

ID 843**“CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES POR MEDICAMENTOS Y SUS CONSECUENCIAS ECONÓMICAS. CUBA 2003 – 2013**

Jiménez López Giseta; Gálvez González Ana María; García Fariñas Anai. Cuba

RESUMEN

Introducción. Los problemas de seguridad y costo de las reacciones adversas medicamentosas graves tienen un peso considerable en los sistemas de salud, pero la evidencia demostrada en los estudios publicados en Cuba, es escasa.

Objetivo. Caracterizar las reacciones adversas graves y su costo del tratamiento farmacológico inmediato en el país.

Método. Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal, retrospectivo, de serie de casos de farmacovigilancia en Cuba (2003 al 2013) y una evaluación parcial de descripción del costo del tratamiento farmacológico inmediato de las reacciones adversas graves y evitables. **Resultados.** Se detectaron 74 153 reacciones graves. Predominaron las moderadas (97,7%), probables (77,3%) y frecuentes (56,3%). Estas afectaron al sexo femenino y a menores de un año con mayor frecuencia, predominaron en piel (28%) y por antibacterianos (29,4%). El 5,2% de los reportes fueron evitables y el costo de su tratamiento inmediato fue de \$ 187 672,58 CUP en el primer día de atención médica. **Conclusiones.** Se identificó patrones de seguridad de los medicamentos más reportados y se aportó información para la visualización del potencial gasto en medicamentos para el Sistema Nacional de Salud como consecuencia del tratamiento inmediato de los efectos adversos graves.

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos, farmacovigilancia, costos, adverse drug reactions costs, evaluación económica

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos han sido factor clave en la prolongación de la esperanza de vida, la erradicación o el control de ciertas enfermedades y el bienestar general de la población. La importancia que reviste la utilización de medicamentos en la salud de los ciudadanos requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que los mismos puedan ocasionar.(1)

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Como tal está orientada a la toma de decisiones que permita mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible (2).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), sinónimo de efectos indeseados o adversos, se definen como cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas (1, 3, 4). Este término en la actualidad incluye las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, el abuso y el uso incorrecto de medicamentos (5)..

Las RAM consideradas graves incluyen: cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la misma, el aumento de

la observación y/o atención de urgencia, que ocasione una discapacidad o invalidez persistente, o que constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento (6, 7, 8).

Las RAM se reconocen como un problema clínico-epidemiológico frecuente en el ámbito hospitalario y servicios de urgencia, ya que provocan un impacto negativo en la evolución clínica de los pacientes, aumentan de manera considerable los costos de la atención hospitalaria y constituyen un problema de salud a nivel mundial (9). La incidencia de RAM encontrada en diversos estudios en Inglaterra (10), Estados Unidos (11, 12, 13, 14), India (15), España (16) y Francia (17) entre otros, varía entre el uno y el 30%, como resultado de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las mismas, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos y la inclusión o exclusión de las reacciones leves.

Algunas investigaciones en el ámbito de la atención secundaria de salud en Cuba (donde los medicamentos se administran de forma gratuita al paciente) muestran resultados de la detección de RAM de manera general. En tres hospitales de La Habana (18, 19, 20), se realizaron estudios para detectarlas en el período 2000 - 2006 y se identificaron RAM moderadas en un rango entre 43,3% a 52,4%, seguidas de RAM graves en un rango de 36,8% a 75,5%. Estas investigaciones se limitaron a servicios específicos de cada hospital y la observación se realizó en un período corto de tiempo.

