

## Reacciones adversas a los antimicrobianos en pacientes de Las Tunas

### Adverse reactions to antimicrobials in patients from Las Tunas

Maité Rúa-Del-Toro\*, Sahily de la Caridad Rojas-Pérez\*\*, Yaneicy Laguna-Reyes\*\*\*, Daiosmy Espinosa-Palacio\*\*\*\*, Zaida Ponce-Rodríguez\*\*\*\*\*

\*Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*\*Dirección Provincial de Salud. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*\*\*Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*\*\*\*Hospital "Piti Fajardo", Jesús Menéndez. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Maité Rúa-Del-Toro, correo electrónico: mrua@ltu.sld.cu.

Recibido: 6 de noviembre de 2017

Aprobado: 15 de diciembre de 2017

#### RESUMEN

**Fundamento:** las consecuencias generadas por el uso masivo e injustificado de antimicrobianos representan en la actualidad serios problemas en el contexto de la salud pública a escala mundial.

**Objetivo:** caracterizar las reacciones adversas producidas por antimicrobianos, notificadas a la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas, en el período enero-junio de 2017.

**Métodos:** se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal en el lugar y período antes señalados, el universo de estudio estuvo conformado por 460 notificaciones de reacciones adversas y la muestra por los 111 reportes correspondientes a los antimicrobianos. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para análisis de la información. Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta y porciento.

**Resultados:** el reporte de reacciones adversas a antimicrobianos se mantuvo similar en la mayoría de los meses estudiados, predominaron los reportes de reacciones adversas a antimicrobianos en pacientes del sexo femenino, 61,2 %, en el grupo de edad 19-59 años, 42,3 %. El sistema de órgano más afectado fue la piel en el 33,3 %, seguido del general en el 26,2 %. Predominaron las reacciones adversas leves en el 58,5 %, las probables en el 88,2 % y las frecuentes en el 58,5 %. La mayoría de las reacciones fueron reportadas por médicos, 67,5 %. De acuerdo a los grupos farmacológicos, las cefalosporinas y penicilinas obtuvieron mayores reportes (30,6 y 28,8 %, respectivamente).

**Conclusiones:** se caracterizaron las reacciones adversas producidas por antimicrobianos en pacientes de Las Tunas, en el primer semestre de 2017.

**Palabras clave:** REACCIONES ADVERSAS; ANTIMICROBIANOS; FARMACOVIGILANCIA.

**Descriptor:** EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS; ANTIINFECCIOSOS; FARMACOVIGILANCIA.

#### ABSTRACT

**Background:** the consequences generated by the massive and unjustified use of antimicrobials currently represent serious problems in the context of public health on a worldwide scale.

**Objective:** to describe the adverse reactions produced by antimicrobials, reported to the pharmacovigilance database in the province of Las Tunas, from January to June 2017.

**Methods:** a pharmacovigilance, observational, descriptive and cross-sectional study was carried out at the aforementioned place and during the period herein declared. The study universe consisted of 460 reports of adverse reactions and the sample was made up of the 111 reports corresponding to antimicrobials. Descriptive statistics techniques were applied to analyze the information. The measures of summary statistics were absolute frequency and percentile.

**Results:** the report of adverse reactions to antimicrobials remained similar in most of the studied months, reports of adverse reactions to antimicrobials in female patients predominated for 61,2 %, in the 19 to 59 age

Citar como: Rúa-Del-Toro M, Rojas-Pérez S, Laguna-Reyes Y, Espinosa-Palacio D, Ponce-Rodríguez Z. Reacciones adversas a los antimicrobianos en pacientes de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2018; 43(1). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1241>.



group, 42,3 %. The most affected organ system was the skin in 33,3 %, followed by the general system in 26,2 %. Mild adverse reactions predominated in 58,5 %, probable adverse reactions in 88,2 % and frequent adverse reactions in 58,5 %. The majority of the reactions were reported by physicians, 67,5 %. According to the drug class, cephalosporins and penicillins had higher reports (30,6 and 28,8 %, respectively).

**Conclusions:** the adverse reactions produced by antimicrobial agents in patients from Las Tunas were described, in the first semester of 2017.

