos se van evaluando a lo largo de toda la vida de los medicamentos y, si en algún momento se considera que el balance beneficio riesgo es desfavorable, se procede a suspender su comercialización.^(3,7)

La farmacovigilancia entonces es una actividad vital que contribuye al bienestar del paciente y a la mejora de la salud pública, pues las reacciones adversas disminuyen significativamente la calidad de vida y aumentan el número y duración de los ingresos hospitalarios y la mortalidad.

El conocimiento sobre la nocividad derivada del uso de los medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras. Por ello, dado el arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe, y en caso de la ocurrencia de RAM, la capacidad del mismo para detectarlas.⁽⁸⁾

Conocer los diversos efectos de los medicamentos utilizados en atención primaria es de vital importancia, ya que este nivel es el pilar básico de la prevención y promoción en salud. En la APS se debe evitar la ocurrencia de estas reacciones tomando todas las medidas establecidas a nivel mundial, y si estas ocurren, tratarlas de forma pertinente para preservar la vida del paciente. La presente investigación se desarrolló con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas medicamentosas reportadas en la atención primaria de salud en la provincia Las Tunas, en el primer semestre de 2019.

MÉTODO

Se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal en la base de datos de las reacciones adversas medicamentosas de la provincia Las Tunas, en el primer semestre de 2019.

El universo estuvo constituido por los 1711 registros de reacciones adversas del año 2019 y la muestra por 212 reportes de reacciones adversas reportadas durante del primer semestre de 2019, los cuales se seleccionaron mediante un muestreo no probabilístico intencional.

Se incluyeron todos los registros de pacientes mayores de 18 años con sospecha de RAM. Se excluyeron los registros de pacientes en edades pediátricas o que no presentaran los datos necesarios para el desarrollo de la presente.

Se estudiaron las variables: sexo, grupo de edad, sistema de órganos afectados, motivo de prescripción del fármaco y la necesidad de atención de urgencia. El motivo de prescripción y el sistema de órgano afectado se clasificaron de acuerdo al diccionario de términos de reacciones adversas de la OMS.⁽⁴⁾

La evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de reacciones adversas y los medicamentos se realizó según el programa internacional de farmacovigilancia, instituido por la OMS⁽⁹⁾, a través de la aplicación del algoritmo de Karsh y Lasagna⁽¹⁰⁾. En base a este algoritmo se clasificaron las RAM en: definitivas, probables, posibles, condicionales e improbables. Teniendo en cuenta dicho programa, se evaluó la severidad de estas y fueron clasificadas en leves, moderadas, graves o mortales, de acuerdo al efecto provocado en el individuo y la frecuencia de ocurrencia de las mismas. Se identificaron, además, la vía de administración predominante, los medicamentos que mayores reportes notificaron (que hayan reportado 5 o más reacciones adversas), las reacciones y sistema de órganos.

Para el análisis de los datos se empleó estadística descriptiva, mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. En la realización de la investigación se respetaron los principios de bioética.

RESULTADOS

Se encontró predominio de pacientes del sexo femenino (69,3 %) y el grupo etario de 61 años y más (29,7 %). El sistema de órganos piel con constituyó el sistema con mayor número de RAM reportadas (35,4 %) (tabla 1). Del total de pacientes con RAM, 48 requirieron atención de urgencia.

Según frecuencia de la RAM reportada, predominaron las frecuentes (66,5 %), según severidad predominaron las moderadas (58,9 %) y según causalidad las probables (67 %) (tabla 2). No se encontraron reacciones graves o mortales.

