

## REVISIÓN

# La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España

M. Esther Salgueiro<sup>1</sup>, Francisco J. Jimeno<sup>1,2,3</sup>, Carmelo Aguirre<sup>4</sup>, Montserrat García<sup>4</sup>,  
Lucía Ordóñez<sup>1</sup> y Gloria Manso<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Farmacovigilancia de Asturias, Departamento de Medicina, Área de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo. <sup>2</sup>Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA). <sup>3</sup>Consultorio Periférico de Navelgas, Tineo, Servicio de Salud del Principado de Asturias. <sup>4</sup>Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Hospital de Galdakao-Usansolo.

### Resumen

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, integrado por los centros autonómicos de farmacovigilancia coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se encarga del desarrollo en nuestro país del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Aunque hasta ahora se solicitaba la notificación únicamente a los profesionales sanitarios, el entendimiento actual del papel de los pacientes en la relación clínica y la experiencia obtenida ya en otros países de nuestro entorno, han puesto de manifiesto la conveniencia de desarrollar sistemas de participación activa de los pacientes en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Así lo recoge además la nueva normativa europea en materia de Farmacovigilancia.

### Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain

#### Abstract

The Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use, integrated by regional centers of pharmacovigilance coordinated by the Spanish Agency for Medicines and Health Products, is responsible for developing the Program of Spontaneous Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions in our country. Although, until now, reports were only requesting to health professionals, the current understanding of the role of patients in the clinical setting and the experience gained in other countries of our environment, have demonstrated the convenience of developing active participation systems to patients in the reporting of suspected adverse drug reactions. In addition, this is taking into account in the new European legislation on pharmacovigilance.

#### PALABRAS CLAVE

Pacientes; Notificación espontánea; Reacciones adversas a medicamentos

#### KEYWORDS

Patients; Spontaneous reporting; Adverse drug reactions

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmanso@uniovi.es (Gloria Manso).

## La Medicina y los enfermos

Hasta la segunda mitad del siglo XX, se consideró que el enfermo se encontraba en una situación de incapacidad que afectaba a su participación en el proceso de curación y que hacía imprescindible la intervención del médico. Los enfermos, lastrados e impedidos por su enfermedad, eran entendidos como sujetos pasivos necesitados de atención. Esta distribución de papeles definió en el pasado un modelo de relación médico-paciente paternalista<sup>1</sup>. Si bien el papel protagonista de los individuos podía entreverse en algunos de los preceptos de las teorías médicas que se han sucedido, el reconocimiento efectivo de los deseos o la participación de esos individuos, era escaso o nulo. Incluso el término más moderno de pacientes, denota pasividad y falta de protagonismo<sup>2</sup>.

El ejercicio de la medicina ha estado siempre presidido por principios éticos. Uno de ellos es el principio hipocrático *primum non nocere* que establece la evitación del daño innecesario y cuyo equivalente en la bioética actual es el principio de no maleficencia. Éste, junto con los de equidad o justicia, beneficencia y autonomía constituyen hoy los principios básicos de la ética médica<sup>3</sup>. El principio de autonomía es el de más reciente formulación y se refiere a la libertad que asiste a los pacientes a decidir sobre su propia enfermedad<sup>4</sup>. El fundamento del buen trato a las personas, y en particular a las personas enfermas, está anclado en profundas raíces filosóficas. Las formulaciones clásicas se encuentran en el imperativo categórico que estableciera Kant hace dos siglos: «trata a los seres humanos como un fin en sí mismos y no como un medio». El principio de autonomía recoge el derecho de los individuos a participar activamente en las decisiones que atañen a su salud, y en consecuencia a ser informados convenientemente para poder llevar a cabo esta actividad. Asociado a este principio se encuentra el concepto de respeto a la autonomía, esto es, el derecho a ser respetado como agente autónomo, lo que implica asumir el derecho de los pacientes a tener opiniones propias, a elegir y a realizar acciones basadas tanto en sus valores como en sus creencias personales. Implica no solo la obligación de no intervenir en los asuntos de otras personas, sino también la de asegurar las condiciones necesarias para que su elección sea autónoma.