**Key words:** ADVERSE REACTIONS; ANTIMICROBIALS; PHARMACOVIGILANCE.

**Descriptors:** DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS; ANTI-INFECTIVE AGENTS; PHARMACOVIGILANCE.

## INTRODUCCIÓN

La reacción adversa medicamentosa (RAM) es la respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que se produce a las dosis habituales usadas en seres humanos para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función fisiológica. (1)

La Organización Mundial de la Salud define Farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos". (2)

En Cuba, en los últimos años, se observa un incremento de las tasas anuales de notificación de RAM. Estos resultados se asocian al desempeño de la red de Farmacoepidemiología, con la evaluación del trabajo en las diferentes unidades del sistema de salud, a través de las visitas técnicas y ministeriales; al cumplimiento de los indicadores de farmacovigilancia; y a la atención personalizada a las instituciones de subordinación nacional. Las RAM continúan siendo un gran problema para la salud pública. Realizar investigaciones que contribuyan a conocer las características de las reacciones que se presentan es un elemento esencial para identificar, entender, predecir y, finalmente, reducir la carga de las RAM. (3)

Los antimicrobianos son considerados los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina. Se estima que entre el 25 y el 60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con este tipo de medicamento. Su prescripción o consumo de manera irracional propicia su uso inadecuado, por lo que es cada vez mayor el riesgo de obtener un efecto diferente con la administración de estos, lo que encarece los servicios de salud, eleva la posibilidad de microorganismos resistentes, favorece las interacciones medicamentosas y aumenta la frecuencia de aparición de reacciones adversas potencialmente graves. (4-5)

En Cuba las reacciones adversas a los antimicrobianos ocuparon el primer lugar desde el 2003 hasta el 2012, en 10 años de estudio de reacciones mortales el 44,5 % se correspondió a este grupo farmacológico. (4)

En el caso específico de la prescripción de los antimicrobianos el médico, además de conocer las características del proceso infeccioso a tratar, debe estar al tanto de las características individuales del

paciente y las características farmacológicas del medicamento indicado, la farmacocinética, las dosis y, en especial, de los efectos adversos, aspectos que requieren de una información sistemática por su actual y creciente emergencia, lo que constituye una valiosa herramienta de farmacovigilancia, por lo que el objetivo del presente estudio es caracterizar las reacciones adversas a antimicrobianos notificados en la provincia las Tunas en el primer semestre de 2017.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas medicamentosas, producidas por antimicrobianos en la provincia Las Tunas en el período comprendido entre enero y junio del 2017 El universo de estudio estuvo constituido por las 460 notificaciones registradas en el modelo oficial del Ministerio de Salud Pública 33-36-1 "Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento" y la muestra por 111 reportes correspondientes a los antimicrobianos . Se determinó la frecuencia de notificación de RAM por meses, el sexo y el grupo de edad de los pacientes. El sistema de órgano más afectado se especificó de acuerdo al Diccionario de Términos de Reacciones Adversas de la OMS. (6) La severidad de estas se clasificó en leves, moderadas o graves, de acuerdo al efecto provocado en el individuo. Se hizo una valoración de la imputabilidad de cada una y se clasificaron como definitivas, probables, posibles, condicionales o no relacionadas; la frecuencia de las RAM se clasificó en frecuente, no discreta, ocasional y rara. Para estas clasificaciones se emplearon los criterios establecidos en las Normas y Procedimientos del Sistema de Farmacovigilancia cubano. (7) Se determinó el nivel de atención definido como atención primaria de salud y atención secundaria, el notificador se determinó por el perfil profesional. Se tuvo en cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación. Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para análisis de la información. Las medidas de resumen fueron frecuencia absoluta y porciento.

## RESULTADOS

La **tabla 1** muestra las notificaciones de reacciones adversas en el primer semestre de 2017, se observa una tendencia constante de reportes con cifras alrededor de 19-20, aproximadamente, no siendo así

en el mes de enero, donde solo se reportaron 11 reacciones.

**TABLA 1. Notificaciones de reacciones adversas de antimicrobianos por meses**

Meses	No	%
Enero	11	9
Febrero	21	19
Marzo	19	17,1
Abril	18	16,2
Mayo	22	19,8
Junio	20	19
Total	111	100

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

En la **tabla 2** se ilustran las características de los pacientes que notificaron reacciones adversas, se obtuvo predominio del sexo femenino en el 61,2 %, el grupo de edad mayormente representado correspondió al de los pacientes entre 19-59 años, para un 42,1 %, seguido del grupo comprendido entre 1 y 18 años en el 27,2 %. Los menores de un año solo notificaron reacciones adversas en el 10 % de los casos.

