

FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS NO INHALADOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ENFERMEDADES BRONCOPULMONARES

Beatriz Espinosa-Franco*
Ma. de Lourdes García Guillén**

RESUMEN

Es conocido que todos los medicamentos pueden causar reacciones adversas que pueden variar desde moderadas hasta graves que ponen en peligro la vida del paciente. Para detectar la presencia de reacciones adversas de los medicamentos no inhalados, en pacientes hospitalizados en una clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) así como la severidad y causalidad, se llevo a cabo un estudio prospectivo y transversal, de enero a octubre de 2006. Se monitoreo a los pacientes desde su ingreso hasta su egreso, interrogando a los pacientes, revisando su expediente clínico y la hoja de enfermería, elaborando un registro diario de diagnóstico, tratamiento y reacciones adversas potenciales. Se uso la definición de reacción adversa propuesta por la OMS y se aplicó estadística descriptiva. De los 204 pacientes hospitalizados en este periodo sólo 60 (29.4%) presentaron reacciones adversas. 65% hombres y 35% mujeres, con edad promedio de 59.53 años, una estancia hospitalaria promedio de 19 días y un número promedio de medicamentos prescritos de 9. Los diagnósticos principales fueron: EPOC (VEF1 40.12% y VEF1/CVF 61.93%) 46.7%, asma 15%, neumonía 8.3% y otras. Los fármacos implicados fueron: metilprednisolona 26.67%, ceftriaxona 8.33%, ciprofloxacina 10% y heparina 11.67%. En cuanto a su severidad: se encontraron el 7.14% leves, el 87.14% moderadas y el 5.71% graves. Se encontró un porcentaje mayor de reacciones adversas que las reportadas a nivel internacional en pacientes hospitalizados.

Palabras Claves: Reacciones adversas, farmacovigilancia, enfermedades broncopulmonares, medicamentos.

Pharmacovigilance of drugs not inhaled in hospitalized patients with broncopulmonar disease

ABSTRACT

It is known that all medicines can cause adverse reactions. This reactions rank from moderate to severe adverse reactions which can risk patient life. To detect the presence of adverse reactions of not inhaled drugs in hospitalized patients at a Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) clinic as well as severity and causality, a prospective and transversal study was performed from January to October of 2006. The patients were monitored from their admission to their egress, asking the patients, ckecking their clinical history and their nursery inform, making a daily diagnostic, treatment and potential adverse reactions registry. The adverse reaction definition proposed by WHO was used. Descriptive statistic was applied. Overall, 60 (29.4%) adverse drug reaction were detected in 204 hospitalized patients in this period. 65% were men and 35% were women with average age of 59.53 years and a 19 days average stay at hospital, with and average number of prescribed drugs of 9. The 46.7% with COPD (VEF1 40.12% y VEF1/CVF 61.93%), asthma 15%, pneumonia 8.3% and others. The implicated drugs were: methylprednisolone 26.67%, ceftriaxone 8.33%, ciprofloxacin 10% and heparin 11.67%. About the severity it was found that 7.14% were mild, 87.14% were moderately and 5.71% serious. It was found that a higher percentage of adverse reactions were developed in these patients than those reported at international level.

Key Words: Adverse reaction, pharmacovigilance, drugs, broncopulmonars disease.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 23 DE NOVIEMBRE DEL 2009 Y ACEPTADO EL 19 DE ENERO DEL 2011.

*Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM.
**Médico del Servicio Clínico 5 "Enfermedades de la Vía Aérea" Clínica de EPOC del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
E-mail: beatrizef@prodigy.net.mx

ANTECEDENTES

La seguridad de los medicamentos es un tema de gran importancia para todos. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar de pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

Por esta razón la farmacovigilancia o estudios postmarketing ayuda a identificar y cuantificar los riesgos asociados con el uso de los medicamentos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales de la salud y al público sobre estas cuestiones, y así contribuir a mejorar el entendimiento de las características más importantes de las reacciones adversas (RAMs) y los mecanismos patogénicos implicados. Las RAMs representan un problema clínico, que pueden ser responsables de incrementar el número y/o duración de la hospitalización, además se han asociado con una estancia prolongada, aumento de la carga económica, morbilidad y aumentan casi dos veces el riesgo de muerte.¹

La importancia de una reacción adversa depende de su gravedad, frecuencia y prevención y debe observarse en el contexto de las indicaciones de uso y eficacia del fármaco.