La progresiva toma de conciencia de los derechos que asisten a los individuos y el mutuo respeto que esto conlleva ha aumentado la importancia del principio de autonomía y ha permitido alcanzar un equilibrio entre el principio paternalista de beneficencia y este nuevo principio que recoge el protagonismo de los pacientes<sup>5</sup>. De este modo se han ido desarrollando nuevos modelos de relación médico-paciente, o mejor, relación clínica, como el compartido y el informado, que se ajustan más a la ética y las circunstancias actuales y que son los requeridos por la sociedad en estos momentos<sup>6,7</sup>. El primer

apoyo normativo a este cambio de mentalidad se produjo en 1973 con la publicación de la Carta de los Derechos del Paciente por la Asociación Americana de Hospitales<sup>8</sup>. Posteriormente, en España se publicó la Ley de la Autonomía del Paciente<sup>9</sup>. Ambos documentos recogen el derecho de los pacientes a recibir una completa información sobre su situación clínica y a elegir libremente entre las opciones terapéuticas posibles.

## Los pacientes y la seguridad de los medicamentos

El término paciente (del latín *patiens, -entis*) tiene diversas acepciones. Significa el que padece o el que sufre, aunque también es paciente el que espera, el que usa de la paciencia; en este sentido se describiría la situación actual de las personas que esperan ser atendidas por el sistema sanitario no solo de una dolencia o de una enfermedad sino para cualquier intervención de índole preventiva. Se habla pues de pacientes enfermos reconociendo de manera implícita que no todos los pacientes están enfermos. También se habla con un sentido muy general de usuarios de la sanidad. Por tanto, desde el término único de enfermo se ha pasado a otros términos como pacientes o usuarios, incluso en algunos ámbitos, clientes, que recogen matices no solo del estado de las personas sino también de su relación con el médico y con el sistema sanitario<sup>10,11</sup>. Aceptamos y utilizaremos en este artículo, la acepción amplia del término pacientes.

Aunque las mejoras aportadas por algunos avances médicos en el último siglo son indiscutibles, las voces que nos advierten de la excesiva medicalización de nuestra sociedad y de sus implicaciones sociales y económicas, van en aumento. Ya en 1976 Illich<sup>12</sup> advirtió de las graves consecuencias de la iatrogenesis clínica, entendida como el daño a los pacientes por tratamientos inseguros, tóxicos o inefectivos y iatrogenesis social, definida como los daños infligidos a la sociedad por la excesiva medicalización. La interpretación de Illich desde luego debe hacernos reflexionar, especialmente a la vista de la situación tres décadas después. En el metaanálisis de estudios prospectivos publicado por Lazarou et al<sup>13</sup> en 1998 se estimó una incidencia global de efectos adversos graves asociados a medicamentos en pacientes hospitalizados del 6,7%. Un año después, la publicación del informe sobre errores médicos<sup>14</sup> del Instituto de Medicina de Estados Unidos suscitó un gran interés y desencadenó nuevas iniciativas en relación con la seguridad clínica de los pacientes. En 2002, la Organización Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA55.18<sup>15</sup>, que insta a los estados miembros a prestar la mayor atención posible al problema de la seguridad del paciente y en 2005 el Consejo Europeo en la Declaración de Varsovia<sup>16</sup> sobre la seguridad de los pacientes aconseja desarrollar programas específicos en esta área e implicar a los ciudadanos en el proceso. La seguridad clínica de los

pacientes abarca aspectos tan variados como la prevención de infecciones, la identificación de sujetos y materiales y la detección y prevención de los errores de medicación, asociados o no a la presentación de efectos adversos.

De acuerdo con la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos<sup>17</sup>, la Farmacovigilancia «es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos». Gran parte de la información sobre seguridad de la que se alimenta la farmacovigilancia en España procede de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios<sup>18</sup>. 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, nos permiten considerar la posibilidad de recoger información directa de pacientes sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos<sup>19,20</sup>. Esta iniciativa se está ya desarrollando en algunos países de nuestro entorno y, además, la nueva directiva europea en materia de farmacovigilancia<sup>21</sup> recoge la necesidad de que los estados miembros desarrollen programas de farmacovigilancia que permitan la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos procedentes de los pacientes (tabla 1).