**TABLA 2. Características de los pacientes con reacciones adversas notificadas en Las Tunas en el período enero-julio 2017**

Características	No	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	68	61,2
masculino	43	38,8
<b>Grupo de edad</b>		
Menores de 1 año	11	10
De 1 a 18 años	30	27,2
19-59 años	47	42,1
Más de 60 años	23	20,7
<b>Sistema de órganos más afectados</b>		
Piel	37	33,3
General	29	26,2
Digestivo	26	23,4
SNC	7	6,3

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

Predominaron las RAM leves en el 58,5 % (**tabla 3**), de acuerdo a la imputabilidad de la reacción la probable predominó en el 88,2 %, así como la RAM frecuente estuvo representada en el 58,5 %, el nivel de atención secundaria predominó en el 60,4 %.

**TABLA 3. Reacciones adversas más reportadas según severidad, imputabilidad, frecuencia de ocurrencia de reacciones adversas y nivel de atención**

Aspectos	No	%
<b>Severidad de las RAM</b>		
Leves	65	58,5
Moderadas	41	40
Graves	5	1,5
<b>Imputabilidad</b>		
Probable	98	88,2
Definitiva	5	4,5
Posible	6	5,3
Condicionales	1	1
No relacionada	1	1
<b>Frecuencia</b>		
Frecuente	65	58,5
No descrita	18	16,2
Ocasional	21	18,9
Rara	7	6,4
<b>Nivel de atención</b>		
Atención primaria de salud	44	39,6
Atención secundaria de salud	67	60,4

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

Los profesionales que más reacciones adversas notificaron fueron los médicos, en el 67,5 % (**tabla 4**).

**TABLA 4. Perfil profesional del notificador de las reacciones adversas**

Notificador	No	%
Licenciados en Enfermería	17	15,3
Médicos	75	67,5
Licenciados en Farmacia	16	14,4
Otros	3	2,7

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

La **tabla 5** ilustra los grupos farmacológicos que más reacciones adversas provocaron, se observa el grupo de las cefalosporinas y penicilinas como las que mayores notificaciones obtuvieron, con 34 y 32 casos, respectivamente. En el caso de las cefalosporinas, la ceftriaxona fue reportada en el 41,2 %, seguida de la cefalexina, la cual obtuvo un 29,4 %. Dentro del grupo de las penicilinas, la que mayor notificación obtuvo fue la amoxicilina, con 18 casos para un 56,3 %. La azitromicina resultó el único fármaco perteneciente a los macrólidos con reporte de RAM, en este caso, 13 pacientes. Las quinolonas también fueron notificadas como

productoras de RAM y, entre estas, la ciprofloxacina estuvo representada en el 91 %.

**TABLA 5. Principales fármacos que más reacciones adversas reportaron, de acuerdo a su clasificación como antimicrobianos**

Grupos farmacológicos y fármacos	No	%
<b>Cefalosporina</b>	<b>34</b>	<b>30,6</b>
Ceftriaxona	14	41,2
Cefalexina	10	29,4
Cefazolina	8	23,6
Cefuroxima	1	2,9
Ceftazidima	1	2,9
<b>Penicilinas</b>	<b>32</b>	<b>28,8</b>
Amoxicilina	18	56,3
Penicilina G sódica	6	17,4
Ampicilín	4	11,8
Penicilina rapilenta	2	6,3
Penicilina benzatínica	2	6,3
<b>Macrólidos</b>	<b>13</b>	<b>11,7</b>
Azitromicina	13	100
<b>Quinolonas</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
Ciprofloxacina	10	91
Ácido nalidíxico	1	9
<b>Resto, menos de 5</b>		

Fuente: Base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas en el período enero-julio 2017

## DISCUSIÓN

La prevalencia de reporte de reacciones adversas correspondientes a los antimicrobianos con respecto al total de notificaciones en la provincia fue de 24,1 %, resultados parecidos a otros realizados en el país, como es el caso de Jiménez en 2011, donde se obtuvo un 33,8 %, (8) pero difiere del estudio realizado por Hernández Núñez, el cual obtuvo un 69 % de notificaciones de antimicrobianos. (9) Estas diferencias pueden deberse al contexto, el tipo de paciente y el sistema de notificaciones donde se realiza cada uno, sin embargo, es de consenso que los antimicrobianos en la actualidad son considerados los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina. Se estima que entre el 25 y el 60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con este tipo de medicamento, (4) por lo que es más probable que haya alta notificación de RAM, al usar este grupo farmacológico.

