

ARTÍCULO ORIGINAL

Reacciones adversas a los fitofármacos en la Atención Primaria de Salud en Las Tunas durante 5 años

Adverse reactions to phytomedicines notified in Las Tunas in five years

^{1*}Lilisbeth de la Caridad Benítez Rojas, ¹Cynthia Ibert Muñoz, ¹Osbel Castro Querol, ²Sahily de la Caridad Rojas Pérez.

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". ²Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Departamento de Ciencias Clínicas. Las Tunas, Cuba.

*Autor por correspondencia: benrojlilisbeth@gmail.com

RESUMEN

Fundamento: la fitoterapia es una modalidad reconocida como segura e inocua, sin embargo, en estudios de farmacovigilancia se han identificado reacciones adversas.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas al uso de la fitoterapia en en la Atención Primaria de SaludLas Tunas, desde enero de 2017 a diciembre de 2022.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en 184 pacientes que reportaron reacciones adversas a la fitoterapia y que fueron registrados en la unidad coordinadora provincial de farmacovigilancia, en Las Tunas, en un periodo de cinco años.

Resultados: predominaron los reportes de reacciones adversas en el sexo femenino (59,2 %), en el grupo de edad entre 51-60 años (58 %). Las reacciones adversas raras se presentaron en 28 pacientes; el 83,4 % fueron moderadas y por su causalidad el 89,9 % fueron probables; afectaron en el 77,8 % de los pacientes al sistema de órganos digestivo. Las plantas medicinales cuyas formulaciones provocaron mayor reporte fueron el ajo, seguidas de las de cayeput y de orégano. Las gotas elaboradas con tinturas y extractos fluidos prevalecieron en los reportes (65,32 %).

Conclusiones: se caracterizaron las reacciones adversas al uso de la fitoterapia notificadas en la provincia, probables según la causalidad, de rara frecuencia y de severidad moderadas.

Palabras clave: EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON MEDICAMENTOS; FITOTERAPIA; FARMACOVIGILANCIA; PLANTAS MEDICINALES.

ABSTRACT

Background: phytotherapy is a modality recognized as safe and harmless; however, adverse reactions have been identified in pharmacovigilance studies.

Objective: to characterize the adverse reactions to the use of phytotherapy in Primary Care in the province of Las Tunas, from January 2017 to December 2022.

Methods: an observational, descriptive cross-sectional study was carried out with 184 patients who reported adverse reactions to phytotherapy and who were registered at the provincial coordinating unit of pharmacovigilance of Las Tunas, during a five-year period.

Results: reports of adverse reactions prevailed in females (59,2 %), in the 51 to 60 age group (58 %). Rare adverse reactions occurred in 28 patients; 83,4 % were moderate and 89,9 % were probable due to causality; they affected the digestive system organs in 77,8 % of the patients. The medicinal plants, whose formulations caused the highest report, were garlic, followed by cajeput and oregano. Drops made with tinctures and fluid extracts prevailed in the reports (65,32 %).

Conclusions: the adverse reactions to the use of phytotherapy notified in the province were characterized, probable according to causality, of rare frequency and of moderate severity.

Keywords: DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS; PHYTOTHERAPY; PHARMACOVIGILANCE; PLANTS, MEDICINAL.

Introducción

El crecimiento acelerado en la oferta y en el consumo de los medicamentos provoca no solo gastos innecesarios al sistema sanitario y al paciente en particular, sino también riesgos de padecer una reacción no deseada o reacción adversa medicamentosa (1) (RAM), la cual es definida como 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. (2)

La farmacovigilancia es una disciplina científica y clínica muy dinámica y resulta imprescindible para afrontar los problemas que se presentan al usar los medicamentos, cuyo arsenal no deja de crecer en variedad y potencia, pues todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. (3)

En Cuba, se observa un incremento de las tasas anuales de notificación de RAM, estos resultados se asocian al desempeño de la red de farmacoepidemiología y al cumplimiento de los indicadores de farmacovigilancia. (4-5)

