

Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad habana. Año 2006

MsC. Giset Jiménez López ^I, MsC María Cristina Lara Bastanzuri ^{II}, DrC Héctor Bayarre Veá ^{III}, Dr José de Jesús Rego Hernández ^{IV}, Lic Belkis García Arzola ^V

I Especialista de II Grado de Farmacología. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

II Ingeniera Industrial Especialista. Asesora del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

III Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Escuela Nacional de Salud Pública.

IV Especialista I Grado de Medicina. Hospital Clínico Quirúrgico Salvador Allende.

V Licenciada en Farmacia. Departamento de Farmacia. Hospital Docente Clínico quirúrgico «Joaquín Albarrán». La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción En Cuba existe un sistema de Farmacovigilancia con una tasa elevada de reporte de efectos adversos por medicamentos (RAM, 7000 a 10 000 casos anuales). A través de los años el sistema ha aumentado la detección de efectos adversos moderados y graves, que generalmente requieren atención de urgencia y/o ingreso hospitalario. **Objetivos:** El objetivo de este trabajo es describir las reacciones adversas a medicamentos que fueron motivo de ingreso en dos hospitales en el año 2006, identificar los fármacos que ocasionaron esos ingresos, determinar el costo del tratamiento farmacológico que produjo la reacción adversa y el costo de los ingresos por RAM, y estimar los ahorros para el sistema si se evitaran las RAM. **Método.** Entre enero y diciembre de 2006 se realizó un estudio observacional, prospectivo, que permitió hacer el seguimiento intensivo de pacientes que ingresaron en dos hospitales de Ciudad Habana por presentar reacciones adversas. Se realizó un estudio de gastos y ahorros que se podrían obtener evitando las RAM. **Resultados:** de un total de 10040 ingresos por cuerpo de guardia en el período estudiado 82 (0,8%) fueron por reacciones adversas a medicamentos. La hemorragia digestiva fue la reacción adversa más reportada, seguida del paro cardiorrespiratorio y la anafilaxia. El ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno fueron los fármacos más reportados y la penicilina

cristalina y la estreptoquinasa recombinante le siguieron en orden. Hubo 6 casos mortales (7,3%) y 54 casos graves (65,8%); el 67,1% de las RAM se clasificaron como probables. El costo de ingreso por RAM fue de \$3986,01 pesos cubanos (1 peso cubano equivale a un dólar estadounidense) y el costo de ingreso por RAM evitable de \$1434,96 pesos cubanos. El costo de tratar una reacción adversa superó mucho el costo del fármaco que la produjo.

Palabras clave: farmacología, ingreso hospitalario por efectos adversos, costo económico.

INTRODUCCIÓN

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 permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.^{1, 2}

La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) documentadas en otros estudios varía entre el 1% y el 30 % como resultado de diferencias metodológicas, diferentes patrones de prescripción de medicamentos y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. Sin embargo la mayoría de los estudios prospectivos muestran que la incidencia de RAM en los pacientes hospitalizados (excluyendo los pacientes con reacciones leves) está entre el 10% y el 20%.³³ 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.

A nivel mundial, las reacciones adversas son responsables de más de 770.000 lesiones y muertes anuales, y ocasionan hasta 56,000.000 de dólares de gasto por hospital - dependiendo del tamaño del mismo. Las reacciones adversas y los costos hospitalarios resultantes pueden disminuirse si los hospitales hacen cambios en sus sistemas para prevenir y detectar los efectos adversos.^{5,6}

Se sabe que las reacciones adversas tienen un peso considerable en los sistemas de salud y en la sociedad. A pesar de esto, los niveles de reportes de RAM son universalmente pobres.⁷

Las reacciones adversas evitables también denominadas en la literatura «acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) prevenibles», que son los causados por errores de medicación, ocasionan en EE.UU. más de 7.000 muertes anuales, cifra que supera a las causadas por los accidentes de trabajo. Según los resultados del ADE Prevention Study, casi un 2% de los pacientes en el medio hospitalario presenta AAM prevenibles durante su estancia, hecho que incrementa el

costo medio del ingreso en 4.700 dólares, lo que extrapolado a la totalidad de EE.UU. supone un costo anual de dos mil millones de dólares.⁸