## Situación actual de la Farmacovigilancia en España

La identificación de nueva información sobre la seguridad de los medicamentos y la cuantificación y valoración del riesgo asociado a su utilización, son objetivos primordiales de la farmacovigilancia<sup>22</sup>. Es bien sabido que el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos es limitado en el momento de la autorización de comercialización, lo que

plantea la necesidad de establecer programas específicos de seguimiento de la seguridad de los medicamentos en las condiciones asociadas a la práctica clínica y a la exposición de un amplio número de pacientes<sup>23</sup>.

En 1984 se comenzó a desarrollar en España una estructura coordinada de Centros Autonómicos de Farmacovigilancia conocida hoy como Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H)<sup>24</sup>. Actualmente el SEFV-H está integrado por 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, uno por cada Comunidad Autónoma, más 1 Centro Coordinador, ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>25</sup>. El método fundamental a través del cual el SEFV-H lleva a cabo sus funciones es el «Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, por profesionales sanitarios», comúnmente conocido como «Tarjeta Amarilla»<sup>26</sup>. Actualmente este programa está implantado en 78 países, y las notificaciones de diferentes orígenes se integran dentro de un Programa Global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyo Centro Coordinador está ubicado en Uppsala (Suecia)<sup>27</sup>. La tabla 2 recoge las reacciones adversas detectadas en el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el periodo 2000-2008<sup>28</sup>.

En España las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos procedentes de profesionales sanitarios se registran en una base de datos nacional denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), que integra notificaciones procedentes de profesionales sanitarios, industria farmacéutica, referencias bibliográficas y estudios específicos. La notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios es la principal fuente de información de que se alimenta esta base de datos. Sin embargo, la notificación espontánea procedente de profesionales sanitarios tiene algunos inconvenientes conocidos, siendo quizás el principal de ellos, la infranotificación<sup>29-32</sup>, que se estima en torno al

**Tabla 1.** Apartados de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que establece la necesidad de desarrollar sistemas de notificación directa por los pacientes de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Preámbulo	«(21) Las normas de la Unión sobre farmacovigilancia deben seguir basándose en el papel fundamental de control de la seguridad de los medicamentos que ejercen los profesionales sanitarios, y deben tener en cuenta que los pacientes también están bien situados para notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Así pues, conviene facilitar tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, y poner a su disposición los métodos a tal efecto.»
Título IX, Capítulo 1, Artículo 102	«Los Estados miembros: a) Tomarán todas las medidas pertinentes para animar a pacientes, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios a notificar a la autoridad nacional competente las sospechas de reacciones adversas; para ello, las organizaciones de consumidores, pacientes y profesionales de la salud podrán participar según proceda; b) Facilitarán la notificación por parte del paciente proponiendo formatos de notificación alternativos, además de los formatos en línea»

**Tabla 2.** Reacciones adversas detectadas por el SEFV-H que han generado medidas reguladoras en el período 2000-2008 (Tomado de Aguirre et al<sup>28</sup>)

Medicamento	Reacción adversa	Medida reguladora
Prepidil gel® (prostaglandina E2)	Coagulación intravascular diseminada	Modificación ficha técnica
Remicade® (infliximab)	Infección tuberculosa	Modificación ficha técnica (Advertencias)
Lipobay®, Liposterol®, Vaslip®, Zenas Micro® (cerivastatina)	Rabdomiolisis	Retirada
Sevirum® (tetrabamato)	Hepatotoxicidad y toxicidad cutánea	Retirada
Dutonin® Rulivan® (nefazodona)	Hepatotoxicidad	Retirada
Ethylol® (amifostina)	Reacciones dermatológicas	Modificación ficha técnica
Exolise®, extracto etanólico de camelia sinensis (té verde)	Hepatotoxicidad	Retirada
Enema Casen®, Fosfoevac®, Fosfosoda®, Foslainco® (laxantes con alto contenido en fosfatos)	Hiperfosfatemia	Modificación ficha técnica
Inzitan®, Neurodavor plus® (corticosteroides con vitaminas del grupo B para administración parenteral)	Necrosis avascular de cabeza de fémur	Modificación de las condiciones de autorización
Agreal® (veraliprida)	Reacciones psiquiátricas y neurológicas	Retirada
Mio-relax®, Relaxibys® (carisoprodol)	Abuso y dependencia	Modificación ficha técnica
Protelos®, Osseor® (ranelato de estroncio)	Hipersensibilidad (síndrome DRESS)	Modificación ficha técnica
Acomplia® (rimonabant)	Reacciones psiquiátricas	Retirada

