



Reacciones Adversas Reportadas en Relación con el Consumo de Productos Naturales en Cuba (Años 2003, 2005 y 2007)

Ana J. GARCÍA MILIAN, Liuba ALONSO CARBONELL, Yeny AVILA, Pedro LOPEZ PUIG,
Ana K. RUIZ SALVADOR & Francisco MORÓN RODRÍGUEZ

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF),
Calle 44 esq. a 5ta. Ave. # 502, Ciudad de La Habana. Cp. 11 300, Cuba

RESUMEN. Los productos medicinales naturales se pueden utilizar para un sin fin de padecimientos, pero como todo medicamento no están exentos de producir reacciones adversas (RAM). Con el propósito de detectar las mismas y clasificar estas reacciones aplicando relación de causalidad y gravedad se realizó un estudio que se clasifica como observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Se consideró como elegible para el estudio la muestra conformada por el conjunto de productos naturales que circulan en Cuba de los que se reportaron reacciones adversas en los años 2003, 2005 y 2007. Se observó un predominio en la frecuencia de aparición de las RAM en el sexo femenino, siendo los productos más frecuentes ajo, orégano, propóleo y fango medicinal. Se concluye que las reacciones leves fueron las más frecuentes y fueron clasificadas como probables.

SUMMARY. "Adverse Reactions Reported to the Consumption of Natural Products in Cuba (Years 2003, 2005 and 2007)". Natural medicinal products can be used to endless suffering, but like any medicine are not exempt from producing adverse drug reactions (ADRs). In order to detect and classify them by applying these reactions causal relationship and gravity, a study classified as observational, descriptive, retrospective and longitudinal was carried out. The sample under study comprised all natural products which circulate freely in Cuba that reported adverse reactions in the years 2003, 2005 and 2007. We observe a dominance in the frequency of occurrence of ADRs in females, and the products most frequently reported were garlic, oregano, propolis and medicinal mud. It was concluded that minor reactions were the most frequent and were classified as probable.

INTRODUCCIÓN

En términos generales la medicina natural funciona más o menos de la misma manera que los fármacos farmacéuticos convencionales, o sea por su composición química. Las hierbas contienen muchos compuestos químicos que se dan por sí solos en la naturaleza y que tienen actividad biológica. En los últimos 150 años los químicos y farmacólogos se han dedicado a aislar y purificar los componentes "activos" de las plantas en un intento por producir fármacos. Los ejemplos incluyen fármacos como la digoxina, un derivado digital de la *Digitalis purpurea*, la reserpina de la *Rauwolfia serpentina*; la morfina del opio de la amapola (*Papaver somniferum*) entre otros ¹.

Las plantas usan una vía indirecta para llegar

al torrente sanguíneo y a los órganos diana, por lo que sus efectos suelen ser más lentos al principio y menos espectaculares que lo de los fármacos más purificados y administrados por vías más directas. Los productos medicinales naturales se pueden utilizar para un sin fin de padecimientos considerados menores que se prestan para la automedicación y que incluyen, entre otros, trastornos estomacales, el resfriado común, la gripe, los dolores y las molestias leves de causa variada, la diarrea, la tos y erupciones.

El uso de productos naturales medicinales es también fundamental dentro del abordaje médico farmacológico de la sociedad occidental. La mayoría de los grupos de fármacos se descubrieron y se desarrollaron a partir del reino vegetal, aunque ahora se produzcan sintéticamente.

PALABRAS CLAVE: Consumo, Productos naturales medicinales, Reacciones adversas.

KEY WORDS: Consumption, Natural medicinal products, Adverse reactions

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: anaj@mcdf.sld.cu

te. Sin embargo en la actualidad la mayoría de los profesionales de la salud considera las medicinas como una tecnología sanitaria, de las cual se debe esperar resultados instantáneos. Este abordaje ha tenido mucho éxito en ciertas áreas, como el tratamiento de las enfermedades agudas, pero tiene grandes limitaciones cuando se trata de los padecimientos crónicos o degenerativos

Hoy en día, no existe duda sobre la importancia de las plantas y a pesar del desarrollo alcanzado por la síntesis química, éstas constituyen un arsenal de sustancias biológicamente activas ^{2,3}. Esta afirmación hace, en ocasiones, que los seguidores de esta práctica la recomienden como segura e inocua. Sin embargo, el uso de las plantas medicinales en la terapéutica requiere, al igual que los productos sintéticos, de profundas investigaciones que no se limitan al campo de la experimentación, sino que una vez que se comercializan se deben seguir observando.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las reacciones adversas. En efecto, éstas pueden: *a)* aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación; *b)* ser muy frecuentes o poco frecuentes; *c)* ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; *d)* ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supra-terapéuticas, por sobre dosificación, y *e)* ser triviales, graves o in-

cluso mortales ⁴. Este planteamiento, referido para los medicamentos de síntesis químicas no está muy lejano de lo que sucede con los compuestos medicinales naturales, por lo que su control y seguimiento por parte de las autoridades sanitarias es de vital importancia.

