

Artículo original

Vigilancia de medicamentos mediante el reporte por pacientes y la formación de estudiantes en pregrado

Drug surveillance through patient reporting and training of undergraduate students

Roselí Robaina González ¹<https://orcid.org/0000-0002-5937-8863>

Gledis Reynaldo Fernández² <https://orcid.org/0000-0002-1108-3679>

Adriana Mederos Gomez^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-4441-1560>

Arnaldo González Castro³ <https://orcid.org/0000-0002-8472-7631>

¹ Centro de Inmunología Molecular. La Habana. Cuba.

² Universidad de la Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana. Cuba

³ Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos. La Habana. Cuba.

*Autora para correspondencia: adrianamg@cecmecmed.cu

RESUMEN

Introducción: En la actualidad los pacientes se consideran una fuente de notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Además, las competencias que debe tener un profesional farmacéutico, incluyen realizar Farmacovigilancia; por esto en el pregrado se deben vincular a estas investigaciones. En Cuba, la literatura sobre reporte directo de RAM por pacientes es escasa y no se han incorporado los estudiantes de Ciencias Farmacéuticas a investigaciones de Farmacovigilancia.

Objetivos: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos notificadas por pacientes, en la Farmacovigilancia realizada por estudiantes.

Métodos: Estudio cuantitativo del tipo observacional, descriptiva y transversal de Farmacovigilancia activa.

Resultados: La caracterización de las RAM resultó en que: el sistema de órgano más afectado fue el nervioso central (39 %) y la piel (18%), por la ocurrencia de cefalea, somnolencia y rash cutáneo. Los grupos farmacológicos y medicamentos que predominaron fueron antihipertensivos (captopril, y el propanolol) y los antimicrobianos (penicilina rapilenta). Predominaron las reacciones leves, probables y frecuentes.

Conclusiones: El reporte de reacciones adversas a medicamento directo por pacientes genera información de interés al Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Es factible la incorporación de estudiantes a los estudios sobre la seguridad de los medicamentos.

Palabras clave: Farmacovigilancia activa; pacientes; estudiantes pregrado; Ciencias Farmacéuticas; Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Currently, patients are considered a source of reporting adverse drug reactions (ADRs). In addition, the competencies that a pharmaceutical professional must have include performing Pharmacovigilance; For this reason, undergraduate students must be linked to these investigations. In Cuba, the literature on direct reporting of ADRs by patients is scarce and Pharmaceutical Sciences students have not been incorporated into Pharmacovigilance research.

Objectives: Characterize the adverse reactions to medications reported by patients, in Pharmacovigilance carried out by students.

Methods: Quantitative study of the observational, descriptive and cross-sectional type of active Pharmacovigilance.

Results: The characterization of the ADRs resulted in: the most affected organ system was the central nervous system (39%) and the skin (18%), due to the occurrence of headache, drowsiness and skin rash. The pharmacological groups and medications that predominated were antihypertensives (captopril, and propranolol) and antimicrobials (penicillin rapilenta). Mild, probable and frequent reactions predominated.

Conclusions: The reporting of adverse reactions to medication directly by patients

generates information of interest to the Cuban Pharmacovigilance System. It is feasible to incorporate students into studies on drug safety.

Keywords: Active pharmacovigilance; patients; undergraduate students; Pharmaceutical Sciences; Drug Information and Surveillance Unit.