En 1999 se creó la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia, que tiene el objetivo de coordinar las acciones de vigilancia farmacológica a todos los productos utilizados para tratamiento, profilaxis o modificación de la función biológica que circulan en Cuba. Desde 2001 se incorporaron como trabajos priorizados el estudio y el seguimiento de la incidencia de sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos, provocadas por el uso de la medicina natural y tradicional y, dentro de estos, a la fitoterapia, la cual es una de las modalidades más usadas en Cuba. (6)

A nivel global, no existe duda de la importancia de las plantas medicinales y, a pesar del desarrollo alcanzado por la síntesis química, las mismas constituyen un valioso arsenal terapéutico. (7) Se ha reconocido que el uso de las plantas medicinales en Cuba se ha extendido con gran fuerza y rapidez, en ocasiones sin un control, (8) lo que provoca que sea recomendada como segura e inocua. (7)

La creencia generalizada de que este tipo de producto actúa lenta y levemente no es del todo cierta, (9) pueden presentarse efectos adversos, ya que la toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, valorada difícilmente por la cantidad de factores que intervienen en su producción, su modo de aparición, su duración y la gravedad de las reacciones adversas, (7) es por ello que no se debe limitar a la sabiduría popular su seguridad y eficacia, porque cada parte de una planta tiene numerosas sustancias con actividad biológica y potencialmente capaces de producir cualquier efecto indeseable, (9) por lo que la introducción de estas en la terapéutica requiere, al igual que los productos sintéticos, de profundas investigaciones que no se limitan al campo de la experimentación, porque, una vez que se comercializan, deben seguir siendo observadas mediante estudios de farmacovigilancia. (7,9)

Por lo anteriormente planteado, por ser las plantas medicinales parte importante de la terapéutica cubana actual y por la repercusión social y económica que conlleva la ocurrencia de RAM, se decidió efectuar esta investigación, con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas asociadas al uso de la fitoterapia en la provincia Las Tunas en un período de cinco años.

Método

Se desarrolló un estudio de farmacovigilancia, observacional, descriptivo y transversal, para caracterizar las reacciones adversas (RAM) a la fitoterapia, notificadas a la base de datos en la provincia Las Tunas, en el período desde enero de 2017 a diciembre de 2022. La muestra quedó constituida por 184 pacientes, en los que se notificaron reportes de sospechas de RAM producidas por fitofármacos contenidos en el cuadro básico, según lo establecido en el programa nacional de medicina natural y tradicional durante el periodo de estudio. Se determinó el sexo, el grupo de edad de los pacientes. Además, el sistema de órgano más afectado, que se clasificó de acuerdo al diccionario de términos de reacciones adversas de la OMS. (10)

La evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de reacciones adversas y los medicamentos herbolarios se realizó según el programa internacional de farmacovigilancia, instituido por la Organización Mundial de la Salud, (11) estableciéndose la relación causa-efecto entre la administración de la terapia herbolaria y la sospecha de reacción adversa, a través de la aplicación del algoritmo de Karsh y Lasagna, (12) lo que permitió clasificar las sospechas de reacciones adversas en: definitivas, probables, posibles, condicionales e improbables. Teniendo en cuenta dicho programa, se evaluó la severidad de estas y fueron clasificadas en leves, moderadas, graves o mortales, de acuerdo al efecto provocado en el individuo y la frecuencia de ocurrencia de las mismas. Se identificaron, además, las plantas que mayores reportes notificaron, así como las formas farmacéuticas predominantes. Se tuvo en cuenta que los reportes contaran con la información completa, necesaria para su evaluación.

Éticamente la investigación tuvo como propósito el aspecto puramente científico. Se procesaron los datos de los pacientes sin revelarse sus nombres y se utilizaron técnicas de estadística descriptiva como frecuencias absolutas y relativas. Se contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética.