La medicina natural tiene mucho que ofrecer, sobre todo cuando se usa para inducir la curación de problemas crónicos continuos. A través de su utilización adecuada se puede lograr una profunda transformación de la salud con un menor peligro derivados de los efectos colaterales inherentes a los medicamentos farmacológicos. La creencia generalizada de que este tipo de producto actúa lenta y levemente no es totalmente cierta. Pueden presentarse efectos adversos si se receta al paciente una parte no adecuada de una planta medicinal o una planta medicinal equivocada. No debemos limitar a la sabiduría popular la seguridad y la eficacia porque cada parte de una planta tiene numerosas sustancias con actividad biológica y potencialmente capaces de producir cualquier efecto indeseable.

Cuba desarrolla el Programa Nacional de Productos Naturales como estrategia del Ministerio de Salud Pública, el cual vela por la efectividad terapéutica de los productos naturales seguridad y uso racional de los mismos ⁵. Por el espacio que ocupan en la terapéutica farmacológica actual en Cuba, la amplia utilización de los mismos en los distintos servicios de atención médica que se presta, la repercusión social que tiene el uso de los medicamentos herbolarios y las consecuencias económicas y sanitarias de las

Nombre común	Nombre científico
Orégano	<i>Ocimum gratissimum</i> L.
Ajo	<i>Allium sativum</i>
Propóleos	Sustancia antibiótica elaborada por las abejas a partir de materiales vegetales diversos
naranja dulce	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck
Aloe	<i>Aloe vera</i> L.
Imefasma ®	jarabe de <i>Aloe vera</i> L. (mesófilo), <i>Hibiscus elatus</i> Sw. (flor) y <i>Musa paradisiaca</i> L. (cepa)
fango medicinal	Peloides
Pasiflora	<i>Pasiflora incarnata</i> L.
caña santa	<i>Cymbopogon citratus</i>
Propolisina ®	extracto alcohólico de propóleos
Vimang®	jarabe, tableta o crema de <i>Mangifera indica</i> L., extracto acuoso de corteza del tronco
Menta	<i>Mentha piperita</i>
Eucalipto	<i>Eucalyptus spp.</i>
Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>
Noni	<i>Morinda citrifolia</i>
Guayaba	<i>Psidium spp.</i>
Manzanilla	<i>Matricaria recutita</i> L.
Cañandong	<i>Cassia grandis</i> L.

Tabla 1. Nombres científicos de los productos naturales incluidos en el estudio.

reacciones que éstos provocan, es que se decide realizar este estudio, con el propósito de detectar las reacciones adversas asociadas al uso de la medicina natural y clasificar estas reacciones aplicando relación de causalidad y gravedad.

MATERIAL Y METODO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal realizado en Cuba. El universo estuvo constituido por los datos de reporte de reacciones adversas a medicamentos (RAM) recibidos en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCFv), según lo establecido en el Programa Nacional de Medicamentos y la estrategia de Farmacoepidemiología. En el estudio se incluyeron todos los productos naturales que circulan en el país según lo establecido en el Programa Nacional de Medicina Natural y Tradicional. Se consideró como elegible para el estudio el universo conformado por el conjunto RAM reportadas con el consumo de productos naturales que se utilizaron en los años 2003, 2005 y 2007, que se recibieron en la UCFv y que fueron incluidas según el análisis bial que se realiza para estos productos y son consignados en la Tabla 1.

Para poder concretar el primero de los objetivos señalados se utilizó como fuente de información, al conjunto de reportes de RAM recibidas en los años 2003, 2005 y 2007 a la UCFv. obtenidas de la base de datos de RAM de la propia unidad. Para cumplimentar los otros objetivos (clasificar estas reacciones aplicando relación de causalidad y gravedad) se creó un grupo de expertos *ad hoc* constituido por especialistas en Farmacovigilancia del Centro para el

Sexo	2003		2005		2007	
	Nº	%	Nº	%	Nº	(%)
Femenino	216	65,1	38	59,3	262	72,3
Masculino	116	34,9	26	40,6	100	27,7
Total	332	100	64	100	359	100

Tabla 2. Distribución de pacientes con RAM por medicina natural según sexo. Cuba, años 2003, 2005 y 2007. Nº: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa.