Recibido: 23/08/2023

Aceptado: 31/08/2023

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.⁽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 apliquen 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 medicamento.⁽⁴⁾

Por estas razones los medicamentos deben vigilarse durante todo el tiempo que estén en el mercado, pues se dispone de escasa información sobre sus efectos, beneficiosos y perjudiciales, en las condiciones reales de la práctica médica. Esta información la necesitan los actores de la ruta del medicamento: los fabricantes y la autoridad reguladora para justificar la comercialización, los médicos para prescribir con calidad y los pacientes para aceptar y seguir el tratamiento.⁽⁵⁾

La Farmacovigilancia (FV) 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.^(6,7)

Gran parte de la información sobre seguridad de la que se nutre la Farmacovigilancia procede de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por profesionales sanitarios. Sin embargo, 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, permiten considerar la posibilidad de recoger información directa de pacientes sobre sospechas de RAM.⁽⁸⁾

La posibilidad de recoger información directa de pacientes sobre sospechas de RAM es una iniciativa que se está ya desarrollando en algunos países como Dinamarca, Suecia, Holanda y Estados Unidos.⁽⁹⁾ Además, la nueva directiva europea en materia de FV recoge la necesidad de que los Estados Miembros desarrollen programas que permitan la notificación directa de RAM por los pacientes.⁽¹⁰⁾

Por otra parte, la profesión farmacéutica ha experimentado grandes cambios que han quedado evidenciados a partir de las últimas dos décadas del siglo pasado y que se relacionan con las expectativas que la sociedad tiene del farmacéutico, en donde el centro ya no es el medicamento en sí mismo, sino el paciente.⁽¹¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS), conjuntamente con la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), desde hace varios años ha venido analizando el papel del farmacéutico en los sistemas de salud^{(12), (13), (14)} y han enfatizado en la necesidad de contar con currículos que respondan a las necesidades profesionales para desarrollar este papel. Específicamente han recomendado la inclusión no sólo de conocimientos sino también de actitudes y habilidades.⁽¹⁵⁾

Además, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como parte de las actividades promovidas para fortalecer los sistemas de Salud en las Américas,⁽¹⁶⁾ desde el 2008 ha desarrollado una estrategia de fortalecimiento de los servicios farmacéuticos basados en atención primaria de salud (SF/APS).⁽¹⁷⁾

Como una forma de aunar esfuerzos y contribuir al fortalecimiento de la actuación del farmacéutico en este ámbito, un grupo de trabajo conformado por el Foro Farmacéutico de las Américas (FFA), la OPS/OMS, la FIP y la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (CPEF) desarrolló una propuesta de competencias para los Servicios Farmacéuticos, basados en APS y en las Buenas Prácticas de Farmacia (BPF).⁽¹⁸⁾

La propuesta actualizada describe entre las competencias que debe tener un profesional farmacéutico para alcanzar "Servicios Farmacéuticos para una Atención Primaria renovada"; *la participación y realización de Farmacovigilancia; para lo cual los estudiantes de pregrado deben ser capaces de documentar y realizar notificación de reacciones adversas; así como desarrollar y participar en programas de Farmacovigilancia, para asegurar la seguridad del paciente.*⁽¹⁹⁾

En Cuba en el año 2008, se implementó un sistema de notificación espontánea de RAM por pacientes, que le permitía a la población notificar de manera directa los efectos adversos. Sin embargo, esta estrategia pasiva no tuvo muchos resultados.⁽²⁰⁾

Por lo antes expuesto, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médico (CECMED), Autoridad Reguladora Nacional (ARN), desarrolla como línea de trabajo fomentar en la población, el reporte de reacciones adversas a medicamentos por los pacientes. Además, la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos, de esta ARN, tiene entre sus tareas: actividades de educación, en programas académicos de grado y postgrado; en temas relacionados con la seguridad del uso de los medicamentos.

Por otra parte, en la literatura consultada, no se evidenciaron antecedentes en el país de la participación de estudiantes de la carrera de Ciencias Farmacéuticas, en el desarrollo de investigaciones de Farmacovigilancia. Conjuntamente los estudios sobre el reporte de RAM por pacientes son escasas y no se ha realizado una Farmacovigilancia activa en la Red de Farmacias Comunitarias de la provincia La Habana, la más densamente poblada del territorio nacional.

Por lo antes expuesto se realizó esta investigación con el objetivo de: Caracterizar las reacciones adversas a medicamentos notificadas por pacientes, en la Farmacovigilancia realizada por estudiantes de Ciencias Farmacéuticas.