90%, es decir, que de cada 10 reacciones adversas a medicamentos ocurridas, 9 quedarían sin notificar; aunque esta baja tasa de notificación parece ser selectiva y afecta menos a las reacciones adversas graves<sup>30</sup> y a las asociadas a los medicamentos de reciente comercialización<sup>31,32</sup>.

Aunque hasta ahora en España la notificación de reacciones adversas se solicitaba únicamente a los profesionales sanitarios, hace ya algunos años se inició en el ámbito médico-científico internacional un debate sobre la posibilidad de que fueran los propios pacientes los que informaran sobre las reacciones adversas que habían sufrido o sufrían como consecuencia de la utilización terapéutica de medicamentos<sup>33,34</sup>. Los primeros estudios en este campo mostraron un alto grado de concordancia entre lo notificado por los pacientes como reacciones adversas asociadas a algunos antibióticos y la valoración de un panel de expertos<sup>35</sup>, así como la utilidad de las notificaciones de pacientes a través de un servicio telefónico para recoger nueva información sobre medicamentos de reciente comercialización<sup>36</sup>, lo que en farmacovigilancia se conoce como generación de señales.

## La notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos

### La experiencia en otros países

Desde que en los años 60 se iniciara el Programa Global de la OMS de notificación espontánea por pro-

fesionales sanitarios, se han puesto también en marcha ocasionalmente en algunos países sistemas indirectos de notificación de reacciones adversas por pacientes. En estos sistemas indirectos las notificaciones son recogidas por organizaciones de consumidores o por profesionales sanitarios, en cuyo caso son revisadas y filtradas antes de su transferencia, y secundariamente se envían a las agencias reguladoras de medicamentos. Estos modelos de notificación son claramente diferentes de lo que se entiende por notificación directa por los pacientes. En el modelo de notificación directa por los pacientes, éstos informan utilizando formularios muy similares, si no idénticos, a los utilizados por los profesionales sanitarios y las notificaciones se envían directamente a los centros de farmacovigilancia o agencias reguladoras, que actúan con ellas de un modo similar a cómo lo hacen con las procedentes de profesionales sanitarios.

La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos se ha puesto ya en marcha en algunos países, utilizando diferentes modos de notificación<sup>37-44</sup>. El formato de envío y recepción de notificaciones más común es a través de una página web, que además es el método más práctico para automatizar posteriormente la información recibida. Sin embargo, dependiendo de las características de cada país, se aceptan también otros sistemas de notificación como el envío por correo postal de un formulario en papel, que se descarga desde una página web, o la notificación a través de una línea de teléfono gratuita. En la tabla 3 se ha resumido la situación

**Tabla 3.** Situación internacional actual de la notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Año de inicio	Modo de notificación	Aportación cuantitativa	Referencia
Estados Unidos	1993	Página web, correo postal, teléfono	Solo el 9 % de las notificaciones recibidas proceden de médicos, farmacéuticos o consumidores; el 91 % restante procede de la industria farmacéutica	38, 39, 41
Canadá	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2008, la notificación por los pacientes suponía ya el 30 % del programa de farmacovigilancia canadiense	38, 39, 41
Países Bajos	2003	Página web	El 20% de las notificaciones de reacciones adversas que se recibieron entre 2004 y 2007 procedían de pacientes	37-42
Dinamarca	2003	Página web, correo postal, teléfono, fax	En 2007, las notificaciones de pacientes eran ya el 17% del total de notificaciones recibidas	38-41, 43
Italia	2004	Correo postal, teléfono	—	39, 41
Suecia	2006	Página web	—	38, 39, 41
Reino Unido	2007	Página web, correo postal, teléfono	El 19,8 % de las notificaciones recibidos entre 2005 y 2007 procedían de pacientes	38-41, 44
Noruega	2010	Página web	—	39, 41

internacional actual de la notificación directa por los pacientes de las reacciones adversas a medicamentos.

