

Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017

Adverse reactions to the ten most reported drugs in Matanzas 2014-2017

MSc. Leidys Santos Muñoz^{1*}
Dr. C. Ana Julia García Millian²
Dra. Anailín Álvarez Martínez³

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

² Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

³ Dirección Provincial de Salud de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: eidys.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la toxicidad de los fármacos es compleja y difícilmente valorable, por la cantidad de factores que intervienen en su producción, como modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. La importancia de estas reacciones está dada por la frecuencia y gravedad con que un fármaco o familia de fármacos las producen.

Objetivo: caracterizar las principales reacciones adversas que provocan los medicamentos, los grupos de edades con más riesgos, los sistemas de órganos que se afectan, la frecuencia, imputabilidad y la intensidad de las mismas.

Materiales y métodos: estudio observacional, descriptivo, de serie de casos en farmacovigilancia. El universo fue las reacciones adversas de los 10 fármacos más notificados por la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia en Matanzas,

en el periodo 2014-2017. Se estudiaron las variables: medicamentos, grupo farmacológico, datos demográficos, nivel de atención, tipo de efecto adverso, intensidad, imputabilidad y frecuencia.

Resultados: se notificaron 10 fármacos con 2 216 reacciones. La vacuna pentavalente fue la más notificada, con un 17,6 %, seguido por la amoxicilina y las penicilinas. Predominó el sexo femenino con 1 279 reportes, (59,1 %) y los adultos, con 1 010 notificaciones, (46,6 %). La atención primaria de salud fue la de mayor número de notificaciones, 2 082 reportes, (96,1 %). Las principales reacciones fueron: la erupción cutánea, la fiebre y la urticaria. Predominaron reacciones moderadas; 1 972 reportes, (91,1 %), aquellas clasificadas como probables, 1 887 reportes, (87,1 %) y las frecuentes con 1 284 reportes, (59,2 %).

Conclusiones: el sistema de farmacovigilancia en la provincia proporcionó sistemáticamente información sobre la seguridad de los medicamentos, lo que permitió el conocimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos presentes en el mercado, así como los más usados.

Palabras clave: farmacovigilancia; reacciones adversas; medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: drugs toxicity is complex and of difficult assessment, due to the quantity of factors intervening in its production, like emergency way, duration, and seriousness of the adverse reactions. The importance of these reactions is given by the frequency and seriousness a drug or a drug family produces them.

Objective: to characterize the main adverse reactions caused by medicines, the age groups having higher risk, the most affected systems of organs, frequency, imputability and intensity.

Material and methods: descriptive, observational study of a series of cases in pharmacovigilance. The universe was the adverse reactions of the ten drugs most reported by the Provincial Coordinating Unit of Pharmacovigilance in the period 2014-2017. The studied variables were: drugs, pharmacological group, demographic data, health care level, kind of adverse effect, intensity, imputability and frequency.

Results: ten drugs were reported with 2 216 reactions. The pentavalent vaccine was the most reported one, with 17.6 %, followed by amoxicillin and penicillin. There was a predominance of the female sex with 1 279 reports (59.1 %), and adult people with 1 010 reports (46.6 %). The highest number of reports was made by the primary health care, 2 082 (96.1 %). The main reactions were skin rash, fever and urticaria. There was a predominance of mild reactions: 1 972 reports (91.1 %); reactions classified as probable: 1 887 reports (87.1 %); and frequent ones: 1 284 reports (59.2 %).

Conclusions: the pharmacovigilance system in the province systematically provided information on drugs' safety that allowed knowing the benefit-risk relation of the medicines that are in the market, and also which are the most used ones.

Key words: pharmacovigilance; adverse reactions; medicines.

Recibido: 18/09/2018.

Aceptado: 18/03/2019.