Métodos

Se realizó una investigación cuantitativa del tipo observacional, descriptivo y transversal de Farmacovigilancia activa basado en la notificación directa de sospechas de RAM por pacientes.

La investigación se realizó en las 15 Farmacias Principales Municipales (FPM), de la provincia La Habana durante el periodo marzo- mayo del 2019. La FPM es la unidad rectora de la red de farmacia de cada municipio, y por sus funciones debe asistir el mayor número de personas

Los estudiantes realizaron cuatro visitas a cada farmacia, con una frecuencia semanal. El día de la semana, se identificó en vistas previas a las farmacias, antes del inicio de la investigación, y se seleccionó el de mayor confluencia de la población.

El universo estuvo constituido por la totalidad de las personas que asistieron a la FPM de La Habana, en los días seleccionados para el estudio, que consumieron cualquiera de los fármacos del cuadro básico de medicamentos (CBM) y registrados para su comercialización en el país, y que aceptaron participar en la investigación estudio.

Se incluyeron todos los reportes de sospechas de RAM que fueron notificadas directamente por los pacientes y que cumplieron con los datos mínimos de las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia: un paciente identificable, uno o varios principios activos o medicamentos sospechosos, una o varias sospechas de efectos adversos, fecha de inicio y fin del tratamiento y fecha de inicio y fin del efecto adverso.⁽²¹⁾

En las farmacias donde se realizó el estudio, se proporcionó la planilla 33-36-03 de notificación de reacción adversa por pacientes, aprobada por el Ministerio

de Salud Pública, los estudiantes de cuarto año de la Carrera de Ciencias Farmacéutica orientaron y aclararon las dudas durante el acto de la notificación, así como recogieron y analizaron los reportes, lo cual fue supervisado por las investigadoras.

Una vez concluida la etapa de recolección de datos, se incorporaron a la base de datos de notificaciones de RAM de pacientes del CECMED, para su posterior procesamiento.

Antes de entregar la planilla de notificación a cada persona, el paciente firmó el consentimiento informado de participar en la investigación, el cual explica en qué consiste la intervención y explicó los requisitos mínimos que debe cumplir una notificación de reacción adversa.

Las reacciones adversas notificadas fueron caracterizadas de acuerdo al tipo de RAM, el sistema de órganos afectado, el principal fármaco sospechoso, el grupo farmacológico, la intensidad, la imputabilidad y la frecuencia²¹, así como la edad y el sexo de los pacientes.

Resultados

En la Farmacovigilancia activa desarrollada por estudiantes de pregrado de la Carrera de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de la Habana, se identificaron un total de 416 notificaciones de reacciones adversas

El grupo de edad con mayor porcentaje de reportes fue el de 19-59 años, con un 61% (259 notificaciones, tasa de reporte de 21×10^{-5} habitantes), por el grupo de 60 años con un 23 % (94 notificaciones, con una tasa de reporte de 20×10^{-5} habitantes).

Existió un predominio, con un 56 % (234 notificaciones), de las mujeres con relación a los hombres.

Se evidenció una gran variabilidad de reacciones adversas a medicamentos, las que predominaron fueron: rash cutáneo con un 16 % (66 notificaciones), cefalea con 38 reportes, diarrea con 22 y somnolencia 20 notificaciones cada una.

Los principales fármacos sospechosos asociados al mayor número de reportes fueron: el captopril y el propranolol con 22 y 18 reportes cada uno, seguido de la penicilina rapilenta con 11 notificaciones.

En cuanto a la severidad de las reacciones predominaron las leves con 63 % (262 reportes), seguida de las moderadas con un 50 %. Se reportaron 2 reacciones graves: Necrosis tóxica epidérmica a la dipirona y engrosamiento del endometrio, por el uso de tamoxifeno.