En Cuba existe un sistema de farmacovigilancia con una tasa elevada de reporte de efectos adversos por medicamentos (de 7.000 a 10.000 casos anuales). Los pacientes que sufren estos efectos adversos pueden necesitar o no atención de urgencia y hospitalización. A través de los años, el sistema ha perfeccionado la detección y análisis de los efectos adversos y ha aumentado el porcentaje de efectos adversos moderados y graves, que generalmente requieren atención de urgencia y/o ingreso hospitalario. El [cuadro 1](#) muestra los casos de reacciones adversas que motivaron ingreso hospitalario, y la detección de RAM moderadas y graves entre los años 2003-2006.

Cuadro 1. Frecuencia de ingresos por RAM y severidad reportadas al sistema cubano de farmacovigilancia. Años 2003-2006.

Año	Total de reportes de RAM / año	Casos de RAM que motivaron ingreso	%	Casos graves y moderados	%
2003	12601	1007	0,8%	6027	47,8
2004	7063	397	5,6%	3651	51,7
2005	7025	272	3,9%	2807	39,9
2006	8261	349	4,2%	3714	44,9

Fuente: Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

El objetivo de este trabajo es (1) describir las reacciones adversas medicamentosas que fueron motivo de ingreso en dos hospitales de Ciudad Habana en el año 2006, (2) identificar los fármacos relacionados con las reacciones adversas, (3) clasificar las reacciones según severidad, causalidad y frecuencia, (4) describir el costo del tratamiento farmacológico que ocasionó los diferentes tipos de reacción adversa y (5) el costo de ingresos por tratar esas RAM, e (6) identificar el ahorro por concepto de reacción adversa evitable.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, en dos hospitales seleccionados de Ciudad Habana, con un tiempo de duración de 1 año (enero diciembre 2006).

Un caso se definió como el paciente cuya causa de ingreso fue una reacción adversa a medicamentos (RAM). Cada paciente admitido fue evaluado por un equipo de médicos locales (grupo de expertos del hospital) para determinar si el ingreso era debido a una reacción adversa. Todos los casos se validaron por un comité independiente constituido por el grupo nacional de expertos en farmacovigilancia.

Los hospitales fueron seleccionados por consenso de expertos, atendiendo a los criterios de hospital clínico-quirúrgico, que prestara atención a 3 municipios de la capital y que tuviera en su plantilla un farmacoepidemiólogo.

Se excluyeron los pacientes que ingresaron desde cuerpo de guardia con otro diagnóstico que no fuera la sospecha de una reacción adversa medicamentosa, y los pacientes que aún sufriendo una RAM no fueron ingresados.

Identificación y medida de los costos

1. Para estimar los costos del tratamiento farmacológico de la RAM:

a) Se estableció primeramente el tratamiento estándar de la RAM mediante revisión bibliográfica y entrevista no estructurada a profesionales sanitarios.

b) Posteriormente se obtuvo el costo del tratamiento farmacológico de la RAM multiplicando el costo unitario del tratamiento (según precios de farmacia hospitalaria) por el número de unidades necesarias.

2. Para obtener el costo del tratamiento del fármaco que produjo la RAM

a) Primeramente se revisó la pauta estándar que aparece en la literatura actualizada. En el caso de un tratamiento crónico, como las consultas de seguimiento se realizan cada 3 meses, se estableció la frecuencia de 3 meses para estimar la cantidad de unidades de fármaco que el paciente consumió.

b) Se obtuvo el costo del fármaco que produjo la RAM multiplicando el costo unitario del medicamento (según los precios públicos aprobados para la venta en farmacias comunitarias) por las unidades que se debieran haber consumido para completar el tratamiento (o tres meses de tratamiento en el caso de enfermedades crónicas).

3. Posteriormente se calculó la razón entre el Costo de tratamiento de la RAM y el Costo del tratamiento con el fármaco que ocasionó la RAM.