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en los primeros años de implantación de este método en los Países Bajos, Dinamarca y Reino Unido. Las principales diferencias entre las notificaciones procedentes de pacientes y las procedentes de profesionales sanitarios se recogen en la tabla 4.

Medawar y Herxheimer estudiaron las informaciones de pacientes sobre reacciones adversas asociadas a paroxetina<sup>45</sup> y posteriormente las compararon con las procedentes de profesionales sanitarios<sup>46</sup>. De acuerdo con estos autores, las informaciones de los pacientes «son más ricas en sus descripciones de conductas y sentimientos que las que proceden de profesionales sanitarios y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las reacciones adversas a medicamentos». Diferencias en las notificaciones asociadas a antidepresivos procedentes de pacientes y profesionales sanitarios han

sido también observadas por otros autores<sup>47</sup>. Posteriormente, Golomb et al<sup>48</sup> evaluaron las opiniones de los pacientes sobre cómo los médicos respondían cuando sus pacientes presentaban posibles reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes informaban de que ellos, y no sus médicos, usualmente iniciaban la discusión sobre la posible relación entre el fármaco y los síntomas. Los médicos tendían más a negar que a afirmar la posibilidad de relación, incluso cuando se refería a síntomas bien conocidos asociados a la exposición a un medicamento.

Los resultados iniciales obtenidos con la notificación directa por los pacientes demuestran su capacidad para notificar las reacciones adversas de que son objeto ellos o sus familiares más próximos y muestran ciertas diferencias con los profesionales sanitarios en la valoración de esas reacciones adversas y también en el tipo de reacciones adversas notificadas, estableciendo la conveniencia de aceptar e integrar este tipo de notificaciones en los sistemas de farmacovigilancia actualmente en curso.

**Tabla 4.** Resultados publicados de notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos

País	Período de estudio	Notificaciones (n)	Diferencias al compararlas con las de profesionales sanitarios	Referencia
Países Bajos	2004-2007	2522	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas que comprometen la vida del paciente o causan discapacidad</li> <li>– Mas reacciones adversas «no recuperadas»</li> </ul>	42
Dinamarca	2004-2006	695	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas que afectan al sistema nervioso central, psiquiátricas y del aparato reproductor</li> <li>– Menos trastornos hematológicos y hepatobiliares</li> </ul>	43
Reino Unido	2005-2007	5173	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Más reacciones adversas por notificación</li> <li>– Más fármacos sospechosos por notificación</li> <li>– Menos reacciones adversas causantes de hospitalización, que comprometan la vida del paciente o causen muerte</li> </ul>	44

Además, aunque todos entendemos que obtener información sobre asociaciones entre fármacos y reacciones adversas previamente desconocidas es un objetivo prioritario de la farmacovigilancia, no debemos olvidar que conocer y evaluar convenientemente el impacto que esas reacciones adversas tienen en las vidas de las personas es un objetivo no menos importante, que en último término debería ser determinante de las posibles medidas reguladoras a desarrollar.

Algunas observaciones recientes<sup>49,50</sup> han informado de un aumento de la notificación por pacientes tras la emisión de programas de televisión sobre algunos tratamientos farmacológicos, como las estatinas, lo que demuestra el deseo de colaborar de algunos pacientes. La gravedad de la reacción adversa y la necesidad de compartir experiencias fueron las principales razones para notificar que tenían los pacientes, de acuerdo con un estudio publicado recientemente<sup>51</sup>.

### Su desarrollo en España

La Organización de Consumidores y Usuarios inició en 2010 un proyecto financiado por la AEMPS para la recogida a través de una página web<sup>52</sup> de problemas relacionados con medicamentos. En 2011 el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía ha iniciado ya la recepción de notificaciones directas por pacientes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y es previsible que en los próximos meses se desarrollen iniciativas similares en centros de farmacovigilancia de otras Comunidades Autónomas.