INTRODUCCIÓN

La toxicidad de los fármacos es compleja y difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. La importancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) está en función de la frecuencia con que un fármaco o familia de fármacos las producen y de su gravedad.⁽¹⁾

Los ensayos clínicos necesarios para autorizar un medicamento incluyen un reducido número de pacientes, disponen de un tiempo de exposición al fármaco relativamente corto, y presentan condiciones de utilización distintas a las de la práctica clínica real. Suelen excluirse niños, ancianos, embarazadas, pacientes polimedcados o pluripatológicos. La información que ofrecen sobre las reacciones adversas es limitada y es necesario seguir vigilando el perfil de seguridad de los medicamentos tras su autorización.⁽¹⁾

Tal vigilancia es el objetivo de la farmacovigilancia, que 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.⁽¹⁾

La farmacovigilancia es una actividad vital que contribuye al bienestar del paciente y a la mejora de la salud pública, ya que las reacciones adversas disminuyen significativamente la calidad de vida y aumentan el número y duración de los ingresos hospitalarios y la mortalidad.⁽¹⁾

En su origen ha estado unida al método clínico, por medio del cual se trata de establecer en cada paciente la etiología de la enfermedad que padece, lo que trasladado a este estudio sería establecer la posible relación de causalidad existente entre un medicamento y una sospecha de reacción adversa. Aunque este método sigue siendo muy importante, con el tiempo ha ido ganando peso el uso del método epidemiológico, no solo para resolver los problemas de causalidad, sino también para conocer el impacto para la salud pública de la seguridad de los medicamentos y la evaluación de la efectividad de las medidas de prevención o de minimización de riesgos.⁽²⁾

La farmacovigilancia se inició en 1961 tras el problema de talidomida, que hizo ver la necesidad de seguir vigilando los medicamentos una vez comercializados para tener la capacidad de detectar este tipo de problemas. Así nació, bajo el auspicio de la OMS, el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Actualmente participan más de 100 países y su base de datos (VigiBase) contiene más de siete millones de notificaciones.⁽¹⁾

En Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como autoridad nacional reguladora (ANR), coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Este sistema funciona con la participación de diferentes efectores centrales con funciones y responsabilidades bien definidas.⁽³⁾

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, como uno de los subsistemas, está integrado por la Unidad Coordinadora Nacional y pertenece a la Dirección de Medicamentos y Tecnología Médica del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Tiene un total de 16 responsables provinciales, con un programa de FV pasiva en todo el país.⁽⁴⁾

Para contribuir a evitar la ocurrencia de RAM y disminuir su impacto sanitario, se requiere realizar un proceso de análisis de riesgo. Es necesario disponer de los tipos de reacciones adversas, los medicamentos responsables, la gravedad, la frecuencia y los factores de riesgos, entre otros.⁽⁵⁾

No existen estudios que permitan analizar el comportamiento de las reacciones adversas en los diez fármacos más notificados, en la provincia de Matanzas. Se realiza esta investigación con el objetivo de caracterizar las principales reacciones adversas que provocan los medicamentos, los grupos de edades con más riesgos, los sistemas de órganos que se afectan, la frecuencia, imputabilidad y la intensidad de las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que empleó el método de farmacovigilancia de serie de casos, a partir de la notificación espontánea de reacciones adversas, en los años comprendidos entre el 2014 y el 2017, en Matanzas.

La información necesaria se obtuvo de la base de datos provincial de Farmacovigilancia, denominada FarmaVigiC. Esta base almacena los datos contenidos en los modelos oficiales de notificación de sospechas de RAM y datos de evaluación de dichos efectos adversos. Como fuente de información está validada por el sistema de farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional.

Del total de reacciones incluidas en la base de datos provincial, en los años comprendidos del 2014 al 2017, se eligieron las que correspondieron con las reacciones adversas de los 10 fármacos que más notificaciones de RAM tenían, según el campo "medicamento sospechoso". Para confeccionar una nueva base de datos con la aplicación Microsoft Excel, denominada como base de datos secundaria, que conservó todos los campos presentes en la FarmaVigiC.