Resultados

Tabla 1. Características de los pacientes con reacciones adversas a fitofármacos notificadas⁸

Aspecto	Nº	%
Sexo		
Femenino	109	59,2
Masculino	75	40,8

Grupo de edades		
Menor de 30 años	4	2,4
31-40	7	3,8
41-50	9	4,8
51-60	107	58
Más de 60	57	31
Sistema de órganos más afectado		
Gastrointestinal	143	77,8
Piel	25	13,5
General	12	6,5
Sistema Nervioso Central	4	2,1

Fuente: bases de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas

En la tabla 1 se ilustran las características de los pacientes que notificaron reacciones adversas, se obtuvo predominio del sexo femenino en el 59,2 %, del grupo de edad de los pacientes entre 51-60 años en el 58 % y con afectación en el sistema digestivo en el 77,8 %.

Tabla 2. Reacciones adversas más reportadas según frecuencia, severidad y causalidad

Aspecto	Nº	%
Frecuencia		
Muy frecuentes	4	59,2
Frecuentes	63	34,2
Infrecuentes	7	3,8
Raras	101	54,8
Muy raras	7	3,8
Desconocidas	2	1
Severidad		
Leve	31	16,6
Moderada	153	83,4
Causalidad		
Probables	165	13,5
Posibles	19	6,5

Fuente: bases de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas

La tabla 2 ilustra una alta prevalencia de RAM raras y se notifica en el 54,8 %; de acuerdo a la severidad, las moderadas se reportaron en el 83,4 %, es necesario señalar que no se reportó ninguna reacción considerada como grave ni mortal. De acuerdo a la causalidad, se obtuvo un 89,9 % de RAM probables, la clasificación de definitiva, condicionales e improbables no se reportó en ningún caso.

Tabla 3. Formas farmacéuticas más reportadas como productoras de reacciones adversas

Forma farmacéutica	Nº	%
Jarabe	32	17,4
Semisólido	7	3,8
Gotas (tinturas o extractos fluidos)	120	65,3
Champús	8	4,3
Lociones	17	9,2

Fuente: bases de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas

La tabla 3 muestra que el 65,32 % de las RAM notificadas corresponden a la forma farmacéutica gotas, elaboradas a base de tinturas y extractos fluidos; en segundo lugar, las más notificadas fueron los jarabes en el 17,39 %.

Tabla 4. Plantas medicinales más reportadas como productoras de reacciones adversas

Planta medicinal	Nº	%
Cayeput	39	21,1
LLantén	11	6,1
Manzanilla	16	9,1
Sábila	13	7,4
Orégano	32	17,2
Pasiflora	9	4,7
Tilo	8	4,2
Ajo	52	28,2
Otros	4	2,1

Fuente: bases de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas

Las plantas medicinales cuyas formulaciones fueron las que más reacciones adversas notificaron fue el ajo, en el 28,2 %, seguido del cayeput y el orégano en el 21,01 y 17,24 %, respectivamente.

Discusión

Del total de reacciones adversas notificadas a la base de datos de farmacovigilancia en la provincia Las Tunas, en el período desde enero de 2014 a diciembre de 2018, 184 fueron a la fitoterapia, lo que pudiera considerarse baja, si se tiene en cuenta que son datos de cinco años. Es reconocido en la literatura que existe una infranotificación de RAM producidas por plantas medicinales, lo que se le atribuye a que no es identificada como tal por la falsa sensación de seguridad que tiene el paciente, ya que está usando un producto natural, autoculpabilidad por causar un daño, pues generalmente se toma sin prescripción médica, desconocimiento de lo que se reporta en cuanto a la asociación entre un efecto indeseable de aparición tardía y el medicamento natural que se usa, etc. ⁽⁸⁾

García Millian ⁽¹³⁾ en el estudio realizado en Cuba en el período comprendido entre 2003 a 2010 obtuvo solamente 908 reportes, en el mismo refirió que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas para estos productos son bajas e insuficientes para detectar efectos adversos no reportados o importantes, lo que coincide con los resultados del presente trabajo, dando a entender una posible infranotificación de las mismas. Es importante tomar medidas para evitar que la misma ocurra y más en este tipo de terapias tan usadas por la población.