Los estudios clínicos de fase I, II y III presentan una capacidad limitada para detectar reacciones adversas poco frecuentes o específicas, por la pequeña población de estudio que abarcan; por esta razón la necesidad de vigilar los nuevos medicamentos después de que han entrado en el mercado, porque con indicaciones y poblaciones diferentes a las utilizadas en los estudios y el aumento del número de pacientes expuestos al medicamento se pueden encontrar estas reacciones adversas.^{2,3}

Una vez que un fármaco está en el mercado, son necesarios conocimientos cuantitativos exactos sobre eficacia de corta y larga duración y seguridad en diferentes situaciones relativas a otros fármacos y tratamientos y en condiciones no tratadas.

Por lo tanto, el monitoreo de reacciones adversas de fármacos aprobados es muy importante después de su lanzamiento. La detección y evaluación científica de un efecto adverso es un proceso gradual que toma tiempo.^{2,4-6}

La farmacovigilancia en el ámbito hospitalario se puede evaluar utilizando varios métodos, entre ellos se encuentra, el monitoreo intensivo de los pacientes. Este método tiene como ventaja el registro de todos los eventos ligados al paciente, reuniendo los datos completos y confiables. Tal vez la mayor ventaja de este método sea familiarizar al equipo de salud con el diagnóstico de una RAM, sensibilizándolos para que en un futuro sea una notificación espontánea.^{2,6,7}

Se ha reportado en medios hospitalarios que los ingresos que se deben a las RAM's van desde el 3% hasta el 28% , y que del 5% al 30% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM's, además se ha encontrado que las mujeres presentan casi cuatro

veces más RAM's del sistema gastrointestinal que los hombres, siendo el 68% leves, 23% moderadas, 7.3% graves y del 0.1% al 0.31% fatales. Los medicamentos que comúnmente están implicados son: a) anti-infecciosos 29.2%, b) del tracto gastrointestinal y metabolismo 19.7%, c) del sistema nervioso 16.0%, d) analgésicos anti-inflamatorios no esteroides 12.2%, e) del sistema respiratorio 5.1%, f) cardiovasculares 4.8%, g) genitourinario y hormonas sexuales 4.0% y h) hormonas 3.2%.⁸⁻¹⁰

Se reportó que el tiempo promedio desde la admisión hasta la aparición de la RAM's fue de 3.67 días y el número promedio de medicamentos administrados al paciente antes de la aparición de la RAM fue de 12.52, la edad promedio de los pacientes que presentaron una RAM fue de 54 años.

Pacientes mayores de 65 años presentan 2.5 veces más probabilidad de presentar una RAM que requiere atención de emergencia y 8 veces más probabilidad de requerir hospitalización en comparación con la población general. Fármacos con índice terapéutico estrecho cuentan con el 41.5% de todas las hospitalizaciones inducidas por medicamentos. Y cerca de dos terceras partes de las RAM's que requieren hospitalización son consideradas prevenibles.¹⁰

Otro estudio demostró que el 3% de los pacientes que recibieron un antibiótico durante su hospitalización desarrolló una RAM; los antibióticos causaron más del 44.5% de las RAM's detectadas en pacientes hospitalizados y la edad de los pacientes se encontraba entre 61 a 75 años. Además se encontró que los pacientes con historia de RAM presentan 6 veces más probabilidad de experimentar una nueva reacción. También se indicó que el número de medicamentos asociados en el tratamiento es más importante que la presencia de otra enfermedad para encontrar una RAM. Dentro de los sistemas afectados por las RAM están: la piel, el gastroentérico y el cardiovascular.¹