Según la imputabilidad o relación de causalidad entre el fármaco y la RAM, predominaron las probables con 239 reportes (57 %). Según la frecuencia de aparición predominaron las reacciones frecuentes con un 55 % (229 notificación). Además, se identificaron 187 reacciones de baja frecuencia de aparición (45 %) de ellas: 106 ocasionales, 48 clasificadas como raras y 33 no descritas.

Discusión

El predominio de las reacciones adversas en las mujeres, es similar a estudios internacionales, como el realizado, en 2013, por Aagaard y col., donde reportan un 58 % de notificaciones por las mujeres.⁽²²⁾ A nivel nacional, investigaciones de vigilancia activa por reporte directo de pacientes desarrolladas, en 2010, por Beltrán Y y col.⁽²³⁾ y en el año 2015 por Martínez YE ⁽²⁴⁾ muestran un 56 % y un 33 % respectivamente.

Aunque el género femenino no es un factor de riesgo, existen estadísticas que indican un porcentaje mayor de reacciones adversas. Es probable que la actividad hormonal relacionada con la menopausia afecte el metabolismo y la respuesta a los medicamentos. Otras causas pudieran ser la menor masa

corporal, mayor automedicación, mayor consumo de fármacos, en ocasiones polifarmacia.⁽²⁵⁾

Con relación a la edad, en 2007, Puche Cañas y col,⁽²⁶⁾ realizaron una investigación donde se registra un 23 % de RAM en el grupo de los adultos mayores. En Cuba,⁽²³⁾ reportan un 43,0 % de notificaciones de RAM por ancianos; en 2015 Martínez YE^(Error! Marcador no definido.) refiere un 50,4 %. En esta investigación se obtuvo un predominio por los adultos (grupo de 19-59 años), aunque según la tasa de reporte, los ancianos mostraron una tasa semejante, lo cual identifica a los ancianos una población vulnerable a la ocurrencia de reacciones adversas.

Según la clasificación por sistemas de órganos, estudios internacionales, como el de Rosete A, reportan las lesiones dermatológicas (30 %), manifestaciones gastrointestinales (15%) y alteraciones del SNC (13 %)⁽²⁷⁾ como las principales RAM. En Cuba, estudios como los realizados, en el 2009, por Alonso y col. (2009), mediante el reporte por pacientes, reportan la afectación del sistema digestivo (13 %), la piel y el sistema nervioso central como las más frecuentes.⁽²⁶⁾ Así mismo, Beltrán Y, reporta una afectación del sistema digestivo en un 23 %, piel (22%) y SNC (15%) respectivamente.⁽²³⁾ Martínez Y. también obtuvo como sistemas de órganos más afectados el sistema digestivo con un 31 %, el sistema nervioso central con 24 % y la piel con 18 %.^(Error! Marcador no definido.) Robaina R,⁽²⁸⁾ reportó el sistema digestivo como el más afectado, en un 50 %, seguido la piel en un 20% y el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular en un 15 %. Los resultados obtenidos en la investigación coinciden, con otras investigaciones, en cuanto a los sistemas de órganos afectados, pero se evidencia una mayor afectación del SNC.; al igual que lo reportado por Alegret O. con un 35 %.⁽³⁰⁾

En España, Otero y col., reportan 30 % de RAM a los antibacterianos.⁽³¹⁾ En Cuba, Rego y col.⁽³²⁾ Alonso y col.^(Error! Marcador no definido.), Beltrán Y⁽²³⁾ y Martínez YE,^(Error! Marcador no definido.) Robaina R,^(Error! Marcador no definido.) Alegret O.^(Error! Marcador no definido.) en la pesquisa activa de RAM, reportaron entre los grupos

farmacológicos responsables de la mayoría de reacciones reportadas a los antimicrobianos y antihipertensivos.