Se estudiaron variables como el fármaco sospechoso (amoxicilina, dipirona, carbamazepina) y su grupo farmacológico (antibacterianos, anticonvulsivantes, analgésicos no opioides), sexo, el grupo de edad pediatría: menor de 18 años, adultos: 18 a 59 años y geriatría: 60 años y más), procedencia de la notificación (atención primaria o secundaria), el tipo de efecto adverso (erupción cutánea, fiebre, dolor abdominal), la intensidad (leve, moderada, grave o mortal), imputabilidad (definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) y la frecuencia de aparición (frecuente, ocasional, rara y no descrita). Esta operacionalización se realizó de acuerdo a las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. ⁽⁴⁾

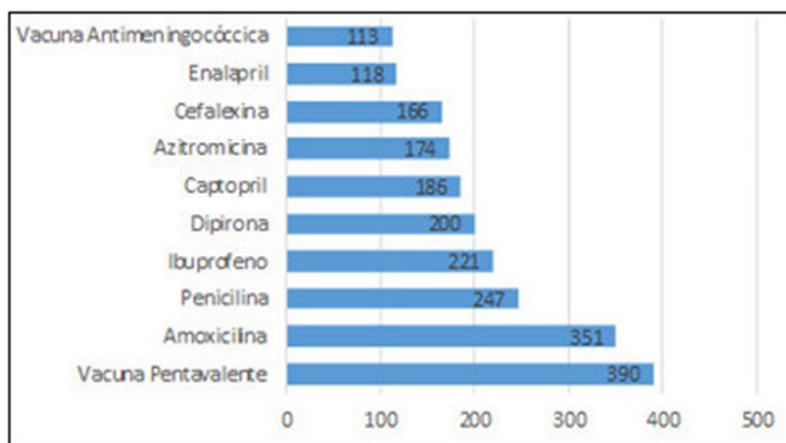
Se realizó una revisión bibliográfica y documental. Para resumir la información se emplearon las medidas de frecuencia relativa y proporciones.

Desde el punto de vista ético, la información referida a los pacientes se omitió respetando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

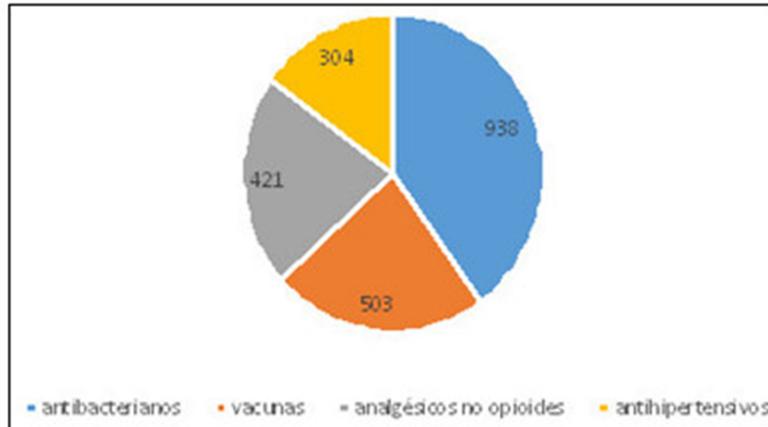
En el período analizado se evaluaron un total de 5 671 notificaciones de sospecha de RAM, con un promedio de 1 417 notificaciones por año, y una tasa de reporte en este período de 4,2 notificaciones por cada 1 000 habitantes.

Los 10 fármacos más frecuentes se puede apreciar que totalizaron 2 216 RAM notificadas. La vacuna pentavalente fue el fármaco que más reacciones adversas reportó, con un 17,6 % del total de RAM, seguido por la amoxicilina y las penicilinas. (Gráf. 1)



Gráf. 1. Distribución de los 10 medicamentos que más se notificaron con reacciones adversas.