En un estudio de meta-análisis, de publicaciones con diferentes metodologías, estimaron una tasa promedio de 10.9% de pacientes que experimentaron una RAM durante su estancia hospitalaria (serias 2.1%, 0.19% fatales). Además encontraron que la incidencia total de RAM para todas las severidades fue de 15.1% en pacientes hospitalizados, de estas el 76.2% fueron del tipo A y 23.8% del tipo B. La mayoría de los efectos adversos se relacionan con la dosis y son predecibles.^{3,7}

Otros estudios encontraron que el 50% o más de las RAM detectadas fueron descritas como posibles y menos del 10% como definidas, sin embargo Classen et al. obtuvieron el 62% de las RAM como definidas y menos del 1% como posibles. En todos los estudios evaluados se utilizó el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad.⁸

Factores que propician la presencia de RAM en el medio hospitalario son: la polifarmacia y las interacciones fármaco-fármaco.^{1,11}

México cuenta con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia, cuyo objetivo es establecer los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia, la cual entro en vigor en enero de 2005.

Esta Norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones profesionales de salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.⁶

Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue detectar la presencia de reacciones adversas de medicamentos no inhalados, así como su severidad y causalidad en pacientes hospitalizados en una clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica para comparar la frecuencia de ellas con las reportadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Todos los pacientes que se hospitalizaron en el área de vías aéreas de enero a octubre de 2006 y presentaron una reacción adversa.

Se llevo a cabo un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal.

La detección de las posibles reacciones adversas se realizó mediante un monitoreo intensivo de los pacientes hospitalizados desde su ingreso al área de vías aéreas hasta su egreso, a través de la revisión diaria del expediente clínico, hoja de enfermería y comunicación con los médicos a cargo de los pacientes.

Se obtuvieron datos generales del paciente, diagnóstico, tratamiento prescrito y sospechas de reacciones adversas.

Se considero como reacción adversa: Una respuesta que es nociva y no deseada y que ocurre a las dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico y la terapia de una enfermedad, excluyendo sobredosis intencional.

Causalidad de las RAMs. Las sospechas de reacciones adversas se evaluaron utilizando el algoritmo de Naranjo (Anexo 1) para determinar su causalidad y definir las como:

Cierta o definida: consiste en un evento que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración de un medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable: consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del

medicamento sospechoso se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

Posible: consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

Dudosa: consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Las sospechas de reacciones adversas se clasificaron conforme a su severidad como:

Leve: se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderada: requieren un cambio en la terapia del fármaco o un tratamiento específico para resolver el efecto adverso, prolonga la estancia hospitalaria por más de 24 horas

Severa: pone en peligro la vida del paciente, causa daño permanente, requiere un cuidado médico intensivo.

Tipos de RAMs: Las reacciones adversas se clasificaron como:

Reacciones tipo A: representan el aumento de la acción farmacológica de un fármaco, son dosis dependientes y son fácilmente reversibles al reducir la dosis o al eliminar el fármaco.

Reacciones tipo B son extrañas, alérgicas o debido a la idiosincrasia del paciente, no son predecibles por la farmacología conocida del fármaco, porque tiene una acción diferente a la terapéutica del fármaco.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 204 pacientes de los cuales 60 (29.4%) presentaron 70 sospechas de reacciones adversas; de los 60 pacientes 25 (41.67%) presentaron más de una reacción adversa.

De los 60 pacientes que presentaron sospecha de reacciones adversas, el 65% fueron del sexo masculino y el 35% del sexo femenino, con una edad promedio de 59.53 años en un rango de 23-86 años, observando que un 40% se encontró en el rango de 60 a 79 años, Fig 1. La estancia hospitalaria fue de 19.5 días (6-40), el número de medicamentos de 9.06 (3-19) e interacciones potenciales promedio de 3.67 (0-16).