De los reportes utilizados en este trabajo, una alta cantidad fueron realizados por mujeres, es reconocido que este género acude a los servicios de salud con mayor frecuencia que los hombres y en consecuencia consumen más medicamentos, ya sea de síntesis o natural, bien por una mayor probabilidad de detección y diagnóstico o por una mayor prescripción inducida por las mismas. ⁽⁸⁾

En este estudio, la mayor frecuencia de reacciones adversas identificadas se encontró en el grupo entre 51 y 60 años de edad, lo que difiere de lo reportado por la mayoría de la literatura, la cual indica que en el anciano es donde aparece el mayor número de reportes de reacciones adversas a los medicamentos, ⁽¹³⁻¹⁴⁾ dado por la polifarmacia que usan en estas edades y que son más susceptibles a modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. ⁽¹²⁾ Estos resultados pueden deberse a la creencia de que los productos elaborados con plantas medicinales son inocuos y carecen de efectos indeseables, por lo que los ancianos tienden a atribuir más algún efecto adverso a la administración de fármacos convencionales que a la fitoterapia, cuando estas se toman combinadas.

Otra explicación a este hecho pudiera ser que el personal de salud asocie la aparición de efectos indeseables a síntomas propios de enfermedades concomitantes, muy común en este grupo de riesgo no como producto de una RAM.

Se obtuvo una baja proporción de pacientes menores de 30 años, donde se incluye la población en edades pediátricas, resultado esperado, ya que es ampliamente divulgado que esta terapéutica se contraindica en pacientes menores de 12 años, lo que supone que las RAM sean menores.

Las RAM reportadas se agruparon según sistema de órganos afectado, se encontró que el aparato digestivo fue el que más reportes obtuvo. Resultados similares fueron obtenidos por García Millán y colaboradores en 2016⁽⁶⁾, donde obtuvieron que casi la mitad de las RAM afectaron al sistema digestivo y por Rodríguez y colaboradores⁽¹³⁾, que mostró predominio de estas en este sistema en diferentes años, tal es el caso de un 46,5 % para 2008, 53,1 % para 2009 y un 47,22 % en 2015.

En el caso de la fitoterapia, es muy utilizada la vía oral, por lo que es de esperar que el sistema

digestivo sea uno de los más afectados. Está bien documentado en la literatura el daño que puede

ocasionar la presencia en las plantas medicinales de metabolitos activos, como taninos, saponinas y/o aceites esenciales, los cuales pueden causar gastralgia, desencadenadas por la irritación o hipersensibilidad de los receptores de la mucosa, que en el caso concreto de la estimulación de los receptores histamínicos conduce a un aumento de la secreción gástrica.

En personas con mucosa intestinal sensible pueden presentarse alteraciones que se manifiestan con dolor y cambios en la motilidad intestinal, cuando se utilizan algunas drogas vegetales con gran contenido de aceites esenciales. (9)

Se encontró que las RAM probables fueron las más frecuentes, un estudio realizado en 2015 se caracterizaron las RAM a los fitofármacos y se obtuvo un 75 % de reacciones probables, lo que concuerda con lo expuesto en los informes de 2008 (68,9 %) y de 2009, en el que se precisa un 68,3 % de reacciones con esta clasificación. (6)

García Millán y colaboradores exponen en sus artículos un predominio de RAM probables, con valores por encima del 60 %, en 2014 y 2016. (13-14) Lores, en su estudio, luego de evaluar la relación de causalidad de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios, constató que el 49,2 % de ellas fueron probables, al no poder ser explicadas estas por enfermedades subyacentes, una patología concomitante o por la administración de otros medicamentos o químicos y en las que, además, no fue posible evaluar el efecto de la reexposición. (9)