Desarrollo de la Farmacoepidemiología, quienes le aplicaron a estas sospechas de RAM relación de causalidad según los criterios del Uppsala Monitoring Center ⁶ y las clasificaron por su gravedad según los criterios de Naranjo & Usoa ⁷.

Procesamiento y análisis de los datos

Para el cumplimiento de todos los objetivos y el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva. Como medidas de resumen se presentaron los datos en frecuencias relativas y absolutas. Los resultados se procesaron por el paquete estadístico Excel de Microsoft Office y se presentaron en tablas.

Consideraciones éticas

Desde el punto de vista ético, la investigación tuvo como objetivo esencial el aspecto puramente científico, sin afectaciones del medio ambiente ni riesgos predecibles ⁸ y con el consentimiento informado del especialista que atiende las series de RAM de medicamentos del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

2003			2005			2007		
Medicamento	Nº	%	Medicamento	Nº	%	Medicamento	Nº	%
Orégano	36	11,0	Ajo	7	10,9	Ajo	43	12
Ajo	31	9,3	Aloe	6	9,3	Vimang	42	11,7
Propóleo	25	7,5	Fango medicinal	6	9,3	Aloe	36	10
Naranja dulce	22	6,6	Naranja dulce	6	9,3	Menta	29	8,1
Aloe	22	6,5	Imefasma	5	7,8	Eucalipto	23	6,4
Imefasma	21	6,3	Eucalipto	4	6,2	Jenjibre	18	5,0
Fango medicinal	18	5,4	Orégano	4	6,2	<i>Morinda citrifolia</i>	12	3,3
Pasiflora	17	5,1	Vimang	3	4,7	Guayaba	12	3,3
Caña santa	16	4,8	Cañandongá	3	4,7	Pasiflora	10	2,8
Propolisina	14	4,2	Manzanilla	3	4,7	Naranja dulce	9	2,5
Otros	110	33,3	Otros	17	26,5	Otros	125	35
Total	332	100	Total	64	100	Total	359	100

Tabla 3. Distribución de los 10 productos naturales sospechosos de RAM. Cuba. 2003, 2005, 2007. Nº: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa.

Medicamento (Año 2003)	Órgano afectado						Total
	Piel Nº / %	Digestivo Nº / %	SNC Nº / %	Card-Vasc Nº / %	Respiratorio Nº / %	General Nº / %	
Orégano	12 / 33,3	22 / 61,1	2 / 5,6				36
Ajo	2 / 6,4	24 / 77,4	3 / 9,7	2 / 6,4			31
Propóleo	13 / 52	9 / 36	3 / 12				25
naranja dulce	4 / 8,2	16 / 72,7		1 / 4,5	1 / 4,5		22
Aloe	9 / 40,9	12 / 54,5			1 / 4,5		22
Imefasma	4 / 19	14 / 66,7	1 / 4,8	1 / 4,8	1 / 4,8		21
Fango medicinal	18 / 100						18
Pasiflora	5 / 29,4	8 / 47		3 / 17,6		1 / 5,9	17
Caña santa	3 / 8,7	8 / 50	4 / 25			1 / 6,2	16
Propolisina	2 / 14,3	11 / 78,6	1 / 7,1				14
Otros	25 / 22,7	70 / 63,6	7 / 6,4	2 / 1,8	4 / 2,6	2 / 1,8	110
Total / %	97 / 29,2	194 / 58,4	21 / 6,3	9 / 2,8	7 / 2,1	4 / 1,2	332 / 100
Año 2005							
Ajo	1 / 14,3	6 / 85,7					7
Aloe	1 / 16,7	4 / 66,7		1 / 16,7			6
Fango medicinal	6 / 100						6
Naranja dulce	1 / 16,7	5 / 83,3					6
Imefasma	3 / 60	1 / 20	1 / 20				5
Eucalipto		4 / 100					4
Orégano		2 / 50		2 / 50			4
Vimang	1 / 33,3	1 / 33,3	1 / 33,3				3
Cañandonga	1 / 33,3	1 / 33,3				1 / 33,3	3
Manzanilla	3 / 100						3
Otros	3 / 17,6	8 / 47	1 / 5,9	4 / 23,5		1 / 5,9	17
Total	20 / 31,2	33 / 51,6	3 / 4,7	7 / 10,9		2 / 3,4	64
Año 2007							
Ajo	5 / 11,6	5 / 11,6	5 / 11,6	8 / 18,6	2 / 4,6	18 / 41,9	43
Vimang	2 / 4,8	10 / 23,8	6 / 14,3	15 / 35,7	2 / 4,8	7 / 16,7	42
Aloe	2 / 4,3	5 / 13,9	3 / 8,3	8 / 22,2	1/2,8	17 / 47,2	36
Menta	1 / 3,4	9 / 31	9 / 31	7 / 24,1	1 / 3,4	2 / 6,9	29
Eucalipto	2 / 8,7	11 / 47,8		3 / 13	4 / 17,4	3 / 13	23
Jinjibre	4 / 22,2	6 / 33,3			3 / 16,7	5 / 27,8	18
<i>Morinda citrifolia</i>		2 / 16,6	7 / 58,3		1 / 8,3	2 / 16,6	12
Guayaba	2 / 16,6	7 / 58,3		1 / 8,3	1 / 8,3	1 / 8,3	12
Pasiflora	3 / 30	1 / 10	6 / 60				10
Naranja dulce	3 / 33,3	1 / 11,1		2 / 22,2	2 / 22,2	1 / 11,1	9
Otros	10 / 8	32 / 25,6	18 / 14,4	21 / 16,8	9 / 7,2	35 / 28	125
Total	34 / 9,4	89 / 24,8	54 / 15	65 / 18,1	26 / 7,2	91 / 25,3	359