Los grupos farmacológicos que representan a los 10 medicamentos más frecuentes, se exponen en el gráfico 2. Predominaron los antibacterianos con 938 reportes.



Gráf. 2. Grupos farmacológicos que que representan a los 10 medicamentos que más se notificaron con reacciones adversas.

Las características demográficas de las RAM producidas por los 10 fármacos estudiados, se tipifican en la tabla 1. Predominó el sexo femenino con 1 279 reportes (59,1 %) y los adultos de 19 a 59 años con 1 010 notificaciones (46,6 %).

Tabla 1. Características de los pacientes con reacciones adversas de los 10 fármacos más notificados Matanzas. 2014-2017

Variable	No.	%
Sexo n= 2166		
Femenino	1279	59,1
Masculino	887	40,9
Grupo de edad (años)		
Pediatría(hasta 18 años)	813	37,5
Adultos (19 a 59 años)	1010	46,6
Geriatría (60 y más)	343	15,8

Base de Datos de Farmacovigilancia Provincial.

La procedencia de la notificación de RAM se presenta en la tabla 2, el mayor número de notificaciones proceden de la atención primaria de salud con 2 082 reportes para un 96,1 %.

Tabla 2 . Procedencia de la notificación de los 10 fármacos más notificados Matanzas. 2014-2017

Nivel de atención	No.	%
APS	2082	96,1
AS	84	3,9
Total	2166	100

Base de Datos de Farmacovigilancia Provincial.

Entre las principales tipos de RAM se encontraron la erupción cutánea, con 536 reportes, le siguieron la fiebre y la urticaria, con 406 y 121 notificaciones respectivamente. La tabla 3 muestra ejemplos de tipos de RAM producidos por los 10 fármacos más notificados en Matanzas.

Tabla 3. Ejemplos de RAM de los 10 fármacos más notificados. Matanzas. 2014-2017

Fármacos	Ejemplos de RAM
Vacuna pentavalente	fiebre, eritema, irritabilidad
Amoxicilina	erupción cutánea, urticaria, diarrea
Penicilina	erupción cutánea, urticaria, shock anafiláctico.
Ibuprofeno	erupción cutánea, gastritis, urticaria
Dipirona	gastritis, erupción cutánea, dolor abdominal
Captopril	tos seca, erupción cutánea, edema angioneurótico
Azitromicina	diarrea, erupción cutánea, dolor abdominal
Cefalexina	erupción cutánea, urticaria, diarrea.
Enalapril	edema de la glotis, tos seca
Vacuna Antimeningococcica	Fiebre, eritema, irritabilidad

Base de Datos de Farmacovigilancia Provincial.

En cuanto a la intensidad, imputabilidad y frecuencia de las RAM predominaron las RAM moderadas, con 1972 reportes, (91,1 %). Las clasificadas como probables con 1 887 reportes, para un 87,1 % y las frecuentes con 1 284 reportes, para un 59,2 %. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de las reacciones adversas según intensidad, imputabilidad y frecuencia

Variables	No.	%
Intensidad n= 2166		
Leve	192	8,8
Moderada	1972	91,1
Grave	2	0,09
Imputabilidad		
Definitiva	11	0,5
Probable	1887	87,1
Posible	74	3,4
Condicional	194	8,9
Frecuencia		
Frecuentes	1284	59,2
Ocasionales	448	20,7
Raras	209	9,6
No descritas	225	10,4

Base de Datos de Farmacovigilancia Provincial.