La literatura científica refiere que las reacciones probables suelen ser las que más se reportan, ya que son las de más fácil identificación por parte de la población, al ocurrir evento clínico adverso en un tiempo plausible, en relación con la administración de la fitoterapia, y el mismo no puede ser explicado por otras causas, disminuyendo o desapareciendo esta respuesta nociva al suprimir el fármaco. (11-12)

En este estudio se obtuvo un 10 % de notificaciones posibles, lo que se atribuye a que el evento adverso pudo ser explicado por otras causas, generalmente la administración concomitante de otra terapia medicamentosa o la presencia de una enfermedad asociada con síntomas bien establecidos, que coinciden con el evento adverso ocurrido.

Clasificar las RAM según su frecuencia es muy importante y es un aspecto priorizado por el sistema de farmacovigilancia, ya que las reacciones adversas raras, que ocurren en muy baja frecuencia, son las más interesantes a seguir, debiendo ser investigadas, las que generan señales y que, en dependencia de su severidad, ocasionan conductas como incluir el efecto nuevo en la hoja informativa del producto o, en ocasiones, hasta su retiro del mercado. (6) El haber obtenido el más de la mitad de las RAM raras, exige continuar la vigilancia de estos productos en la provincia, a pesar de que, de acuerdo a la severidad, no se reportó ninguna reacción adversa medicamentosa grave ni mortal.

En el presente estudio se obtuvo predominio de reacciones adversas notificadas en formulaciones elaboradas con ajo (*Allium sativum*), orégano (*Coleus amboinicus* Lour) y cayepú (*Malaleuca leucadendron* L), fundamentalmente, lo cual pudiera deberse a la alta prevalencia en Cuba de enfermedades para las que pueden ser indicadas estas plantas (artropatías y dolencias del aparato respiratorio, hipertensión arterial y otras), lo que supone un uso mayor.

La alta prevalencia de RAM para medicamentos a base de ajo obtenido coincide con otros reportes; Lore, en una investigación realizada en Santiago de Cuba, refirió que la aliína, presente en las formulaciones con esta planta, pudo ser la responsable de reacciones adversas encontradas, específicamente del efecto vasodilatador periférico, explicando la hipotensión y el (+)-S-metilcisteína sulfóxido, los esteroides y productos de la transformación de la alicina, como los oligosulfuros y los polisulfuros justifican la epigastralgia, por ser componentes capaces de producir irritación gástrica.

Por otro lado, a esta planta se le hace responsable de aparición de reacciones de hipersensibilidad, dada la presencia de alicina y sus productos de transformación, los cuales participan en la liberación de mediadores químicos comprometidos de este tipo de reacción. (9)

Otros autores han detectado reacciones alérgicas a formulaciones elaboradas con ajo por vía oral, inhalado o aplicado sobre la piel, algunas de las cuales resultan graves, como la anafilaxia. Sin embargo, los efectos secundarios más comúnmente informados son el salpullido o quemaduras en la piel, mareo, diaforesis, cefalea, picor, fiebre, escalofríos, ataques de asma y congestión nasal, quemaduras en la boca, mal aliento, dolor abdominal, inapetencia, meteorismo, náuseas, vómitos, gastritis, cambios en la flora intestinal, diarrea y estreñimiento. La hemorragia es el efecto secundario potencialmente más grave, que incluye sangrado postquirúrgico espontáneo por disfunción plaquetaria o fibrinólisis anormal, incluyendo pacientes con tendencia hemorrágica o que toman medicamentos como anticoagulantes orales (acenocumarina), aspirina y otros antiagregantes plaquetarios (clopidogrel) y antiinflamatorios, como ibuprofeno o naproxeno. (15)