Tabla 1. Distribución según edad, sexo y sistema de órgano más afectado de los pacientes con reacciones adversas reportadas en la Atención Primaria de Salud, Las Tunas, primer semestre de 2019

Característica	No.	%
Sexo		
Femenino	147	69,3
Masculino	65	30,7
Grupo de edades		
19-30 años	40	18,9
31-40 años	21	10
41-50 años	41	19,3
51-60 años	47	22,1
61 y más	63	29,71
Sistema de órgano		
Piel	75	35,4
General	49	23,1
Digestivo	41	19,3
Respiratorio	23	10,8
Cardiovascular	16	7,5
Genitourinario	4	1,8
Endocrino	2	0,94
Sistema Nervioso Central	2	0,94

Tabla 2. Distribución por frecuencia, severidad y causalidad de las reacciones adversas medicamentosas notificadas

Aspectos	No.	%
Frecuencia		
Frecuente	141	66,5
Ocasional	49	23,1
No descrita	12	5,6
Rara	10	4,7
Severidad		
Leve	87	41,1
Moderada	125	58,9
Causalidad		
Probable	142	67
Posible	63	29,7
Condicional	2	0,94
Definitiva	4	1,8
No relacionada	1	0,47

La hipertensión arterial (21,6 %) constituyó la principal causa de prescripción de fármacos y la vía de administración predominante fue la oral (72,6 %).

La reacción adversa más reportada fue la tos (10,8 %), seguido de urticaria (8,9 %), y epigastralgia (8 %) (tabla 3).

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas

Reacción adversa	No.	%
Tos	23	10,8
Urticaria	19	8,9
Epigastralgia	17	8
Erupción cutánea	10	4,8
Cefalea	10	4,8
Náusea	9	4,2
Mareo	9	4,2
Vómito	8	3,8
Reacción alérgica	7	3,3
Rash	7	3,3
Prurito	7	3,3
Taquicardia	6	2,8
Sudoración	6	2,8
Enrojecimiento	6	2,8
Irritación	6	2,8
Edema	4	1,9
Eritema	4	1,9
Diarrea	4	1,9
Dermatitis	3	1,4
Inflamación	3	1,4
Fatiga	3	1,4
Calambre	3	1,4
Dolor abdominal	3	1,4
Sequedad en la boca	2	0,9
Retención urinaria	2	0,9
Palpitaciones	2	0,9
Lipotimia	2	0,9
Hipotensión	2	0,9
Galactorrea	2	0,9
Disnea	2	0,9
Escozor rectal	2	0,9
Bradicardia	2	0,9
Depresión	2	0,9
Debilidad en pierna	2	0,9
Dolor sitio de inyección	2	0,9
Otro	11	5,1
Total	212	100

Los grupos farmacológicos que motivaron un mayor número de reportes fueron los antibacterianos (29,7 %), antihipertensivos (19,8 %) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (18,3 %) (tabla 4).

En el caso de los medicamentos más reportados, se analizaron aquellos con al menos 5 reportes. Se encontró como medicamento causante de un mayor número de reportes al captopril (10,84 %) (tabla 5).

Tabla 4. Grupo farmacológico con mayor número de reportes de reacciones adversas medicamentosas

Grupo farmacológico	No.	%
Antibacterianos	63	29,7
Antihipertensivos	42	19,8
AINES	39	18,3
Medicina Natural y Tradicional	16	7,5
Antiasmáticos	9	4,2
Antialérgicos	6	2,8
Antiinflamatorios y antipruriginosos	4	1,9
Otros	3	1,4
Antipsicóticos	4	1,9
Sedantes y ansiolíticos	4	1,9
Relajantes musculares	4	1,9
Vitaminas y minerales	3	1,4
Antieméticos	3	1,4
Vacunas	2	0,9
Desinfectantes y antisépticos	2	0,9
Catárticos y laxantes	2	0,9
Antiácidos y antiulcerosos	2	0,9
Escabicidas y pediculicidas	2	0,9
Antigotosos	2	0,9
Total	212	100

Tabla 5. Medicamentos con mayor número de reportes de reacciones adversas medicamentosas

Medicamento	No.	%
Captopril	23	10,84
Dipirona	15	7,1
Enalapril	10	4,8
Azitromicina	10	4,8
Aminofillina	8	3,8
Amoxicilina	8	3,8
Cefalexina	8	3,8
Metronidazol	8	3,8
Paracetamol	7	3,3
Atenolol	5	2,4
Ciprofloxacina	5	2,4

DISCUSIÓN

La infranotificación de sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios, es un fenómeno común en todos los países. Es difícil, sin embargo, corregirla, ya que su amplitud es desconocida y muy variable. Para haberse analizado solo 6 meses, 212 parece un número alto de notificaciones, pero realmente se considera bajo con respecto a la alta cantidad de medicamentos que se consumen en la Atención Primaria de Salud.