En el presente estudio predominó el sexo femenino, coincidiendo con la literatura revisada. Se plantea que las mujeres son más propensas a padecer efectos adversos y algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están

expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres, lo que aumenta el riesgo de RAM, así como de su gravedad y desenlace. (8)

Los resultados de otras variables estudiadas coinciden con la literatura revisada, es el caso del grupo de edad en el cual predominaron los pacientes entre 19 y 59 años, el sistema de órgano más afectado fue la piel con 32 casos, seguido del general con 29, hubo mayor representatividad de las reacciones catalogadas como probables y frecuentes. (4) Fueron mayormente notificadas en la atención secundaria y esta actividad fue realizada fundamentalmente por médicos.

Predominaron las reacciones adversas leves, aunque debe señalarse la ocurrencia de cinco reacciones adversas graves, de estas, dos corresponden a anafilaxia y tres a edema angioneurótico, reacciones descritas para este tipo de medicamento. (8)

Los grupos farmacológicos que más reacciones adversas provocaron fueron los betalactámicos, representados por las cefalosporinas y las penicilinas, dentro de las cuales tuvo mayor representación la ceftriaxona y la cefalexina, para el primer grupo, y la amoxicilina y penicilina G sódica, para el segundo grupo. Resultados similares obtuvo Furones en su investigación titulada "Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba". (1)

Las reacciones alérgicas a betalactámicos son mediadas por un mecanismo inmunológico específico. De éstos, las penicilinas son el grupo más involucrado y mejor estudiado, debido a dos motivos fundamentales: su alto consumo y la estabilidad química de los conjugados que se generan.

Los antibióticos betalactámicos son inmunológicamente considerados haptenos, por ser estructuras de bajo peso molecular, que necesitan unirse a moléculas portadoras para adquirir poder inmunógeno. Las penicilinas y cefalosporinas tienen la capacidad de unirse a proteínas mediante la apertura espontánea del anillo betalactámico. En los estudios de Lafaye se observó que en individuos normales que tomaban penicilina la albúmina se encontraba fuertemente peniciloilada.

La unión del antibiótico a grupos amino de proteínas autólogas modifica la estructura, haciendo que el sistema inmune las reconozca como extrañas. Las penicilinas tienen un determinante antigénico mayor que es el bencilpeniciloil, formado por el ataque nucleofílico de la molécula de penicilina por el grupo amino de las proteínas plasmáticas o de membranas celulares. Se denomina determinante antigénico mayor, porque clásicamente se considera que la mayoría de los pacientes alérgicos y los controles producen una respuesta humoral (IgE, IgG o IgM) a este determinante.

La cadena lateral es la estructura que marca las diferencias entre las distintas penicilinas y el nuevo determinante antigénico, se define como la estructura química, formada por la unión entre el grupo carbonilo del anillo betalactámico, con un grupo amino de una proteína transportadora. Este último epítipo es común para todos los

betalactámicos que se unan a proteínas y sería el responsable de la reactividad cruzada de las penicilinas.

Las manifestaciones clínicas aparecen inmediatamente después de la administración del medicamento (como máximo 1 hora) y varían desde reacciones leves, como urticaria, a graves, como choque anafiláctico. Estos síntomas se producen por una liberación rápida de histamina y otros mediadores inflamatorios, a partir de la interacción anticuerpos IgE específicos en la superficie de mastocitos y basófilos con el conjugado hapteno-carrier. (10-12)

Hubo un notable número de reacciones adversas a la azitromicina, sin embargo, en solo un caso la reacción adversa reportada estuvo relacionada con afecciones cardiovasculares, las principales manifestaciones clínicas notificadas coinciden con la literatura. En el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba se informan como reacciones adversas frecuentes: las náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal y ocasionales: palpitaciones, dolor torácico, entre otras.

La Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) advirtió a los profesionales de la salud que el antimicrobiano azitromicina puede causar un ritmo cardíaco irregular, potencialmente fatal en algunos pacientes, en función del estudio publicado en la revista New

England Journal of Medicine el 17 de mayo de 2012, sobre un pequeño aumento de la mortalidad y el riesgo de muerte en personas tratadas durante cinco días con el referido medicamento, en comparación con las personas tratadas con amoxicilina, ciprofloxacina, o ningún fármaco.

Es importante destacar en las características farmacocinéticas de la azitromicina que se ioniza en medio ácido y al ser una base débil la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. Esto produce que la concentración intracelular sea particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de los macrólidos. Estas características hacen que mantenga concentraciones intracelulares elevadas durante más de 7 días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable, lo que permite acortar de 3 a 5 días la duración del tratamiento. (13) En el presente estudio no se prescribió este medicamento por más de cinco días en ningún caso.

En el caso de ciprofloxacina, los resultados obtenidos coinciden con lo reportado, en literatura se plantea que la incidencia general de efectos adversos de este fármaco es baja (8-10 %) y, en su mayoría, de carácter leve. Todas las quinolonas, tanto las de primera como de segunda generación, pueden originar molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. (14)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Furones Mourelle J, Cruz Barrios M, López Aguilera Á, Núñez D, Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. Revista Cubana De Medicina General Integral [revista en internet]. 2015, Abr [citado 11 de enero 2018]; 31(2): 205-215. Disponible en: MedicLatina.
2. Organización Mundial de la Salud. Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos [en línea]. Nota descriptiva No. 293. Uppsala: OMS; Sep 2005 [citado 23 de noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>.
3. Martínez Rodríguez A, Vizcaíno M, Castro Peraza O, Alfonso Orta II, Jiménez López G, Acosta R, et al. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí". Revista Cubana De Farmacia [revista en internet]. 2017, Enero [citado 11 de enero 2018]; 50(1): 53-67. Disponible en: MedicLatina.
4. Orta I, Toledo Romaní M, Marie I, Fariñas A, Cruz R, López G. Reacciones adversas a los antimicrobianos en Cuba (2003-2012). Revista Cubana De Salud Pública [revista en internet]. 2016, Abr [citado 11 de enero 2018]; 42(2): 294-305. Disponible en: MedicLatina.
5. Rodríguez G, Romero B, Samalvides F. Características de la prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas en un hospital de Lima, Perú. Revista Medica Herediana [revista en internet]. 2014, Jul [citado 11 de enero 2018]; 25(3): 117-121. Disponible en: MedicLatina.
6. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden: WHO; 2012.
7. Jiménez G, Alfonso I, Calvo DM, López M, Broche L, Lara C, et al. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011.
8. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González A, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri M, Calvo Barbado D. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. Revista Cubana De Salud Pública [revista en internet]. 2014, Oct [citado 11 de enero 2018]; 40(4): 263-275. Disponible en: MedicLatina.

9. Hernández Núñez A, Tasé Martínez M, Chea González N, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. julio 2009-junio 2010. *Electronic Journal Of Biomedicine* [revista en internet]. 2013 [citado 11 de enero 2018]; 3(3): 16-21. Disponible en: Academic Search Premier.
10. Blanca M, Torres MJ. Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos en la infancia. *Allergol et Immunopathol* [revista en internet]. 2003 [citado 11 de enero 2018]; 31(3): 103-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054603792763>.
11. Falcón D, Camps C. Farmacovigilancia en pacientes geriátricos con neumonía. *Revista Cubana De Farmacia* [revista en internet]. 2013, abr [citado 11 de enero 2018]; 47(2): 205-212. Disponible en: *MedicLatina*.
12. Torres Jaén MJ, Blanca M, Moreno E, Fernández J. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Alergia a los antibióticos. En Peláez A, Dávila I. *Tratado de alergología*. Madrid, España. Ergón; 2007: 1415-1436.
13. Alfonso Orta I, Calvo Barbado D, Jiménez López G, Lara Bastanzuri C, Broche Villareal L. Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Revista Cubana De Farmacia* [revista en internet]. 2014, Jul [citado 11 de enero 2018]; 48(3): 519-528. Disponible en: *MedicLatina*.
14. Flores J. *Farmacología Humana*. 3 ed. Cap 68. Barcelona (España): MASSON, S.A. Ronda General Mitre; 1997: 149.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.