En la actualidad, en Cuba no existen suficientes estudios que muestren el comportamiento de las RAM graves a nivel nacional en un periodo de tiempo suficiente que permita dar un criterio más sólido sobre la seguridad de los medicamentos y la evitabilidad de las RAM. Los costos asociados a las RAM es un área aún poco explorada y no se cuenta con datos de alcance nacional. Por estas razones el trabajo tiene como objetivos: caracterizar las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba en el periodo 2003 – 2013 y describir el costo del tratamiento farmacológico inmediato de las reacciones adversas graves.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, de tipo serie de casos a *partir del reporte espontáneo de reacciones adversas por medicamentos en el Sistema de Farmacovigilancia*, en los años comprendidos entre el 2003 y el 2013, en Cuba. Según el eje de las evaluaciones económicas clasifica como un estudio parcial de descripción de costos.

UNIVERSO

Se trabajó con el universo, compuesto 74 153 notificaciones de pacientes con RAM graves (todas las moderadas, graves propiamente dichas y mortales), es decir las que requirieron admisión hospitalaria, atención de urgencia, reposo o aumento en la observación por más de tres días y que pusieron en peligro la vida del paciente o causaron la muerte, reportadas en la base de datos de farmacovigilancia FarmaVigiC en el período comprendido entre el 1ro de enero del año 2003 hasta el 31 de diciembre del año 2013. Se excluyeron aquellas notificaciones cuyo fármaco sospechoso fuera un producto o técnica de medicina natural y tradicional, debido a que estos productos no se encuentran descritos en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) (21), literatura de referencia para evaluar las RAM en el país.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Se seleccionaron un grupo de variables con el fin de dar cumplimiento a los objetivos trazados.

OBJETIVOS

1. Intensidad, sexo, grupo de edad, provincia, tipo de RAM grave, sistema de órganos, fármaco sospechoso, grupo farmacológico, imputabilidad, frecuencia, evitabilidad y motivos de evitabilidad.
2. Costo del tratamiento farmacológico inmediato de la reacción adversa grave, costo del tratamiento farmacológico inmediato de la reacción adversa grave y evitable

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La base de datos fue filtrada por año de interés para la investigación de lo que resultó un subconjunto de RAM moderadas, graves y mortales, según el campo intensidad (gravedad) para confeccionar una nueva base de datos con la aplicación Microsoft Office Excel 2007, denominada base de datos secundaria, que conservó todos los campos presentes en la FarmaVigiC. Esta tarea se realizó por un profesional de la Ucnfv, especialista de segundo grado en farmacología, máster en ciencias y con más de diez años de experiencia en la actividad. Se trabajó con la RAM principal, la que define el grado de afectación al paciente. No se modificaron las clasificaciones y juicios de valor de las diferentes variables presentes en la base de datos FarmaVigiC.

Del Formulario Nacional de Medicamentos se obtuvo la información necesaria para la evaluación del tipo de RAM, indicación pertinente, pauta terapéutica correcta, existencia de contraindicaciones e interacciones posibles. Esta es una publicación nacional que se actualiza cada dos años, elaborada a partir de fuentes de información contrastada, sin conflicto de intereses y reconocida por el SNS.

La información necesaria para las variables del objetivo 2 se obtuvo de la base FarmaVigiC y del listado de precios público de medicamentos y listado de precios para hospitales, vigente para cada año, suministrado por la Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED) y por el Departamento de Servicios Farmacéuticos de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del Ministerio de Salud Pública.

Se realizó un análisis de sensibilidad. Para ello se descompuso el costo inmediato de la RAM grave en sus componentes. Se identificaron dos: pauta terapéutica y precio de los medicamentos. Los precios se consideraron robustos por ser los oficiales del país para cada año. El esquema terapéutico no fue identificado como información con incertidumbre dado que se trabajó con la pauta específica de cada paciente, sin embargo se observó como debilidad el no contar con la información para todos los reportes. Ante la falta de datos se procedió a aplicar la técnica de completamiento de datos faltantes. Para ello se completó la misma a partir de la mediana obtenida por tipo de RAM grave