Tabla 4. Distribución de productos naturales sospechosos de RAM según órgano afectado. Nº: Frecuencia absoluta; %: Frecuencia relativa; Digestivo: aparato digestivo; SNC: Sistema Nervioso Central; Card-Vasc: Aparato cardiovascular; Respiratorio: Aparato respiratorio.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos al detectar las reacciones adversas asociadas al uso de la medicina verde en los años estudiados fueron diversos. En la Tabla 2 se observa la distribución de pacientes con RAM por medicina natural según

sexo, pudiéndose observar un predominio en la frecuencia de aparición en las mujeres en los tres años de estudio.

En lo que se refiere al sexo, como se puede observar, los hallazgos de esta investigación coinciden con el reporte publicado por la Uni-

Medicamento sospechoso Año 2003	Causalidad					
	Condicional	Definitiva	No relacionada	Posible	Probable	Total
Orégano	1 / 2,8	2 / 5,6		5 / 13,9	28 / 77,8	36
Ajo		5 / 16,1		6 / 19,3	20 / 64,5	31
Propóleo				3 / 12	22 / 88	25
Naranja dulce				3 / 13,6	19 / 86,4	22
Aloe		3 / 13,6		4 / 18,2	14 / 63,6	22
Imefasma	1 / 4,8			2 / 9,5	18 / 85,7	21
Fango medicinal		1 / 5,6			17 / 94,4	18
Pasiflora	1 / 5,9				16 / 94,1	17
Caña santa		2 / 12,5		2 / 12,5	12 / 75	16
Propolisina					14 / 100	14
Otros	14 / 12,7	10 / 9,1	1 / 0,9	13 / 11,8	73 / 66,4	110
Total general	17 / 5,1	23 / 7,0	1 / 0,3	38 / 11,4	253 / 76,2	332
Año 2005						
Ajo		1 / 14,2			6 / 85,8	7
Aloe				3 / 50	3 / 50	6
Fango medicinal					6 / 100	6
Naranja dulce					6 / 100	6
Imefasma	1 / 20			1 / 20	3 / 60	5
Eucalipto				1 / 25	3 / 75	4
Orégano	1 / 25			1 / 25	2 / 50	4
Vimang	1 / 33,3				2 / 66,6	3
Cañandonga	1 / 33,3			1 / 33,3	1 / 33,3	3
Manzanilla				1 / 33,3	2 / 66,6	3
Otros	1 / 5,9			9 / 52,9	7 / 41,2	17
Total	5 / 7,8	1 / 1,6		17 / 26,6	41 / 64,1	64
Año 2007						
Ajo	1 / 2,3			24 / 55,8	18 / 44,9	43
Vimang	39 / 92,8	1 / 2,4		1 / 2,4	1 / 2,4	42
Aloe	5 / 3,9			18 / 50	13 / 36,1	36
Menta	4 / 13,8			10 / 34,5	15 / 51,7	29
Eucalipto			1 / 4,3	9 / 39,1	13 / 56,2	23
Jengibre				6	12	18
<i>Morinda citrifolia</i>	5 / 41,7			7 / 58,3		12
Guayaba				5	7	12
Pasiflora	1 / 10			2 / 20	7 / 70	10
Naranja dulce	2 / 22,2			4 / 44,4	3 / 33,3	9
Otros	24 / 19,2			39 / 31,2	62 / 49,6	125
Total	81 / 22,6	1 / 0,3	1 / 0,3	125 / 34,8	151 / 42,1	359