Dentro de las causas que pudieran incidir en esta infranotificación, es que se reporta aquello que le sea evidentemente atribuido al fármaco, muchas veces relacionado con problemas de calidad, sin reconocer

aquellos síntomas “normales”, por ya estar descritos en la literatura. Otros factores que pudieran relacionarse a esto son el desconocimiento sobre la vigilancia de poblaciones especiales, la dificultad para diferenciar entre los síntomas de las comorbilidades y la reacción adversa, el insuficiente conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia, el poco dominio desde el punto de vista farmacológico de las contraindicaciones y de las interacciones medicamentosas y la baja percepción del riesgo de RAM por los profesionales y pacientes.^(11,12)

Cumpliendo con el modelo del profesional egresado de la carrera de Medicina, se considera necesario un conocimiento amplio sobre las características de los medicamentos, las reacciones que estos pudieran generar y tratar de no subvalorar una reacción que esté ocurriendo en un paciente como muy común. De igual forma, si bien es imposible que un facultativo conozca a gran profundidad cada uno de los fármacos existentes, si debe conocer aquellos fármacos de común prescripción, así como aquellos indicados a los grupos de pacientes con enfermedades con elevada incidencia en el radio de acción del Médico. De igual forma, se hace necesario educar a la población sobre las RAM, sus formas de presentación y la toma de medidas ante su aparición.

Se ha calculado que el riesgo de reacciones en el género femenino es de 1,5 veces mayor^(3,7), debido a los factores farmacocinéticos que las mismas presentan por su diferencia en masa corporal, efecto del primer paso y actividad del sistema citocromo P450, incluso pudieran verse involucradas las diferencias hormonales de las mismas.⁽⁴⁾

En el caso de la edad, la mayor incidencia ocurrió en aquellos mayores de 61 años, hecho que coincide con lo reportado en la literatura.⁽¹²⁾ Varios son los factores que influyen en este resultado, sin embargo, es necesario remarcar el papel del envejecimiento en la concomitancia de enfermedades en un paciente, y por ende, la necesidad de estar polimedicado. La polifarmacia se reporta como elemento común en los adultos mayores que reportan RAM, debido a las iteraciones medicamentosas que ocurren en un polimedicado.

De igual forma, en el adulto mayor se ve afectada la farmacocinética de los fármacos, con una menor absorción del medicamento, alteraciones en su distribución debido a cambios en la composición corporal y en las concentraciones séricas de albúmina, un descenso del metabolismo hepático y una disminución de la tasa de filtración glomerular.^(13,14)

Otros trabajos realizados en la provincia, pero en análisis general de grupos farmacológicos en específico como los AINES⁽¹⁵⁾ y la MNT⁽¹³⁾, señalan que el sistema piel fue el que más reacciones adversas reportó, seguido del aparato digestivo. Esto se encuentra en contradicción con la literatura mundial que plantea que debido a que la vía oral de administración es la más utilizada por la población, las reacciones adversas gastrointestinales deberían ser las más frecuentes. En este trabajo ambos tipos de reacciones tuvieron alta incidencia, con predominio de las afectaciones de la piel.