La información se digitalizó y se trasladó a soporte magnético en el modelo de vaciamiento de datos en ambiente WINDOWS XP, se utilizó el procesador de datos Microsoft Office Excel 2007 y el procesador de texto Microsoft Office Word. 2007. Los resultados se presentaron en tablas, gráficos y mapas para su mejor comprensión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación tuvo en cuenta los principios éticos de la Declaración de Helsinki (2013). (22) En todo momento se respetó el anonimato de los pacientes que sufrieron RAM graves y la no difusión de los datos personales presentes en la base de datos. La obligación de maximizar los posibles beneficios del estudio y de minimizar los posibles daños, a partir de lo establecido por el Código de Nuremberg (23) y

los principios de la ética médica cubana. (24). Los resultados de esta investigación no pretenden dañar el prestigio de los centros asistenciales, ni los logros alcanzados en medicina en el país, estudios similares a éste han sido publicados, ya que son necesarios para argumentar científicamente que el uso racional de los medicamentos permite evitar efectos adversos innecesarios y por ende el gasto que estos ocasionan al Sistema Nacional de Salud.

RESULTADOS

Entre los años 2003 al 2013 se reportaron en FarmaVigiC un total de 140 017 notificaciones. De ellas 74 153 fueron RAM graves, las que ocuparon el 52,9% de los reportes, con la consecuente necesidad de atención al problema por las consecuencias negativas que este ocasiona en la población cubana. Dentro de los indicadores de la farmacovigilancia (8) en Cuba, se incluye la notificación de más del 50% de RAM graves, por lo que este porcentaje avala la efectividad de los notificadores en la detección de este tipo de RAM. Se puede afirmar que las RAM graves constituyen un problema de salud actual para el país y una carga clínica para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

La intensidad de las RAM graves se muestra en la tabla 1. Se observa que las RAM moderadas (97,7%), exhibieron el mayor comportamiento, es decir aquellas que no llegaron a poner en peligro la vida de los pacientes, aunque si hubo interferencia con las actividades habituales de la persona, pudo haber requerido retiro o cambio del medicamento, o necesitó tratamiento adicional, y observación en el servicio de urgencia o admisión hospitalaria. La mortalidad global asociada a RAM fue de un 0,4%, que si se une a los efectos que amenazan la vida o causan discapacidad, estos llegan casi al 2,5% en el período de tiempo analizado.

En publicaciones internacionales se ha descrito que en promedio, ocho de cada diez RAM son moderadas y graves (1). Shuster, en el año 2009 en Inglaterra encontró que el 76% de los pacientes presentaron reacciones moderadas y solo el 9.0% fueron graves (22). Otro estudio en España, el APEAS en el año 2010 identificó efectos adversos en el 0,8% de las consultas médicas, seis de ellos con consecuencias graves (25).

Tabla 1 Distribución de las reacciones adversas graves según intensidad. Cuba 2003 – 2013

Intensidad	Número	%
Moderada	72 416	97,7
Grave	1 431	1,9
Mortal	306	0,4
Total	74 153	100

Fuente: notificaciones de reacciones adversas graves de FarmaVigiC

En el territorio nacional, en el estudio de Alfonso Orta y colaboradores (18), predominaron las RAM moderadas en un 43,3%. Otra investigación nacional concuerda con estas cifras como la de Hernández Nuñez y colaboradores en el año 2010, realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. (26)

Los resultados del presente estudio sobrepasan las cifras de RAM moderadas encontradas en estudios internacionales y en investigaciones previas nacionales. Sin embargo, el reporte de RAM grave y mortal es mucho más bajo. El predominio de RAM moderadas podría deberse a que la morbilidad por esta causa es elevada, en relación al consumo de medicamentos en la población, de acuerdo a las enfermedades crónicas no transmisibles prevalentes en el país, que requieren en su mayoría de combinaciones

de fármacos. Por su parte la mortalidad baja por RAM podría justificarse por el cuidado y la calidad de la atención en las instituciones sanitarias que reciben este tipo de paciente.