Tabla 5. Distribución de las RAM más frecuentes reportadas por el empleo de medicina natural según causalidad.

dad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia ⁹, donde el sexo femenino fue el más relacionado con sospechas de efectos adversos a medicamentos de síntesis química. Las mujeres acuden a los servicios de salud con más frecuencia que los hombres y en consecuencia, consumen medicamentos ya sean de síntesis química o naturales en mayor proporción que

los hombres, bien por una mayor probabilidad de detección y diagnóstico o por una mayor prescripción inducida por las propias mujeres ¹⁰, hecho que podría explicar las razones por las que hubo un mayor número de reportes de sospechas de RAM en las mujeres que en los hombres.

Durante el estudio se reportaron un total de

Medicamento sospechoso	Severidad 2003			Severidad 2005			Severidad 2007		
	leve	moderada	Total	leve	moderada	Total	leve	moderada	Total
Orégano	24 / 66,7	12 / 33,3	36	2 / 50	2 / 50	4			
Ajo	22 / 71	9 / 29	31	6 / 85,7	1 / 14,3	7	28 / 65,1	15 / 34,9	43
Propóleo	20 / 80	5 / 20	25						
naranja dulce	21 / 95,4	1 / 94,6	22	5 / 83,3	1 / 16,7	6	2 / 22,2	7 / 77,8	9
Aloe	13 / 59,1	9 / 40,9	22	5 / 83,3	1 / 16,7	6	30 / 83,3	6 / 16,7	36
imefasma	4 / 19	17 / 81	21	2 / 40	3 / 60	5			
fango medicinal	16 / 88,9	2 / 11,1	18	6 / 100			6		
Pasiflora	16 / 94,1	1 / 5,9	17				8 / 80	2 / 20	10
caña santa	14 / 87,5	2 / 12,5	16						
Propolisina	11 / 78,6	3 / 21,4	14						
Eucalipto				1 / 25	3 / 75	4	12 / 52,2	11 / 47,8	23
Vimang				3 / 100		3	33 / 78,6	9 / 21,4	42
Cañandong				1 / 33,3	2 / 66,7	3			
Manzanilla				2 / 66,7	1 / 33,3	3			
Menta							26 / 89,6	3 / 10,3	29
Jengibre							13 / 72,2	5 / 27,8	18
<i>Morinda citrifolia</i>							9 / 75	3 / 25	12
Guayaba							7 / 58,3	5 / 41,7	12
Otros	76 / 69,1	34 / 30,9	110	12 / 70,6	5 / 29,4	17	78 / 62,4	47 / 37,6	125
Total / %	37 / 71,5	94 / 28,4	332 / 100	45 / 70,3	19 / 29,7	64	246 / 68,5	113 / 31,5	359

Tabla 6. Distribución de las RAM más frecuentes reportadas por el empleo de medicina natural según severidad.

332 RAM en el año 2003, de 64 en el 2005 y de 359 en el 2007 (Tabla 3). De manera general, el ajo, el aloe, el fango medicinal y el propóleos fueron los productos reportados con mayor número de sospecha de RAM.

Este comportamiento podría estar condicionado por dos factores: por una parte, la creencia popular de que por ser naturales son productos inocuos y seguros y en segundo lugar por la fuerte tradición de su empleo por parte de la población de Cuba.

La mayor frecuencia de reportes asociados a medicamentos como el ajo, el aloe, la naranja y el propóleos responde a la alta prevalencia, en nuestro país, de las enfermedades para las que son usadas más frecuentemente ¹¹⁻¹³ (artropatías y dolencias del aparato respiratorio ¹⁴), lo que supone un uso mayor. Por otra parte las preparaciones de ajo y orégano pueden ser elaboradas en el hogar, elemento condicionante para que su consumo sea mas frecuente.