4. Para el objetivo 5:

a) Primeramente se calculó el costo del ingreso hospitalario sumando todos los gastos incurridos durante el ingreso. Estos datos se obtuvieron a partir de la información brindada por la Jefa de Departamento de Contabilidad y costos del hospital. Dentro de ellos se consideraron el gasto de salarios, material, medicamentos, exámenes de laboratorios y otros gastos.

b) Posteriormente se obtuvo el costo promedio por paciente ingresado y el costo de ingreso por RAM.

- Costo por paciente ingresado = Costo de todos los ingresos / No de ingresos
- Costo de ingreso por RAM = Costo por paciente ingresado x No de ingresos por RAM.

5. En el objetivo 6, se calculó el costo por AAM evitable.

a) Costo x RAM evitable = Costo por paciente ingresado x No de ingresos por RAM evitable.

b) Se obtuvo el porcentaje del costo de RAM en referencia al costo medio de un ingreso hospitalario, total y por servicio en que ingresó el paciente, y el porcentaje del costo de RAM evitable / costo de RAM, total y por servicio.

No se tuvieron en cuenta los costos de infraestructura (edificio y equipos. Las unidades monetarias fueron expresadas en pesos (moneda nacional, del año 2006).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el año 2006, se constató el ingreso por cuerpo de guardia a consecuencia de una reacción adversa a medicamentos de un total de 82 pacientes en los dos hospitales. El hospital Salvador Allende reportó 57 ingresos y el Joaquín Albarrán un total de 25. La [tabla 1](#) refleja la distribución de casos ingresados por RAM de los dos hospitales en relación al total de ingresos por cuerpo de guardia en el período de estudio.

El hospital Joaquín Albarrán presta servicios a los pobladores de los municipios Playa, parte de Plaza y parte de Lisa y Marianao, y el hospital Salvador Allende atiende los municipios Cerro, parte de Lisa y 11 municipios de Provincia Habana. Sin embargo, en la práctica, es mucho más la cantidad de población que atienden estos hospitales.

Tabla 1. Ingreso por reacciones adversas. Hospitales seleccionados.
Ciudad Habana 2006.

Hospitales	Casos atendidos en Cuerpo Guardia	No casos RAM Ingreso	(%)
Salvador Allende	6201	57	0,9
Joaquín Albarrán	3839	25	0,6
Total	10040	82	0,8

Fuente: Base de datos del estudio.

Se puede observar que el ingreso por reacciones adversas en ambos hospitales es inferior al 1%. En estudios internacionales, esta frecuencia varía, y la literatura describe que el porcentaje de pacientes que ingresa en los hospitales debido a reacciones adversas oscila entre un 1.5 a 35%.⁹ Otros estudios consideran que esta cifra fluctúa entre el 1.1 y el 8.4%.^{10, 11}

Para los investigadores de Merseyside, Inglaterra, la prevalencia de admisiones causadas por RAM en dos hospitales generales en el año 2004 fue de un 6.5%, con una media de estadía hospitalaria de 8 días, representando un 4% de la capacidad de camas del hospital. El costo anual proyectado de dichos ingresos hospitalarios para el sistema nacional de salud británico fue de 466 millones de libras (847 millones de dólares), concluyendo que la carga de las RAM en dicho sistema de salud es alta.¹²

La diversidad de resultados podría explicarse por el uso de definiciones diferentes de reacción adversa, efecto adverso y acontecimiento adverso, y por el método de recogida de los datos, siendo diferente el seguimiento activo de pacientes del reporte espontáneo simple.

Las características de los pacientes se reflejan en la [tabla 2](#), en la cual se observa que hubo un discreto aumento de ingresos por RAM en el sexo masculino, contrario a lo que reporta la literatura, ya que las mujeres son más propensas a padecer efectos adversos. Algunas de las razones que sostienen esta afirmación es que consumen más medicamentos, tienen menor masa corporal y están expuestas a procesos hormonales diferentes a los hombres. En los informes anuales de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia se expresa una relación de 65.2% de RAM en mujeres contra un 34.8 en el sexo masculino.