En la presente investigación, el sexo femenino tuvo una tasa de reporte de 83,6 RAM graves por cada 10 000 mujeres y los menores de un año alcanzaron la mayor tasa de reporte (294 por 10 000 niños menores de un año). En la literatura internacional, el sexo es visto como factor predisponente, aunque no es un factor de riesgo que induzca a la aparición de RAM, pero existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino (27, 28). Las mujeres presentan con mayor frecuencia RAM, no solo graves, sino de todo tipo, y este estudio concuerda con lo que reporta la literatura internacional y nacional (27, 28, 29). Algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que las féminas consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están expuestas a procesos hormonales en los que cambian la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos.

En el estudio predominaron las RAM graves en los niños menores de un año. Este hallazgo la autora lo atribuye a que este particular grupo se vigila de forma activa y en general se ingresan siempre que son atendidos en hospitales, para garantizar la observación constante y la prevención de complicaciones.

En el período analizado el país tuvo una tasa de reporte de 659,7 x 100 000 habitantes. Las provincias que se encuentran por encima de la tasa de reporte nacional fueron Cienfuegos, Matanzas, Holguín y Granma. Estas provincias concuerdan con las más activas en vigilancia y han mantenido de igual forma constancia en el trabajo y permanencia del personal que se ocupa de esta importante actividad en la red de farmacoepidemiología, en opinión de la autora.

Según el tipo de RAM grave predominaron la erupción cutánea (14,3%), los vómitos (8,2%), la fiebre (8,3%) y la taquicardia (4,0%). Estas se relacionaron con los sistemas de órganos más afectados, los cuales fueron: la piel (28,0%), el sistema digestivo (18,0%), el sistema nervioso central (13,5%) y el sistema cardiovascular (10,9%). En varios estudios internacionales las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes. En España (30), así como en Brasil (31), Uruguay (32), y Chile (33) se encontraron resultados similares en los que predominaron las RAM graves que afectaron la piel (23,5%), el sistema digestivo (39,3%) y el sistema nervioso (14,2%). Los resultados del presente estudio concuerdan con los antes expuestos. El tipo de RAM grave mantiene un comportamiento casi constante, a lo largo de más de una década de análisis en la farmacovigilancia en Cuba (34).

De acuerdo a la imputabilidad se encontró un mayor porcentaje de RAM graves calificadas como probables (77,3%). Este resultado concuerda con referencias internacionales al presentar más del 70% de las RAM clasificadas como probables (11, 35). En estudios nacionales (18, 19, 20), predominaron las RAM probables de forma general en un rango entre el 63,0% y el 80,7% en las que se incluyen las graves. En cuanto a la frecuencia de aparición de las RAM graves, aquellas clasificadas como frecuentes ocuparon el 56,3%. Sin embargo, la sumatoria de las RAM ocasionales, raras y no descritas se consideran de baja frecuencia de aparición, lo que resultó en un 43,7%. Este resultado cumple con el indicador de farmacovigilancia que estipula la detección de un 40% de RAM de baja frecuencia en general, razón que evidencia la sensibilidad y calidad de detección de RAM en el país (8).

En el estudio se detectaron 3 859 RAM graves prevenibles (5,2%). La tasa de reporte de ese tipo de RAM grave en el período fue de 3,5 x 10 000 habitantes. Respecto a los motivos de evitabilidad, el mayor número de casos se correspondió con la pauta terapéutica inadecuada (38,9%) seguida de la indicación inadecuada (33,2%) y en tercer lugar, a la presencia de asociaciones irracionales (20,3%).