El formato de notificación que se solicitará preferentemente será la notificación a través de una página web, ya sea la propia de cada uno de los centros de farmacovigilancia implicados<sup>53</sup> o la página web de la AEMPS<sup>54</sup>. Simultáneamente se habilitarán líneas de teléfono para la notificación de pacientes, y muy previsiblemente dadas las características de la utilización de internet en España<sup>55</sup>, muy alta en jóvenes, pero baja en población de más de 65 años, se aceptarán también notificaciones por correo postal y fax. El formulario de notificación que se dispondrá para los pacientes recogerá la misma información que la que se solicita para los profesionales sanitarios, aunque se revisará su texto para evitar el lenguaje técnico y se incluirá un campo de texto libre en el que los pacientes pueden incluir comentarios, observaciones, o simplemente describir libremente la reacción adversa asociada a medicamentos que deseen notificar. Las notificaciones directas de pacientes se tratarán en los centros de farmacovigilancia siguiendo procedimientos de trabajo similares a los utilizados con los procedentes de profesionales sanitarios. Es nuestra intención realizar estudios comparativos entre las notificaciones de pacientes y profesionales sanitarios, para conocer las características de estas notificaciones en nuestro entorno y, en último término, para validar el método.

La farmacovigilancia en España ha alcanzado un importante grado de desarrollo y dispone de una estructura

de trabajo coordinado bien establecida. Creemos que la incorporación de las notificaciones de pacientes en este sistema no debería quedar simplemente en un método recolector adicional o una medida más para dar una imagen de apertura, que seguramente son objetivos de cierto interés. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos debería sobre todo servir para posibilitar la participación activa de los pacientes y para acercar la farmacovigilancia a la realidad a la que se enfrenta la población en el uso de los medicamentos.

### Bibliografía

1. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-paciente a través de la historia. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:7-17
2. Laín P. *El médico y el enfermo*. 2ª ed. Madrid: Triacastela, 2003.
3. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028B1\\_06\\_Belmont%20report.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028B1_06_Belmont%20report.pdf)
4. Beauchamp TL, Childress JF. *Principios de ética biomédica*. Masson ed. 2002
5. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria*. 2006;38:234-7.
6. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ*. 1999;319:780-2.
7. Meneu R. Participación de los pacientes en las decisiones sobre su asistencia sanitaria. *Rev Calidad Asistencial*. 2005;20:337-42.
8. American Hospital Association. A patient's bill of rights. 1973. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.patienttalk.info/AHA-Patient\\_Bill\\_of\\_Rights.htm](http://www.patienttalk.info/AHA-Patient_Bill_of_Rights.htm)
9. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica y reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
10. Herxheimer A. The role of consumers. *Therapie*. 2001;56:285-6.
11. Nebot Adell C, Baqués Cavallé T, Crespo García A, Valverde Caballero I, Canela-Soler J. La opinión de los usuarios como oportunidad de mejora en atención primaria. *Aten Primaria*. 2005;35:290-4.
12. Illich I. *Medical Nemeses*. 1976. Random House Inc. Pantheon Books
13. Lazarou J, Pomeranz BH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
14. 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
15. Organización Mundial de la Salud. Resolución WHA55.18. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2002. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_18-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_18-sp.pdf)
16. Consejo de Europa. *La Seguridad del paciente: Un Reto Europeo*. Varsovia, 13-15 Abril 2005. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517\\_decl\\_varsovie\\_en.asp](http://www.coe.int/t/dcr/summit/20050517_decl_varsovie_en.asp)
17. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
18. Salgueiro ME, Gil MA, Jimeno FJ, Pérez B, Sainz M, Esteban C. La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios. En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 93-120. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_07.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_07.pdf)