En cuanto a la clasificación de las RAM según intensidad, estudios internacionales como Doshi y col. registran un 86 % de reacciones moderadas.⁽³²⁾ Agaard y col., en Europa, muestran un 51,1 % de moderadas-graves reportadas por pacientes.⁽²²⁾

A nivel nacional, Alonso y col., reportaron un predominio de las leves (91,2 %),^(iError! Marcador no definido.) al igual que Beltrán Y (89,5 %).⁽²³⁾ Robaina R^(iError! Marcador no definido.) (50 %), Alegret O^(iError! Marcador no definido.) (65 %). En el presente estudio también se obtuvo un predominio de las reacciones leves, las autoras consideran que pudiera deberse a la metodología empleada, donde se reportan todas las RAM que ocurren, sin importar su gravedad, lo cual evidencia la necesidad de notificar, por sencillas que parezcan.

El predominio de las RAM clasificadas como probables en el estudio está en correspondencia con investigaciones internacionales: Rosete A en México, reporta un 75 %.^(iError! Marcador no definido.) Estudios nacionales reportan la mayoría de reacciones probables: Martínez Y (84%).^(iError! Marcador no definido.) Robaina R (65 %)^(iError! Marcador no definido.) y Alegret O (51 %),^(iError! Marcador no definido.) lo cual evidencia que es factible recoger información directa de pacientes sobre sospechas de RAM.

En cuanto a la frecuencia de aparición Robaina R, reporta un predominio de reacciones de baja frecuencia de aparición (75%).^(iError! Marcador no definido.) Martínez Y.y Alegret O. reporta un predominio de reacciones frecuentes en un 78%^(iError! Marcador no definido.) y 51 % respectivamente.^(iError! Marcador no definido.) Estos resultados guardan relación con lo obtenidos en la investigación a pesar de obtener un predominio de reacciones frecuentes, también se obtuvo un 45 % de reacciones de baja frecuencia de aparición lo cual puede atribuir al reporte directo por pacientes una gran importancia en la detección de señales en el sistema nacional de Farmacovigilancia.

Esta investigación aportó nueva información para el fortalecimiento del accionar del CECMED, el cual busca tener una función de vigilancia de medicamentos de avanzada, al incorporar a los pacientes como notificadores habituales y a su vez lograr una retroalimentación a través de los mismos, para brindar información de mayor calidad en su portal web y en el Servicio de Información sobre Medicamentos que ofrece, dirigido principalmente a la población. Además, contribuyó a la formación más integral de los estudiantes de pregrado de la Carrera de Ciencias Farmacéuticas, de la Universidad de la Habana, al participar de manera práctica en un tema de investigación relacionado con su especialidad y el cual puede constituir un perfil de desarrollo para su futuro desempeño profesional.

Conclusiones

La vigilancia activa realizada por estudiantes de pregrado de Ciencias Farmacéuticas, permitió caracterizar las reacciones adversas notificadas mediante el reporte directo por pacientes, donde predominaron las RAM leves, probables y frecuentes. La población es una fuente importante para estos reportes y es viable la vinculación de los estudiantes a investigaciones sobre la seguridad en el uso de los medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los estudiantes de 4to año de la Carrera de Ciencias Farmacéutica, que participaron en la recopilación de la información. A los directivos de las instituciones de salud donde se realizó el estudio.

Referencias bibliográficas

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. Organización Mundial de la Salud. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud [Internet]. Organización Mundial de la Salud 2015; [citado 4 Nov. 2019]. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>

3. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública. Cuba Acciones a desarrollar en el sistema cubano de Farmacovigilancia para notificar una sospecha de reacción adversa a medicamentos. [Internet]. PNO: 001; Edición: 01, 2003. [citado 4 Nov 2019]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/pno-notificacion.pdf>

4. Chao A, Ávila J, Debesa F. Farmacovigilancia. En: Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p. 81-97.

5. Barrios MAC. Reacciones adversas del factor de transferencia y características de su prescripción. La Habana, 2001-2010. Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana [internet]: Universidad Médica de La Habana Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. 2014. [citado 20 Nov 2020] Disponible en:

<http://tesis.repo.sld.cu/863/>

6. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2011.