El cayeput es una planta medicinal que presenta en su composición química un 60 % de cineol, además de taninos, aminoácidos y saponinas. Esta formulación es tóxica por ingestión a dosis elevadas. La presencia del aceite esencial (1,8-cineol) podría ser el responsable de la toxicidad de la planta, la cual se ha reportado que produce depresión generalizada en el SNC. (16)

El orégano francés reportó varias notificaciones de reacciones adversas, en su composición se reporta la presencia de aceites como el carvacrol, azúcares reductores y triterpenos. A pesar de que en investigaciones realizadas el orégano resultó ser no tóxico en los modelos pre-clínicos de toxicidad aguda y crónica y de que, al estudiar su aceite esencial, el carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) de este no resultó hepatotóxico para las ratas, es reconocido que las preparaciones de orégano no se recomiendan por tiempos prolongados ni a dosis mayores que las indicadas, debido a su posible neurotoxicidad, al reportarse casos donde han ocurrido irritación, hiperexcitabilidad nerviosa, nerviosismo, insomnio e incluso convulsión. El aceite esencial puro de orégano también puede causar irritación de las membranas mucosas. Es por eso que se recomienda una concentración de 1 % para la aplicación directa sobre las membranas mucosas. Dado que apenas se ha investigado la aplicación terapéutica interna, así como oral, del aceite de orégano en los seres humanos, no se recomienda el uso del aceite en el embarazo. (17)

También fueron reportadas reacciones a fitofármacos elaborados con sábila (Aloe Vera (L.) Burm. F.), lo que se atribuye a la presencia de derivados hidroxiantracénicos y el aloemodina, presentes en su composición química, que se ha probado que provoca hipotensión. (9)

Otra de las plantas medicinales sobre la cual reportaron reacciones adversas en el estudio fue la pasiflora (Passiflora incarnata), con probado efecto ansiolítico. Los efectos indeseables

descritos para esta planta son relacionados con manifestaciones gastrointestinales, relacionadas con el efecto espasmolítico sobre el músculo liso; se plantea que, si bien suele ser tolerada, en dosis muy altas puede provocar náuseas y vómitos. (9)

Las gotas elaboradas con tinturas y los extractos fluidos resultaron responsables de la mayoría de las reacciones adversas reportadas, pues estas formas farmacéuticas tienen como excipiente el alcohol etílico, que pudiera explicar en parte la aparición de dichas reacciones, se conoce que el mismo produce daño a la mucosa gástrica, con daño del endotelio microvascular que conduce a la estasis, cesación del suministro de oxígeno, del transporte de nutrientes

y, de ahí, a una necrosis por isquemia. (14)

Conclusiones

en Las Tunas, en el período enero 2014 a diciembre 2018 se notificaron reacciones adversas a fitofármacos con predominio en el sexo femenino, entre 51 y 60 años de edad, probables según la causalidad, de rara frecuencia y de severidad moderadas, el órgano más afectado fue el sistema

digestivo con medicamentos en gotas, elaborados con tinturas y extractos fluidos a base de ajo, cayepu y orégano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cub. Sal. Púb. [revista en internet]. 2020 [citado 1 de marzo de 2023]; 44(1): 71-85. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2018/csp181f.pdf>.
2. Furones Mourelle JA, Cruz Barrios MA, López Aguilera ÁF, Martínez Núñez D, Alfonso Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. Rev. Cub. Med. Gen. Integr. [revista en internet]. 2019 [citado 1 de marzo de 2023]; 31(2): 205-216. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2015/cmi152j.pdf>.
3. Rojas Pérez S, Rúa Del Toro M, Laguna Reyes Y, Espinosa Palacio D, Sánchez Domínguez EM. Caracterización de reacciones adversas notificadas en la base de datos de farmacovigilancia de la provincia Las Tunas. Rev. Electr. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]. 2019 [citado 1 de marzo de 2023]; 43(1). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1240>.