La distribución de RAM según órgano afectado (Tabla 4), muestra un predominio del aparato gastrointestinal y la piel en los tres años. La presencia de mayor número de sospechas de RAM en este aparato se explica porque dentro

de las vías de administración que existen ¹⁵, para los productos naturales, la oral es la más utilizada por la población, seguido de las presentaciones empleadas de forma tópica en la piel.

Según causalidad, las RAM más frecuentes reportadas fueron clasificadas como probables, seguidas de las posibles y las definitivas, durante el universo temporal del estudio (Tabla 5). A diferencia de lo reportado por la literatura, donde se plantea que las RAM clasificadas como posibles son los más frecuentes ¹⁶, en nuestro estudio el mayor número de reacciones adversas fueron incluidas dentro de la categoría de probable.

A diferencia de lo que se piensa sobre la seguridad de los productos naturales, éstos pueden producir reacciones adversas y aunque en nuestro estudio no se reportaron reacciones adversas graves, hay un elevado número de reacciones moderadas. Las reacciones adversas fueron clasificadas de moderadas en el 2003 mientras que las leves fueron las responsable del mayor número de reportes para los años 2005 y 2007. Las preparaciones responsables de estos eventos fueron el orégano, el aloe, el vimang y el ajo (Tabla 6).

Estos hallazgos constituyen una alerta para la población que consume productos naturales por auto-prescripción, para el profesional de la salud en el momento del acto de la prescripción y para el farmacéutico durante el proceso de dispensación, donde se debe advertir al paciente de los riesgos que esta sometido cuando emplea estos productos.

Como consecuencia del análisis de los resultados, podemos concluir que efectivamente se registran reacciones adversas con el empleo de productos naturales en el período estudiado, siendo más frecuentes las reacciones clasificadas como moderadas y leves según su gravedad y como probables según su relación de causalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Burton Goldberg Group (1994) *La medicina herbolaria*. En: Medicina alternativa. La guía definitiva. 2ª ed. Future Medicine Publishing, Inc. Tiburón, California, págs. 253-71.
2. Bautista, J., G. Stubing & B. Vanaclocha (1995) *Fitoterapia aplicada*. Valencia: M.I.C.O.F, págs. 368-70.
3. Vázquez, G. (1991) *Plantas medicinales en el país Vasco*. San Sebastián, Editorial Txertoa, págs. 161-2.
4. Florez, J. & M.A. de Cos (1998) Reacciones adversas a los medicamentos En Farmacología humana (J. Flórez, J.A. Armijo & A. Mediavilla, eds.) 3ª edición. Masson, S.A. Barcelona España, pág. 59.
5. Programa Nacional de Medicamentos (1992) MINSAP. Ciudad de la Habana. Cuba.
6. World Health Organisation (2007) *International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology*. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala, Sweden. 2007
7. Naranjo, C. & E.B. Usoa (1992) *Reacciones adversas a medicamentos*. En Métodos de farmacovigilancia clínica. Programa Desarrolla de Servicios de Salud. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Regional de la Organización Mundial de la Salud, pág. 331.
8. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). <<http://www.uchile.cl/doc/helsinki.htm>>. [acceso: Enero 2003].
9. Jiménez, G., F. Debesa, B. González, J. Ávila & J. Pérez (2006) *Rev. Cub. Farm.* **40**(1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far02106.htm>.
10. Consumer Eroski (2006) *Las mujeres viven más que los hombres, pero con peor salud*. 29 de diciembre de 2006 <http://www.consumer.es/web/es/salud/2006/12/29/158575.php>.
11. Rodríguez Gabaldá, R. (1992) *Rev. Cub. Med. Gen. Interg.* **8**: 259-60.
12. Roudaut, M, A. Meda & D. Fadiga (1992) *Med Trop Mars.* **52**: 279-83.
13. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (1996) *Boletín de Información Terapéutica para Atención Primaria de Salud*. Boletín Nº 2. Nov-Dic. 2006. Cuba.
14. TRAMIL (2004) Farmacopea vegetal caribeña. Enda/caribe: 36, 54, 258.
15. Álvarez Corredera, M. (2002) *Vías de administración de los medicamentos y sus formas farmacéuticas*. En: Farmacología general Editorial Ciencias Médicas. La Habana, MINSAP, págs. 22-33.
16. Anónimo (1994) *Registro de acontecimientos adversos en ensayos clínicos*. Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica. ICB 11. Instituto Catalán de Farmacología. Barcelona <<http://www.icf.uab.es/icb-digital/pdf/boletines/icb1194.pdf>>