Los mayores de 60 años sufren más RAMs que los adultos jóvenes, lo cual es esperado debido a que las edades extremas de la vida, constituyen de por sí, grupos de riesgo. En el paciente geriátrico concurren: la asociación de varias enfermedades, ya sean

crónicas o no, la polifarmacia, los diferentes cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia, y la utilización indiscriminada de fármacos, lo cual hace que sean pacientes vulnerables a sobredosis relativas y otras toxicidades de los medicamentos.¹³¹³

Katzung B. Special aspects of geriatric pharmacology en: Basic and clinical pharmacology.

Katzung B., 5ª edición, 1992.¹⁴

Tabla 2. Aspectos demográficos de los pacientes que ingresaron debido a una RAM. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

Parámetros	Salvador Allende		Joaquín Albarrán		Total	
	No	%	No	%	No	%
Sexo	57	100	25	100	82	100
Femenino	27	47,4	13	52,0	40	48,8
Masculino	30	52,6	12	48,0	42	51,2
Grupo etéreo	57	100	25	100	82	100
Adultos	19	33,3	13	52,0	32	39,1
Geriatría	38	66,7	12	48,0	50	60,9
En tratamiento con fármacos adicionales	41	71,9	19	76,0	60	73,2
Antecedentes personales	40	70,2	19	76,0	59	71,9

Fuente: Base de datos del estudio.

Más del 70% de los pacientes que ingresaron debido a una reacción adversa estaban en tratamiento con otros fármacos y tenían otras patologías subyacentes.

Reacciones adversas motivo de ingreso hospitalario.

Una reacción adversa puede ser un síntoma, un signo, un síndrome, una prueba de laboratorio alterada, y hasta una enfermedad. La caracterización de las mismas por tipo de RAM se expone en la [tabla 3](#), así como el órgano afectado.

Tabla 3. Ingresos por tipo de RAM más frecuente. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

Tipo de RAM	Órgano afectado	No	%
Hemorragia digestiva	Gastrointestinal	45	54,9
Paro cardiorrespiratorio	Cardiovascular	7	8,5
Reacción anafiláctica	General	7	8,5
Extrapiramidalismo	Sistema nervioso central	5	6,1
Bloqueo auriculoventricular	Cardiovascular	4	4,9
Hemorragia cerebral	Sistema nervioso central	3	3,6
Resto de las reacciones, 1 caso cada una*		11	13,4

Fuente: Base de datos del estudio

* convulsión, bradicardia, alucinaciones, gastritis, acatisia, disnea, síndrome del hombre rojo, epigastralgia, depresión respiratoria, gingivorragia y vómitos

La hemorragia digestiva es una de las principales causas de ingreso hospitalario. En la mayoría de casos se presenta de forma aguda y con importantes repercusiones sistémicas, lo que obliga a adoptar medidas urgentes para estabilizar a los pacientes y efectuar un tratamiento específico adecuado. Es una emergencia médica frecuente, con una incidencia anual de 50-150 casos por 100.000 habitantes. A pesar de las mejoras en el tratamiento médico de la patología péptica gastroduodenal, el número de ingresos por hemorragia digestiva se ha mantenido e incluso ha aumentado. Ello es debido, probablemente, al envejecimiento de la población y a otros factores como el empleo generalizado de fármacos antiinflamatorios no esteroideos que tienen una conocida capacidad gastrolesiva.¹⁵

Fármacos más relacionados con reacciones adversas

En este estudio, una variedad importante de fármacos estuvieron relacionados con esta reacción adversa (Ver [Tabla 4](#)), el más frecuente fue el ácido acetilsalicílico en dosis bajas para el tratamiento de la cardiopatía isquémica por períodos de tiempo prolongados. Otro aspecto interesante en el caso del ácido acetilsalicílico está en que a pesar de que la indicación más frecuente fue la cardiopatía isquémica, la presentación del fármaco más reportada fue la tableta de 500 mg. Esto hace suponer que los pacientes fragmentan la tableta en cuatro porciones, para lograr la dosis de 125

mg/día. Bajo este supuesto, la cantidad de principio activo no queda por igual en las porciones, y la dosis que el paciente consume, aunque baja, no es la misma todos los días. Este hallazgo podría servir para alertar a los prescriptores de la disponibilidad de la tableta de ácido acetilsalicílico de 125 mg. Esta presentación es la adecuada para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en las que se indican dosis bajas del fármaco.