ANEXO1

Algoritmo de Naranjo Modificado para la evaluación de la causalidad de las RAM's

Probabilidad	Si	No	No se sabe/ no disponible
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+ 1	0	0
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+ 2	- 1	0
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+ 1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción cuando se administro el medicamento?	+ 2	- 1	0
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	- 1	+ 2	0
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	- 1	+ 1	0
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+ 1	0	0
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+ 1	0	0
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+ 1	0	0
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante algunas evidencias objetivas?	+ 1	0	0
PUNTAJE TOTAL			

Puntaje obtenido en el algoritmo para asignación de categoría

Categoría Ordinal	Calificación Numérica
Probada	+ 9 a + 12
Probable	+ 5 a + 8
Posible	0 a + 4
Dudosa	< 0

En la figura 2 se muestran los diagnósticos principales: EPOC 46.7% (con un volumen expiratorio forzado a 1 segundo (VEF1) de 40% y VEF1/CVF (capacidad vital forzada) de 62%), Asma 15% y Neumonía 8.3%.

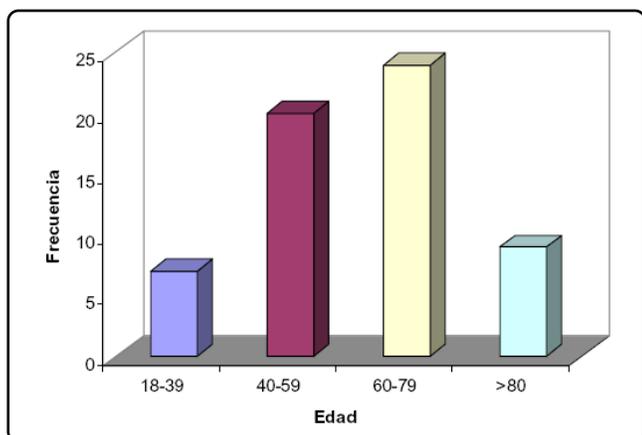


Fig. 1. Rangos de edad en las que se presentaron las RAMs.

En el Cuadro I se muestran las RAMs, su frecuencia y los fármacos implicados: cabe mencionar que las principales RAMs fueron: edema (13.33%) en diferentes partes del cuerpo (cara,