Llama la atención el porcentaje elevado de reacciones clasificadas como moderadas. Debido a su fisiopatología y mecanismos de producción, las RAM moderadas obligan al uso de disímiles esquemas de tratamiento con medicamentos, lo que incide de forma importante en el incremento del costo de atención sanitaria. Puede deberse quizás a que la mayoría de reacciones leves no son reconocidas como tal por parte de la población y esta no acude a los consultorios o policlínicos a reportarlas, ya que dentro de su clasificación se encuentra que estos efectos pueden ser tolerables por la mayoría de las personas.⁽¹⁴⁾ Demuestra esto la necesidad inminente de una educación extensiva a la población sobre el reconocimiento de las RAM y la necesidad de su reporte.

Es conocida la alta incidencia de los trastornos cardiovasculares en la población cubana, siendo la primera causa de mortalidad en el año 2019.⁽¹⁶⁾ Entre ellas, la mayor incidencia se le atribuye a la HTA, de ahí que su predominio como principal causa de prescripción de fármacos sea de esperarse. Las intervenciones relativas a modificar estilos de vida constituyen el eje central de la prevención de la HTA y forman parte indisoluble del tratamiento integral del paciente hipertenso, por lo que representa una tarea de la atención primaria ayudar con esta prevención. Desde hace décadas existe evidencia sostenible de que el

tratamiento farmacológico en la HTA reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves como el ictus, infarto, insuficiencia cardíaca y otras, explicándose así la alta prescripción de estos medicamentos.⁽¹⁷⁾

Un estudio realizado en 2021⁽¹⁸⁾ que analiza las RAM de baja frecuencia, identificó que, en relación a los grupos de medicamentos implicados en las reacciones adversas, los antibacterianos generaron un mayor número de reportes. Esto se encuentra en concordancia con los resultados del presente estudio, donde la mayoría de reacciones fueron producidas por antimicrobianos. Jimenez-Lopez y col.⁽¹⁹⁾ encontraron que los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia causaron efectos adversos fueron los antibacterianos y los antihipertensivos; similares resultados fueron reportados por la presente investigación.

En la actualidad existe una tendencia a que los cubanos usen los productos naturales para la atención primaria de la salud. Esto provoca el abuso de los medicamentos preparados con plantas medicinales, muchos de los cuales podrían no tener efectividad probada y provocar una serie de efectos adversos.⁽²⁰⁾ En el presente estudio los fármacos derivados de la MNT constituyeron el cuarto grupo de fármacos que más reportes de RAM generaron.

El fármaco que más reacciones adversas produjo fue el captopril, el cual dentro de su grupo farmacológico es el que más reacciones adversas provoca según la literatura mundial, quizás por la presencia de un grupo tiol en su estructura.⁽²¹⁾ Este es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la transformación de la enzima angiotensina I en angiotensina II, con lo que se obtiene una limitación del efecto vasoconstrictor de esta enzima a nivel periférico. Los IECA son excelentes fármacos antihipertensivos bien en monodosis o en combinación con otros antihipertensivos, principalmente con diuréticos.⁽¹⁷⁾

La reacción adversa más reportada fue la tos, algo que se encuentra en relación con el medicamento que más reacciones adversas provocó, explicado por su mecanismo de acción relacionado a la bradiquinina.⁽¹⁷⁾

Se concluye que, los adultos mayores pasada la sexta década de vida y del sexo femenino fueron propensos a sufrir de reacciones adversas medicamentosas. Las reacciones adversas coincidieron en su mayoría con reacciones frecuentes de severidad moderada, donde los grupos farmacológicos y medicamentos que generaron mayor número de reportes fueron prescritos para la solución de enfermedades comunes en el entorno cubano.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición. LdlCBR se encargó de la conceptualización y administración del proyecto.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiner Hernández L, Cruz Caballero BA, Orozco Muñoz C. La participación comunitaria como eje de la atención primaria de la salud. EDUMECENTRO [Internet]. 2019 [citado 21/03/2022]; 11(1):218-233. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742019000100218&lng=es.

2. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horiz. Sanitario [Internet]. 2019 [citado 21/03/2022]; 18(1):7-15. Disponible en: <https://doi.org/10.19136/hs.a18n1.2514>.
3. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 [citado 21/03/2022]; 154(5):178-184. Disponible en: <https://medes.com/publication/150135>
4. World Health Organization. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala: WHO [Internet]; 2012 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61056?show=full>
5. Lodhi H, Thompson J. Adverse drug reactions. Anaesthesia and intensive care medicine [Internet]. 2018 [citado 21/03/2022]; 21(4):212-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029920300114>
6. MINSAP. Programa Nacional de Medicamentos de Cuba. Formulario Nacional de Medicamentos [Internet]. 2014 [citado 21/03/2022]. p. 2-6. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=861>
7. Maza Larrea JA, Aguilar Anguiano LM, Mendoza Betancourt JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente [Internet] Revista Sanidad Militar Mexicana [Internet]. 2018 [citado 21/03/2022]; 72(1):47-53. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047
8. García Milián AJ, Santos Muñoz L, Ciria Martín Al. Inmunología y consumo de medicamentos: reacciones adversas de baja frecuencia tipo B. Rev.Med.Electrón. [Internet]. 2018 [citado 21/03/2022]; 40(2):406-419. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200016&lng=es.
9. Jiménez G, Alfonso I, Calvo DM, López M, Broche L, Lara C, et al. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
10. Moron RF. Farmacología General .2daEd. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 pp.145 - 195.
11. Alfonso I. Reacciones adversas a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. Convención Salud [Internet]. 2015 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <https://www.convencionsalud2015.sld.cu/index.php/convencionsalud/2015/paper/viewPaper/819>
12. Esteban JÓ, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa LC. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2017 [citado 21/03/2022]; 91:e201712050. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424&lng=es
13. Rúa-del-Toro M, Benitez-Rojas Ld, Rojas-Pérez Sd, Pupo-Pérez Y. Reacciones adversas a los analgésicos no opioides notificadas en Las Tunas, 2017 hasta primer semestre de 2019. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2020 [citado 21/03/2022]; 45(6):e2490. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2490>
14. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw Hill Medical 7.13ª ed. [Internet], 2018 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=166182795>
15. Rojas-Pérez S, Benítez-Rojas LdC, Rúa-del-Toro M, Espinosa-Palacio D, Gallardo-Pedraza AM. Cinco años en el registro de reacciones adversas a fitofármacos notificadas en Las Tunas. Revista Electrónica Dr.

- Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2019 [citado 21/03/2022]; 44(5):e1982. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1982>.
16. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud [Internet]. 2020 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
17. Pérez Caballero MD, León Álvarez Jorge Luis, Dueñas Herrera Alfredo, Alfonzo Guerra Jorge Pablo, Navarro Despaigne Daysi A., de la Noval García Reinaldo et al . Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev cubana med [Internet]. 2017 [citado 21/03/2022]; 56(4):242-321. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232017000400001
18. Santos Muñoz L, García Milián AJ, Sánchez Pérez D, Laguardia Aldama D. Reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia en Matanzas, Cuba 2014-2018. Horizonte sanitario [Internet]. 2021 [citado 21/03/2022]; 20(1):[aprox.10 pp]. Disponible en: www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-74592021000100049&script=sci_arttext
19. Jiménez López G, Alfonso Orta I, Robaina González R, Borrero Coss NO, Mosqueda Gorina C, Portuondo Sánchez C. Vigilancia activa centrada en el paciente desde la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos. Convención Internacional de Salud CubaSalud [Internet]. 2018 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewPDFInterstitial/1208/376>
20. Santos Muñoz L, García Milián A, Marín Montes de Oca N, Laguardia Aldama D, Sánchez Pérez D, Cabrera Benítez L. Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural. Revista Cubana de Medicina Natural y Tradicional [Internet]. 2019 [citado 21/03/2022]; 2(1):[aprox. 10 pp]. Disponible en: <http://www.revmnt.sld.cu/index.php/rmnt/article/view/82/64>
21. Arribas Arribas G. Toxicodermias por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina [Internet]. 2018 [citado 21/03/2022]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/30288>