En la literatura internacional revisada, algunos estudios coinciden en que más de la mitad de las RAM

de cualquier tipo, son prevenibles (36,)37 .La variabilidad entre los resultados es amplia en diferentes estudios que evalúan el porcentaje de eventos prevenibles entre un 18,7% hasta un 73,2% (38, 39). A nivel nacional se realizó en el año 2006 un estudio en hospitales, en el que se encontró un 31,7% de RAM prevenibles (26). Este hallazgo genera otra alerta para los profesionales sanitarios y la actividad de farmacovigilancia en el país

En el presente estudio se recogió la información de tratamiento farmacológico inmediato recibido para aliviar los síntomas de la RAM grave en 8 102 de las notificaciones. Desde la perspectiva del SNS, este tratamiento representó un costo total de \$ 17 543,98 pesos cubanos. El costo modal que se calculó para las primeras 24 horas fue de \$ 2,50 CUP (valor mínimo: \$ 0,10 CUP – valor máximo: \$118,60 CUP). Esta gran variabilidad del costo se explica por el tipo de RAM grave, el número de casos y el esquema terapéutico empleado en el tratamiento inmediato de cada RAM grave. De acuerdo con este resultado, se recomienda incluir el costo del tratamiento farmacológico inmediato en los análisis de sensibilidad de futuras evaluaciones económicas completas, porque la gran variabilidad de sus valores genera incertidumbre.

La tabla 2 muestra los costos del tratamiento farmacológico de las RAM graves más notificadas según tipo. Se observa que las reacciones de hipersensibilidad representaron el 57,1% del costo total con \$ 10 011,90 CUP y en segundo lugar, los efectos digestivos con un costo de \$ 2 606,30 para un 14,8%. Las RAM por hipersensibilidad no son predecibles, dependen de las características del paciente y son independientes de la dosis. Por ende los servicios de urgencia deben tener una planificación adecuada para enfrentar este tipo de efectos causados por medicamentos, ya que casi todos los fármacos tienen descritas en su RCP este tipo de reacciones. Es necesario contar de forma permanente con un *stock* de medicamentos para su tratamiento, en cualquier nivel de atención médica.

En Cuba los trastornos digestivos como vómitos y la fiebre en general se tratan en el domicilio del paciente. Sin embargo, en el caso de la presente investigación, los medicamentos se administraron cuando el paciente estaba en la institución de salud. Debido a esta razón, los antieméticos, los antiulcerosos y los antitéticos deben estar disponibles y ser parte permanente del cuadro básico de medicamentos de las instituciones de nivel secundario, terciario y los servicios de urgencia de la atención primaria.

Tabla 2 Costo del tratamiento farmacológico de las RAM graves más notificadas según tipo.

Tipo de RAM grave	*Costo de Tratamiento Farmacológico	% del *costo total de la RAM grave (\$ 17 543,98)	Mediana	Valor Mínimo	Valor Máximo
Hipersensibilidad	\$ 10 011,90	57,1	\$ 2,50	\$ 0,30	\$ 118,60
Efectos digestivos	\$ 2 606,30	14,8	\$ 4,00	\$ 0,30	\$ 61,75
Fiebre	\$ 1 683,40	9,6	\$ 1,60	\$ 0,30	\$ 9,45
Efectos cardiovasculares	\$ 817,70	4,7	\$ 2,50	\$ 0,30	\$ 24,10
Extrapiramidalismo	\$ 403,69	2,3	\$ 2,80	\$ 0,35	\$ 24,10

*costo expresado en pesos cubanos (CUP)

A partir del supuesto de que la totalidad de las RAM graves necesitaron tratamiento farmacológico inmediato, se asignó el costo modal por tipo de RAM grave, en aquellos reportes que no tuvieron referencias de tratamiento farmacológico en la base FarmaVigiC. Por lo que es posible decir que los 74 153 casos con RAM graves, costaron al SNS \$ 187 672,58 CUP en el primer día de atención.

Las RAM graves y prevenibles tuvieron un costo de \$ 10 132,75 CUP y ocuparon un 57,7% del costo total del tratamiento farmacológico de las RAM graves (mediana \$ 2,50 CUP, valor mínimo \$ 0,30 CUP – valor máximo \$ 118,60 CUP). Al realizar el ajuste de datos faltantes con la mediana por tipo de RAM, los casos de RAM graves y evitables costaron al SNS \$ 52 690,30 CUP en el primer día de atención al paciente. Este resultado es importante para el SNS porque se identifica una brecha en la eficiencia al gastar medicamentos por este concepto. Este estudio podría servir de partida para investigaciones futuras que incorporen otros costos y variables de evaluación económica y refuerza la necesidad de lograr una prescripción racional.