19. Herxheimer A. Helping patients take responsibility for their own health. *Ann Int Med* 2001; 135:51-2.
20. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010;362:865-9.
21. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.
22. Härmark L, van Groothest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:743-52.
23. Carvajal A, Prieto JR, Sánchez A, García Ortiz A. Farmacovigilancia. En: Farmacoepidemiología. Carvajal A (ed). Universidad de Valladolid. 1993; pp 49-60.
24. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: su historia en cifras. En: Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 31-46. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_03.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_03.pdf)
25. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
26. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Principios de epidemiología del medicamento. Laporte JR, Tognoni G (ed.). Masson-Salvat; 1993. pp 147-70. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/ca/pdf/publicacions/pem/cap8.pdf>
27. Edwards IR, Birriel C. WHO Programme. Global Monitoring. En: Pharmacovigilance (second edition) Mann R, Andrews E (ed.) Wiley & Sons, Ltd. 2007; pp 149-50.
28. Aguirre C, Tres JC, García M, Navarro C, Gomar MJ. Los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y el Comité Técnico del Sistema español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ (ed.). Universidad de Oviedo. 2010; pp 121-30. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo\\_08.pdf](http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_08.pdf)
29. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:177-81.
30. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimated based on a spontaneous reporting scheme and sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:483-8.
31. Martin RM, Kapoor V, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse reactions to newly marketed («black triangle») drugs in general practice: observational study. *BMJ*. 1998;317:119-20.
32. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.
33. Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:138-41.
34. Herxheimer A, McPherson A, Miller R, Shepperd S, Yaphe J, Ziebland S. Database of patient's experiences (DIPEX): a multimedia approach to sharing experiences and information. *Lancet*. 2000;355:1540-3.
35. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *Br Med J*. 1988;297:891-2.
36. Egberts TCG, Smulders M, de Koning FHP, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *Br Med J*. 1996;313:530-1.
37. van Groothest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg L T W. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting A new Step in Pharmacovigilance?. *Drug Saf*. 2003;26:211-7.
38. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge P A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experiencia. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:148-56.
39. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions. *Health Action International*. 2010. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.haiweb.org/10052010/10\\_May\\_2010\\_Report\\_Direct\\_Patient\\_Reporting\\_of\\_ADRs.pdf](http://www.haiweb.org/10052010/10_May_2010_Report_Direct_Patient_Reporting_of_ADRs.pdf)
40. van Groothest K, de Jong-van den Berg L T W. Patient's role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;4:363-8.
41. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, Hazell L, Kraska J, Lee AJ, McLernon DJ, Murphy E, Shakir S, Watson MC. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-234.
42. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Groothest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience. *Drug Saf*. 2008;31:515-24.
43. Aagaard L, Hougaard Nielsen L, Holme Hansen E. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions, A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32:1067-74.
44. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, Avery A. Adverse drug reaction reporting in the UK. A retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf*. 2010;33:775-88.
45. Medawar C, Herxheimer A. Paroxetine, panorama and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002;15:161-9.
46. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004;16:5-19.
47. Golomb B A, Mc Graw J J, Evans M A, Dismadale J E. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects, Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Saf*. 2007;30:669-75.
48. van Geffen E C G, Van der Wal S W, van Hulst R, de Groot M C H, Egberts A C G, Heerdink E R. Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1193-9.
49. van Hunsel F, Passier A, van Groothest K. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br Pharmacol Soc*. 2009;67:558-64.
50. van Hunsel F, van Puijenbroek E, de Jong-van den Berg L, van Groothest K. Media attention and the influence on the reporting odds ratio in disproportionality analysis: an example of patient reporting of statins. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:26-32.
51. van Hunsel F, van der Welle C, Passier A, van Puijenbroek E, van Groothest K. Motives for reporting adverse drug reactions by patient-reporters in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1143-50.
52. Organización de Consumidores y Usuarios. Adversia: notificación de problemas relacionados con los medicamentos. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.ocu.org/adversia/>
53. Directorio de Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)
54. Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
55. Uso de internet en España. [Consultado 25 Octubre 2011]. Disponible en: [http://www.n-economia.com/notas\\_alerta/pdf/ALERTA\\_NE\\_09-2008.PDF](http://www.n-economia.com/notas_alerta/pdf/ALERTA_NE_09-2008.PDF)