DISCUSIÓN

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario ha demostrado ser el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos.⁽⁶⁾

En los cuatro años de estudio los diez fármacos más reportados representaron el 39 % de total de las notificaciones, se destaca en primer lugar la vacuna pentavalente. Esta vacuna ha tenido una vigilancia desde sus inicios en todo el país, por lo que se orientó reportar todos sus efectos adversos durante su comercialización. Además, el sistema establece que se deben reportar todas las reacciones que ocurren en menores de un año.⁽⁴⁾

Según Juan Roldán,⁽⁷⁾ un énfasis particular en las actividades de farmacovigilancia en Chile ha sido el tema de las vacunas que, como cualquier terapia, no están exentas de presentar riesgos y estos deben monitorizarse continuamente. Es por ello, que se requiere de la farmacovigilancia de las vacunas para la permanente evaluación de su perfil de seguridad, a través de una monitorización de los eventos supuestamente atribuidos a estos medicamentos y la inmunización de las vacunas que se administran en el país.

Entre los primeros diez fármacos se encuentran la amoxicilina y las penicilinas, así también la azitromicina y la cefalexina. Las infecciones son frecuentes en la vida de las personas, estas ocurren a cualquier edad y según su etiología, necesitan tratamiento antimicrobiano, de ahí que estos medicamentos sean ampliamente utilizados y expongan sus efectos terapéuticos e indeseables.

Estos datos coinciden con investigaciones nacionales, en un estudio del perfil de notificación de reacciones adversas producidas en los consumidores existe un predominio en los antimicrobianos (penicilinas).⁽⁸⁾

En una investigación de 10 años de reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba, se registraron 40 391 reportes de reacciones adversas a los antimicrobianos, y las reacciones a los antibacterianos representan el 86,5 %.⁽⁹⁾

En una investigación internacional de revisión de las bases de datos de reportes de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos en Colombia, los grupos con más reportes fueron los fármacos antiinfecciosos de uso sistémico, con un 25,5 %.⁽¹⁰⁾

El resto de los fármacos más notificados son del grupo antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los antihipertensivos. En una investigación realizada en Argentina, en el período 2006-2012, los fármacos involucrados en las RAM resultaron enalapril, amoxicilina y diclofenaco. Entre los grupos farmacológicos más implicados figuran los antibióticos betalactámicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y AINE.⁽¹¹⁾

Relacionado con los consumidores por automedicación incluye en primer lugar los fármacos pertenecientes al grupo farmacológico AINES -dipirona, ibuprofeno y ácido acetil salicílico, entre otros. Así también el perfil de notificación de reacciones adversas incluye además de los antibacterianos, a los analgésicos, los antipiréticos, los antiinflamatorios (ácido acetil salicílico) y los antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), lo que se corresponde con los resultados de la presente investigación.⁽⁸⁾

En cuanto al sexo, la literatura revisada expone, concordando con los resultados de la investigación, que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre para desarrollar reacciones adversas, lo que se ha relacionado con un menor metabolismo hepático femenino, mayor consumo de medicamentos y distintos factores biológicos como cambios hormonales, mecanismos inmunológicos y respuesta diferente a los fármacos, entre otros.⁽¹²⁾

En el estudio de caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba, 2007-2010 se concluye que se corresponde el mayor consumo en las mujeres. En la investigación de identificación de señales durante el

período 2004-2008 el sexo femenino prevaleció en las reacciones adversas, en un 65,9 %.^(8,13)

La idea del mayor "malestar de las mujeres" ha tenido explicaciones desde lo biológico y más reciente desde su determinación social. Una explicación podría ser que las mujeres son más dadas a manifestar o expresar su malestar que los hombres o, que las condiciones materiales de vida y sus funciones (materno, doméstico, sexual y otros) conllevan a una mayor morbilidad asociada.⁽¹⁴⁾

En cuanto al grupo de edad, los adultos resultaron ser los de mayor notificación de reacciones, lo que se corresponde 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.⁽¹⁵⁾

Los autores consideran que existe un subregistro o la necesidad de discriminar el dato según la tasa de reporte, puesto que en los ancianos los problemas de utilización de los medicamentos se incrementan notablemente, tienen más enfermedades crónicas y toman más fármacos que las personas más jóvenes.