4. Martínez Rodríguez A, Vizcaíno M, Castro Peraza O, Alfonso Orta II, Jiménez López G, Acosta R. Notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Instituto "Pedro Kourí". Rev. Cub. Farm. [revista en internet]. 2020 [citado 1 de marzo de 2023]; 50(1): 53-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2016/rcf161f.pdf>.
5. 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. Rev. Electrón. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]. 2019 [citado 1 de marzo de 2023]; 43(1). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/1241>.
6. Rodríguez Hernández M, Llerena González M, Gutiérrez Hernández A, Pérez Marrero F, Márquez Ruiz E, López Díaz L. Caracterización de reacciones adversas a la Medicina Tradicional y Natural. Acta Méd. Del Cent. [revista en internet]. 2020 [citado 1 de marzo de 2023]; 9(1). Disponible en: <http://www.revactamedicacentrosldcu/index.php/amc/article/view/222/350>.
7. García Milián AJ, Avila Pérez Y, Alonso Carbonell L, López Puig P, Ruiz Salvador AK, Morón Rodríguez F. Reacciones adversas reportadas por consumo de productos naturales en Cuba durante 2003 y 2007. Rev.Cub. Plant. Med. [revista en internet]. 2009 [citado 1 de agosto 2019]; 14(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Pedro_Lopez25/publication/262431044_Reacciones_adversas_reportadas_por_consumo_de_productos_naturales_en_Cuba_durante_2003_y_2007/links/551aa4e80cf244e9a458ba0b.pdf.
8. García Milian AJ, Ruíz Salvador AK, Alonso Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos.Experiencia en farmacovigilancia. Rev. Cub. Sal. Púb. [revista en internet]. 2020 [citado 1 de marzo de 2023]; 40(4): 442-443. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2014/csp144q.pdf>.
9. Lores D D, Lazo R Y. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. Rev.Mex. Cienc. Farm. [revista en internet]. 2020 [citado 1 de agosto 2023]; 42(1): 58-64. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a4.pdf>.
10. World Health Organization. International Monitoring of Adverse Reactions to drugs. Adverse reaction terminology. The Uppsala Monitoring Centre. Uppsala: WHO; 2012.

11. Jiménez G, Alfonso I, Calvo DM, López M, Broche L, Lara C, et al. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2011.
12. Moron RF. Farmacología General .1ªEd. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. pp.145 - 195.
13. Garcia Milian AJ, Ruiz Salvador AK; Alonso Carbonell L. Perfil de seguridad de fitofármacos en Cuba. *Horizo. Sanit.* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de agosto 2023]; 14(3): 80-86. Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/969/923>.
14. Ruiz Salvador AK, García Milian AJ, Alonso Carbonell L, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Carrazana Lee A. Vigilancia de las reacciones adversas por fitofármacos en Cuba en el período 2003-2010. *Rev. Cub. Plant. Med.* [revista en internet]. 2023 [citado 1 de agosto 2019]; 20(1): 14-24. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubplamed/cpm-2015/cpm151b.pdf>.
15. Bucciarelli A, Moreno ML, Skliar MI. Efectos adversos en plantas medicinales y sus implicancias en la salud. *Rev. Asoc. Méd. Bahía Blanca* [revista en internet]. 2023 [citado 1 de agosto 2019]; 24(1). Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884552/rcambbvol24_1pag26_32.pdf.
16. González Guiñez R, Silva Aguayo G, Urbina Parra A, Gerding González M. Aceite esencial de eucaliptus globulus labill y eucalyptus nitensh. deane & maiden (myrtaceae) para el control de Sitophilus zeamais. 2020.
17. Motschulsky. Chilean J. Agric. Anim. Sci. [revista en internet]. 2016 [citado 1 de agosto 2019]; 32(3): 204-216. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/chjaasc/v32n3/aop0516.pdf>.
18. Salvador A. K. R., Milian, A. J. G., Orta, I. A., Lee, A. C., Orihuela, M. G., & Pérez, M. M. Caracterización del perfil de reacciones adversas asociadas al uso de los fitofármacos en Cuba. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* 2021;26(4). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=112440>