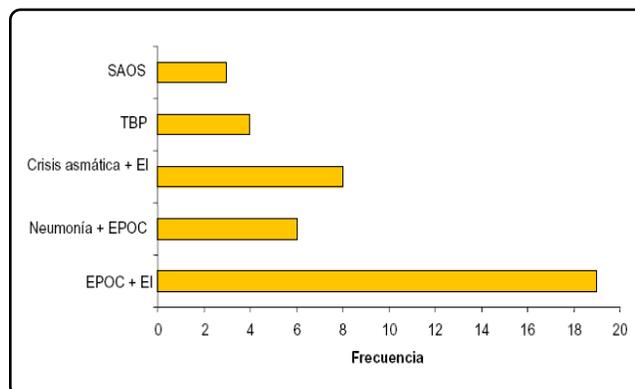


Fig. 2. Principales diagnósticos en pacientes con RAMs. SAOS= síndrome de apnea obstructiva del sueño; TBP= tuberculosis pulmonar; El= exacerbación infecciosa; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Grupo de Medicamentos	Fármacos sospechoso	Sospecha de RAM	RAM (%)	% reportado en la literatura	
Corticosteroides	Metilprednisolona	Edema	8(13.33%)	<1%	
	Metilprednisolona	Insomnio	1(1.67%)	>10%	
	Metilprednisolona	dolor abdominal, estreñimiento	1(1.67%)	>10%	
	Metilprednisolona	hiperglucemia	6(10%)	(1 a 10%)	
	Prednisona	leucocitosis	3(5%)	<1%	
	Prednisona	eritema en cara	1(1.67%)	S/F*	
Anticoagulantes	Heparina	Equimosis	3(5%)	S/F	
	Heparina	Trombocitopenia	3(5%)	S/F	
	Heparina, acenocumarina	Hemoptóicos	2(3.33%)	S/F	
	Acenocumarina	Sangrado	6(10%)	S/F	
Antimicrobianos	Amikacina, ciprofloxacina	Rash	2(3.33%)	2%	
	Ciprofloxacina	Cefalea, náuseas	3(5%)	1 a 10%	
	Ceftriaxona	Eosinofilia	2(3.33%)	6%	
	Ceftriaxona	Leucocitosis	2(3.33%)	<1%	
	Ceftriaxona	Eritema	6(10%)	S/F	
	Rifampicina, ceftriaxona, anfotericina	Fiebre	3(5%)	S/F	
	Amoxicilina/clavulánico	Diarrea	1(1.67%)	1 a 10%	
	Amoxicilina/clavulánico	Anemia	1(1.67%)	<3%	
	Moxifloxacina	Hiperglucemia	4(6.66%)	S/F	
	Moxifloxacina	Candidiasis	1(1.67%)	<1%	
	Ciprofloxacina, dicloxacilina	Flebitis	3(5%)	S/F	
	Amikacina, amoxicilina/clavulánico	Daño hepático	2(3.33%)	1 a 10%	
	Anfotericina, ceftriaxona	Diaforesis, disnea	1(1.67%)	<1%	
	Anfotericina	Hipoacusia	1(1.67%)	1 a 10%	
	Diuréticos	Furosemida	Exantema	2(3.33%)	S/F
		Furosemida	Hipertensión ortostática	1(1.67%)	S/F
Espironolactona		Hipotensión	1(1.67%)	S/F	
Espironolactona		Cefalea	1(1.67%)	S/F	
Antihipertensivos	Captopril	Tos	1(1.67%)	0.5 a 2%	
	Captopril	Depresión	1(1.67%)	1%	
	Captopril	Taquicardia	1(1.67%)	1%	
	Amlodipino	Palpitaciones	1(1.67%)	1%	
Gastroprotectores	Metoclopramida	Angustia, depresión	1(1.67%)	1 a 10%	
	Metoclopramida	Vértigo	1(1.67%)	1 a 10%	
	Omeprazol, metoclopramida	Rash	2(3.33%)	1 a 10%	
Quimioterapia	Epirubicina	Shock anafiláctico	1(1.67%)	S/F	
Anestésicos	Fentanilo	Hipotensión, bradicardia	1(1.67%)	>10%	

S/F* Sin frecuencia reportada

Cuadro I. Grupos de medicamentos y manifestaciones clínicas encontradas en las sospechas de RAMs.

miembros superiores, inferiores, tronco, pélvico y general), eritema (11.67%), sangrado (10%) e hiperglucemia (10%). De los principales fármacos implicados se encuentran: metilprednisolona 16 (26.67%), ceftriaxona 11 (18.33%), ciprofloxacina 6 (10%) y heparina 7 (11.67%).

Considerando el edema, el sangrado y la hiperglucemia como reacciones del tipo A, porque son dosis-dependientes, y el eritema como reacción de tipo B por ser dosis-independiente.

Las RAMs se clasificaron por su causalidad como: probables 36

(51.42%), posibles 31 (44.28%) y definidas o probadas 3 (4.28%). En cuanto a su severidad: se encontraron 5 (7.14%) leves, 61 (87.14%) moderadas y 4 (5.71%) graves.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en México para conocer las reacciones adversas en pacientes hospitalizados con enfermedades respiratorias inferiores.

En el periodo de estudio se encontró un 29.4% de RAMs, un porcentaje mayor al reportado en otros estudios, ya que para pacientes hospitalizados se registran de un 10% a 20%^{3,5,11,12}

Las posibles explicaciones son:

La edad promedio de la población de estudio fue de 59.53 años, encontrándose la mayor parte en el rango de 40 a 79 años. En estas edades se presentan cambios a nivel de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, por esta razón son más variables y menos predecibles sus efectos, además de ser más frecuente la presencia de reacciones adversas. El 91.67% de los pacientes que presentaron reacciones adversas consumieron de 5 a 14 medicamentos, lo que coincide con los reportes que mencionan que entre mayor es el número de medicamentos administrados mayor es la probabilidad de presentar una reacción adversa. Esta polifarmacia se presenta principalmente en los pacientes adultos mayores, debido a múltiples problemas médicos y por esta razón consumen una mayor cantidad de medicamentos, además la polifarmacia favorece la presencia de interacciones las cuales pueden potenciar la presencia de reacciones adversas.^{2,3,5,11,13,14}

Las enfermedades de base son las pulmonares crónicas, progresivas e irreversibles, además multisistémicas que incrementan los días de estancia hospitalaria. La población de estudio presentó de 3 a 5 patologías y el 70% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de 10 a 29 días, lo que aumenta la probabilidad de la presencia de una o más reacciones adversas. Por esta razón el 41.6% presentó más de una reacción adversa.