CONCLUSIONES

- La obtención de más de la mitad de las RAM graves reportadas denota que la farmacovigilancia en Cuba es sensible para su detección y que estas constituyen un problema de salud actual para el país y una carga económica para el Sistema Nacional de Salud.
- Las características identificadas de las RAM graves constituyeron alertas para la actividad de farmacovigilancia en el Ministerio de Salud Pública, la autoridad reguladora nacional y los profesionales sanitarios.
- Las RAM graves evitables y sus motivos de evitabilidad resultaron una señal que requiere atención y estudios futuros para la prevención de este tipo de efecto negativo debido al uso de medicamentos.
- Los resultados del costo de tratamiento farmacológico inmediato de las RAM graves y evitables verifican un problema para el SNS e identifican una brecha en la eficiencia para el sistema, pero son necesarios estudios posteriores que incluyan otros costos directos.

REFERENCIAS

- 1 Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. [internet] . 2011 Dic, [citado 23 noviembre 2010] ; Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>.
- 2 Punto de vista. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre : WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [internet] 2003, [citado 15 enero 2009] ; [aprox 19p.]. Disponible en: <http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=105827&mn1=7347&mn2=7259&mn3=7297&mn4=7495>
- 3 Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions, Sixth Edition. Talbot J, Waller P , editor. United Kingdom: Wiley - Blackwell, 2004
- 4 Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. OMS. Nota descriptiva No. 293. [internet] 2005 sept. [citado 23 noviembre 2006] ; [aprox 3p.]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/print.html>
- 5 Volumen 9 A. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. [internet] 2010. [citado 26 julio 2010] ; Disponible en: 6. Volumen 9 A. Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano. Regulación de medicamentos en la Unión Europea. [internet] 2010. [citado 26 julio 2010] ; Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdfhttp://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
- 6 Ramírez RC, Faúndez LE, Orellana BR. Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. Rev Hosp Clin Univ Chile 2011 ; 22 : 104 – 12
- 7 Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. [internet]. Washington : OPS ; 2011 [citado 15 agosto 2014] ; Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- 8 Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y Procedimientos del sistema cubano de Farmacovigilancia. [Internet] 2011 Dic [citado 4 abril 2011] ; Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>