En el anciano se producen cambios fisiológicos que se acentúan con la edad, que afectan a la absorción, la distribución y, en particular, a la eliminación de numerosos fármacos. Igual que en la farmacocinética, se deben considerar los cambios debidos a la edad y los derivados de enfermedades concomitantes.⁽¹⁶⁾

Ambos alteran la sensibilidad del anciano a los fármacos y la respuesta compensadora a su acción. La edad reduce la corteza prefrontal y afecta a los núcleos subcorticales monoaminérgicos. Se observa un enlentecimiento de las funciones mentales. Los sistemas dopaminérgicos, en especial los relacionados con el receptor disminuyen incluso aunque no haya parkinsonismo.⁽¹⁶⁾

El mayor número de notificaciones procedentes de la atención primaria de salud confirma que el nivel primario de salud es la principal fuente de reportes de RAM, lo que puede estar dado por la prioridad que el sistema sanitario de Cuba tiene como política prioritaria la medicina preventiva, cuyo pilar de desarrollo está en este nivel de atención, además la farmacoepidemiología trazó su estrategia con prioridad en la atención primaria de salud.

Investigaciones realizadas en Cuba y en diversos países coinciden con lo encontrado en la presente investigación, donde la mayor parte los tipos de RAM fue la erupción cutánea, la fiebre y la urticaria.

En el estudio de Machado Alba, et al.⁽¹⁰⁾, en Colombia, fueron los trastornos de la piel y anexos, (35,3 %); los trastornos generales, (14,2 %) y los trastornos del sistema gastrointestinal, (11,8 %).

En otro estudio lo más representativo fue la piel y sus anexos, el sistema orgánico más comprometido, en un 21,2 % de los casos.

Otros hallazgos muestran que las RAM en la piel predominaron para los grupos antibacterianos y antimicóticos, (51,6 % y 51,9 %) respectivamente.^(13,17)

Respecto a la intensidad los resultados de esta investigación coinciden con lo revisado en la literatura. En una revisión sistemática, la mayor parte de las RAM se clasifican como moderadas, (81,3 %); mientras que en la investigación colombiana, el 69,5 % de las reacciones adversas fueron moderadas.^(17,18)

En otra investigación acerca de las RAM en ancianos cubanos en un período de 10 años predominaron las RAM leves y moderadas.⁽¹⁹⁾

En la provincia de Cienfuegos se estudia el comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en el período del 2005-2010, la severidad de las sospechas de RAM reportadas muestra que las moderadas fueron las más frecuentes con más de la mitad de los casos reportados, (69,3 %).⁽²⁰⁾

La imputabilidad es otro de los ejes de clasificación de las RAM, en tal sentido el predominio de las RAM probables coincide con los informes anuales de Farmacovigilancia. En Cienfuegos, el mayor número de notificaciones son probables, para un 77,6 % , igualmente en Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición predominan las RAM probables, (66,5 %). Sin embargo, difiere de lo que se reporta en la investigación colombiana donde el 45,8 % de los reportes, se catalogan como posibles.^(15,17,20,21)

La evaluación de las RAM de acuerdo a la frecuencia de aparición no es un aspecto ampliamente abordado en las investigaciones de farmacovigilancia, no obstante, los resultados del estudio no difieren de los informes anuales de Centro Nacional de *Farmacovigilancia (CNFV)* de Cuba, donde la mayor parte de las RAM reportadas son consideradas como frecuentes. La notificación de RAM raras y no descritas, es un hecho de vital significación, pues va a ofrecer una información sobre efectos indeseables de baja frecuencia de aparición y de reacciones adversas no conocidas de los fármacos, lo que puede constituir una fuente de importantes señales para el sistema.⁽¹⁵⁾

La monitorización de la seguridad de los medicamentos es un elemento esencial para el uso eficaz de los medicamentos y para la atención médica de alta calidad.