Los pacientes que presentaron reacciones adversas fueron principalmente hombres, lo que difiere a lo reportado, porque se ha documentado que debido a los cambios que existen en las mujeres a nivel hormonal son más propensas a presentar una reacción adversa, aunque en este caso la diferencia se pudo deber a que existió un mayor número de ingresos de hombres que de mujeres.^{2,12,14}

Los medicamentos sospechosos de la presencia de reacciones adversas potenciales que se presentaron en nuestra población, son los que se han reportado como más frecuentes en pacientes hospitalizados, como los corticosteroides, antibióticos y anticoagulantes. Las principales RAM que se presentaron fueron del tipo A o dosis dependientes, como las hematológicas que se presentaron con los anticoagulantes (23.33%), por lo que es

necesario un mejor control sobre la dosis de estos medicamentos. Sin embargo, una parte de las reacciones adversas detectadas fueron alérgicas o tipo B, no dependientes de la dosis, que se presentaron con los antimicrobianos, corticosteroides y gastroprotectores (18.33%).^{5,12,14} Es importante destacar que es necesario hacer un seguimiento de los estudios clínicos que se les realicen a los pacientes para poder detectar reacciones a nivel hematológico o de metabolismo, que no se detectarían con una revisión física.

La causalidad de las reacciones adversas encontradas se clasificaron principalmente como: posibles (44.28%), esto se debe a la gran cantidad de medicamentos administrados al paciente, y a una posible interacción entre ellos que puedan potenciar la presencia de la reacción adversa, como en el caso de la asociación de antibióticos y corticosteroides, antibióticos-antibiótico, antihipertensivos-diuréticos. Otra razón importante es el número de patologías presentes o complicaciones durante su estancia hospitalaria que dificultaron la evaluación de la reacción.¹²

Sobre la severidad de las reacciones adversas, la mayor parte fueron moderadas (87.14%), ya que se incrementó la estancia hospitalaria además de requerir un tratamiento adicional. Las reacciones graves fueron: hipoacusia, reacción anafiláctica y hepatitis tóxica. Estos datos coinciden con otros estudios.^{3,5,14}

Por lo tanto, la detección de reacciones adversas es importante para determinar la seguridad de los medicamentos que se están utilizando, para poder tomar las medidas necesarias en cuanto a la difusión y manejo de las reacciones encontradas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galleli L, Ferreri G, Colosimo M, Pirritano D, Guadagnino L, Pelaia G, Maselli R, De Sarro GB. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *Pharmacological Research*. 2002;46(5):395-400.
2. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety* 1999; 21(6): 429-47.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-5.
4. Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centers. *Tech Rec Ser N° 498*. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972.
5. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation. *Drug Safety* 2000; 22(2): 161-8.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. 15 de noviembre 2004. México D.F.
7. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev*

Assoc Med Bras 2002; 48(3): 237-41.

8. McDonnell P, Jacobs M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1331-6.

9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277(4):301-306.

10. Mc Donnell PJ. Turning adverse drug events into better patient care. [cited 2008 Feb]; [about 6 p.]. Available from: http://www.medscape.com/viewprogram/8715_index.

11. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998;316:1295-8.

12. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Safety* 2001;24(13):961-8.

13. Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, Grootheest KV, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations. *Drug Safety* 2006; 29(2): 161-8.

14. Corral B, Guerrero A, Beltrán G, Salas T. Utilización del CMBD como herramienta para la detección de acontecimientos adversos a medicamentos. *Farm Hosp (Madrid)* 2004; 28(4): 258-65.