- 9 Salas Rojas SG, Pérez Morales ME, Meléndez López SG, Castro Pastrana LI. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012 ; 43 (3) : 19-35.
- 10 Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 ; 45: 301-8.
- 11 Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 ; 279:1200-1205.
- 12 Urmimala S, López A, Maselli J, González R. Adverse Drug Events in U.S. Adult Ambulatory Medical Care. *Health Services Research* . 2011 Oct ; 46 (5) : 1517-33.
- 13 Ann. Guidance for Industry—Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoeconomic Assessment US Food and Drug Administration. [internet]. 2005. [citado 1º marzo 2010] ; [aprox 12p.]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>.
- 14 Lucado J, Paez K, Elixhauser A. Medication-Related Adverse Outcomes in U.S. Hospitals and Emergency Departments 2008. Statistical Brief #109HCUP Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD [internet] . 2011 Apr. [citado 4 de octubre 2012] ; [aprox 5p.]. Disponible en: <http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb109.pdf>
- 15 Vries EN, Ramrathan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *AM Qual Saf Health Care.* 2008 ; 17: 216–23
- 16 Sánchez LA, Castiella HJ, Sanjuán FJ, Naya J, Alfaro MJ. Utilidad del CMBD para la detección de acontecimientos adversos por medicamentos. *An Med Interna.* 2007 ; 24: 113-19.
- 17 Pouyanne P, Haramburu f, Imbs I, Beagud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ.* 2000 Apr ; 320 : 1036.
- 18 Alfonso OI, García AO, Triolet GA, Gómez MC, Ruiz K. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de terapia intensiva. *Electron J Biomed.* 2008 ; 2 : 10-8.
- 19 Lara FH, Miranda GO, Casamayor LZ, Nápoles PM, Calzadilla MV, Sotolongo HT. Sospechas de reacciones adversas medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cub Med Mil.* 2008 ; 37 (4) : 1-11.
- 20 Rego HJ, Leyva TC, Pérez SM. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital “Dr. Salvador Allende”. Primer semestre 2006. *Rev Cub Farm.* [internet] 2007 [citado 3 enero 2010] ; 41 (3). [aprox 6p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scriOpt=sci_arttext&pid=S003475152007000300007&lng=es&nrm=iso&tlng
- 21 Colectivo de Autores. *Formulario Nacional de Medicamentos* . La Habana : Ecimed ; 2011.
- 22 Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2013 [citado 6 octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- 23 Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. *New England Journal of Medicine.* 1997 ; 337: 1436–40
- 24 Amaro MC. *Ética Médica y Bioética*. La Habana : Ciencias Médicas ; 2009
- 25 Aranaz JM, Aibar C, Vitaller J, Mira JJ, Orozco D. Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo España. [Internet]. 2008. [citado 28 septiembre 2014]. Disponible en : http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf
- 26 Hernández Núñez A, Tasé Martínez MJ, Chea González N, Jiménez López G. Vigilancia activa de reacciones adversas medicamentosas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Julio 2009-junio 2010. *Rev Electron Biomed.* [Internet]. 2013. [citado 25 enero 2014]. 3 : [aprox 6p.]. Disponible en : <http://biomed.uninet.edu>
- 27 MedWatch: Important Safety Information for Health, Food and Drug Administration. [Internet]. 2009. [citado 3 noviembre 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>
- 28 Hernández GO, Araujo OC, Sarmiento LM. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes del servicio de medicina interna de un hospital universitario de alta complejidad. *Revista Colombiana de Ciencias de la Salud.* 2012 ; 1 (1) : 23-39.
- 29 Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex.* 2011 ; 58 (4) : 179-84
- 30 Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan M del C, Pacheco N, Vicente L, y colaboradores Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 ; 66 (12) : 1257-64

-
- 31 Barbosa dos Santos D, Luna Coelho H.L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* . [Internet] . 2006 [citado 23 abril 2009] ; 15 [aprox 5p.] . Disponible en : <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112139793/>
 - 32 Danza A, López M, Vola M, Álvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Med Chile* . 2010 ; 138 : 1403-09
 - 33 Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chile* . 2014 ; 142 : 998-1005
 - 34 López Pupo N, Tablada Robinet ME, Baltazar Green A, Jacas Portuondo AL y Tassé Vidal OL. Principales aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con dermatopatías por medicamentos. *MEDISAN* . 2014 ; 18 (2) : 162
 - 35 Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population : inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* . 2005 ; 22 (9) : 767-77
 - 36 Pinzón JF, Maldonado C, Díaz JA, Segura O. Costos directos e impacto sobre la morbilidad hospitalaria de eventos adversos prevenibles a medicamentos en una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* . 2011 ; 31 : 307-15
 - 37 Lacasa C, Ayestarán A. Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farm Hosp* . 2012 ; 36 (5) : 356-67
 - 38 Rabanaque MJ. La seguridad clínica vista desde la perspectiva económica. [Internet] . 2007 [citado 23 noviembre 2009] ; [aprox 4p.] . Disponible en : http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/www.fundacionmhm.org/pdf/Mono8/Articulos/articulo12.pdf
 - 39 Garjón Parra J, Gorricho Mendivil J. Seguridad del paciente: cuidado con los errores de medicación. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2010 May-Jun ; 18 (3) : 31-46