7. Pal SN, Dodoo A, Mantel A, Olsson S. Pharmacovigilance and safety of medicines. The world medicines situation 2011. WHO, editor. Geneva: WHO Press; 2011.

8. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds). National Academy Press. Washington D.C. 2000.

9. De Lancen et al. Adverse Drug Reaction reporting by patients in the Netherlands. Drug Safety 2008; 31 (6); 515-24

10. Parlamento europeo y el consejo de la unión europea. Directiva 2010/84/UE del parlamento europeo y del consejo [Internet]. Dic 15, 2010. [citado 4 Dic. 2020]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf
11. Organización Panamericana de la Salud. Propuesta de Plan Básico de Educación Farmacéutica y Competencias del Farmacéutico para la práctica profesional. [Internet]. 2014 [citado 19 de abril de 2019]. Disponible en: www.observatoriorh.org/sites/default/files/webfiles/fulltext/2014/ix_cpef/PlanBasico.pdf
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de un grupo de consulta de la OMS. Nueva Delhi, 13 – 16 Diciembre, 1988. OMS Ginebra; 1990. WHO/PHARM/DAP/90.1.
13. Organización Mundial de la Salud/Federación Internacional Farmacéutica (OMS/FIP). El papel del farmacéutico en el sistema de atención de la salud: Atención Farmacéutica. Informe de la reunión de la OMS. Normas de Calidad de los Servicios Farmacéuticos: Buenas prácticas de Farmacia. Declaración de Tokio, Japón, 31 Agosto – 3 Setiembre, 1993
14. Federación internacional farmacéutica. Declaración de principios buenas prácticas de educación farmacéutica. [Internet] Viena, Sep. 2000. [Citado 11 Abr 2018] Disponible en: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=191&table_id
15. World Health Organization (WHO). The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: Curricular development. [Internet] Report of a third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Vancouver, Canada, 27–29 Aug.1997. [Citado 11 Abr 2018] Available in : <http://www.who.int/medicinedocs/>
16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La salud y lo objetivos de desarrollo del milenio [Internet] Washington, DC: OPS, 2005. [Citado 13 Abr 2018] Disponible en: http://www.who.int/hdp/publications/mdg_es.pdf
17. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistemas de salud basados en la Atención Primaria de Salud: Estrategias para el desarrollo de los equipos de APS [Internet] 2008. Washington, DC: OPS, 2008. [Citado 13 Abr 2018] Disponible en:

http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2010/APSEstrategias_Desarrollo_Equipos_APS.pdf

18. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud/Foro Farmacéutico de las Américas/Federación Internacional Farmacéutica/ Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (OPS/OMS/FFA/FIP/CPEF). Competencias del farmacéutico para desarrollar los servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud y las buenas prácticas en farmacia. Grupo Técnico para el Desarrollo de Competencias para Servicios Farmacéuticos.

Washington, DC, 2013.

19. Farmacéutica (OPS/OMS/FFA/FIP/CPEF). Competencias del farmacéutico para desarrollar los servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud y las buenas prácticas en farmacia. Grupo Técnico para el Desarrollo de Competencias para Servicios Farmacéuticos.

Washington, DC, 2013.

20. Giménez J. Desarrollo del programa de farmacovigilancia activa dirigido a pacientes, para la regulación de la seguridad de los medicamentos. CUBA 2014-2016 [Internet]. 2014 [citado 4 Dic. 2020]. Disponible en:

http://www.cecmeced.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/proyecto_farmacovigilancia_activa_pacientes.pdf

21. Departamento de Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citado 20 Nov. 2020]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

22. Aagaard L, Holme Hansen E. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. BMC Pharmacology and Toxicology [Internet]. 2013 [citado 13 Jun 2020]; 14: [aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685574/>

23. Trabanca Beltrán Y. Implementación de un Programa de Notificación de Efectos Adversos por Pacientes [Tesis]. Guantánamo, Cuba: Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2010.