El sistema de farmacovigilancia en la provincia proporciona, de forma continuada, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, lo cual permite incrementar el conocimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos presentes en el mercado y los de mayor uso.

Se recomienda el desarrollo de estrategias preventivas que promuevan un uso racional, científico y seguro de los fármacos, cuya finalidad es evitar daños a la salud de la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flórez J. Farmacología Humana. 6ta ed [Internet]. España: Elsevier S.L; 2013 [citado 12/06/2018]. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/farmacologia-humana-9788445823163.html>
2. de Abajo Iglesias FJ. Especialidades farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2000.
3. Hevia-Pumariega RB, Hernández Mullings AO, Pereda Rodríguez D, et al. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos. Anuario Científico. CECMED. 2012;10:39-53.
4. Jiménez G, Alfonso I, Calvo DM, et al. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011.
5. Furones Mourelle J, Bastanzuri Lara C, Calvo Barbado DM, et al. Farmacoepidemiología uso racional de medicamentos. La Habana: MINSAP; 2010.
6. Madurga Sanz M. Farmacovigilancia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2004.
7. Juan Roldán QF. Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];27(5):585-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300839>
8. García Milian AJ. Consumo de medicamentos y su medición. 2da ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2015.
9. Alfonso Orta I, Toledo Romaní ME, Coutín Marie G, et al. Reaccionesadversas a los antimicrobianos en Cuba 2003-2012. Rev Cubana de Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];42(2):294-05. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000200012
10. Machado-Alba JE, Ochoa-Orozco SA, Echeverri-Cataño LF, et al. Reaccionesadversas a medicamos en unapoblacióncolombiana, 2007-2013: análisis de bases de datos. Biomedica [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];36(1):59-66. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-779532>
11. Osicka Marinich RM, GruszyckiKisiel MR, Tauguinás Perez AL, et al. Perfil de reaccionesadversas a medicamentosnotificadas en Chaco, Argentina. Rev Cubana Farm [Internet]. 2014 [citado 12/06/2018];48(1):89-95. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100010
12. Mattison DR. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. Popul Ther Clin Pharmacol [Internet]. 2013 [citado 12/06/2018];20(3). Disponible en: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/364/296>

13. 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]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2010.
14. Díaz Bernal Z, García Jordá D. La perspectiva de género y la relación médico paciente para el problema de la infertilidad. Rev Cubana de Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 20/06/2018]; 37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000100009
15. MINSAP. Informe Anual [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017 [citado 20/06/2018]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia>
16. Florez J. Farmacología Humana. 3ra ed [Internet]. Barcelona: Masson S A; 1997 [citado 20/06/2018]. Disponible en: <https://christofermedicina.files.wordpress.com/2016/09/j-florez-3ra-ed.pdf>
17. Chaves M. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012. Biomédica [Internet]. 2015 [citado 20/06/2018]; 35(1):34-42. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-745648>
18. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG, et al. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000–2011. Rev Mex Cienc Farm [Internet]. 2012 [citado 20/06/2018]; 43(3):19-35. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300003
19. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera AF, et al. Reacciones adversas por medicamentos en ancianos cubanos 2003-2013. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 20/06/2018]; 42(2):294-05. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662016000400003
20. Rodríguez Denis B, Baute Rodríguez M, Fernández Ruíz DR. Comportamiento de las notificaciones de sospechas de Reacciones adversas a Medicamentos en Cienfuegos. 2005-2010. Rev Cubana de Farmacia [Internet]. 2012 [citado 20/06/2018]; 46(Sppl 1). Disponible en: http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/124_comportamiento_de_ram_cienfuegos_aprobado.pdf
21. Hernández JE. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cubana de Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 20/06/2018]; 44(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/959/1012>

Conflicto de intereses:

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Santos Muñoz L, García Millian AJ, Álvarez Martínez A. Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 May-Jun [citado: fecha de acceso]; 41(3). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2926/4302>