Tabla 4. Fármacos sospechosos de producir RAM. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

Fármaco	ATC	No	%	Tipo de reacción adversa
Acido acetilsalicílico 500 mg	B01AC01	28	34,1	Hemorragia digestiva
Ibuprofeno 400 mg	M01AE01	12	14,6	Hemorragia digestiva y hemorragia cerebral
Dextrosa 50%	B05CX01	6	7,3	Paro cardiorrespiratorio, depresión respiratoria
Estreptoquinasa recombinante 750 000 U	B01AD01	4	4,9	Hipotensión y gingivorragia
Penicilina cristalina 1 000 000 U	J01CE01	3	3,6	Reacción anafiláctica
Piroxicam 10 mg	M01AC01	3	3,6	Hemorragia digestiva
Ciprofloxacina 250 mg	J01MA02	2	2,4	Hemorragia digestiva
Prednisona 5 mg	H02AB07	2	2,4	Hemorragia digestiva

Fuente: Base de datos del estudio

En un estudio de casos y controles que se realizó utilizando la información de la UK General Practice Research, se encontró que los consumidores habituales de bajas dosis de ácido acetilsalicílico, tenían un riesgo relativo de sangrado digestivo alto de 2.0 (1.7 - 2.3). El riesgo disminuía cuando el medicamento no se había utilizado durante más de 180 días. De otra parte, el uso de aspirina junto a altas dosis de AINES incrementaban sustancialmente el riesgo de hemorragia digestiva alta hasta un riesgo relativo de 13 (9.0-21.0), más allá de la suma independiente de sus efectos; en cambio, a dosis bajas o moderadas de AINES los efectos eran aditivos.^{16, 17}

Otros medicamentos relacionados con la hemorragia digestiva fueron: ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, indometacina, ciprofloxacina y prednisona. Este efecto indeseable es conocido y esperado para la mayoría de estos medicamentos, excepto

para la ciprofloxacina.^{18,19} Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. CDF-MINSAP. Cuba 2006.

El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, tienen un mecanismo de producción de hemorragia digestiva conocido y documentado en la literatura (inhibición de la formación de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica). Este efecto está descrito también para los glucocorticoides, como la prednisona.¹⁹

En Inglaterra un estudio observacional prospectivo para evaluar la carga hospitalaria que presentan las RAM reveló que la reacción adversa más frecuente fue la hemorragia gastrointestinal y los fármacos más implicados incluyeron: bajas dosis de aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos y la warfarina.¹²

El paro cardiorrespiratorio se asoció a la dextrosa hipertónica, este caso lo comentaremos más adelante cuando se trate la severidad de las RAM. Otro caso fatal que también se abordará más adelante es el caso de una hemorragia cerebral que tuvo como medicamento sospechoso al ibuprofeno.

Las reacciones anafilácticas estuvieron asociadas a penicilinas, especialmente la cristalina. El bloqueo auriculoventricular se reportó para el atenolol, efecto adverso descrito como ocasional, y el extrapiramidismo fue debido a flufenacina y tioridazina.

El resto de los fármacos solo tuvieron un reporte, entre ellos se encuentran: amoxicodex, aminofilina, amoxicilina con sulbactam, ampicilina, atenolol, cefazolina, ceftriaxona, cotrimoxazol, dexametasona, dipirona, espasmofoorte, fenitoina, flufenazina, haloperidol, indometacina, naproxeno, nitrofurazona, propranolol, timolol, tioridazina, trifluoperazina y vancomicina.

La penicilina cristalina, es el antimicrobiano que más reportes de efectos adversos mortales tiene en el sistema cubano de farmacovigilancia, debido a reacciones anafilácticas. (Informes anuales del sistema cubano de Farmacovigilancia, disponibles en la página web del Centro para el Desarrollo de la Farmacología www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia).

La estreptoquinasa recombinante, es un producto cubano que se ha estudiado ampliamente en el país, y la vigilancia de los efectos adversos al mismo se realiza habitualmente de forma activa. Por su forma de administración y su mecanismo de acción, sus efectos duran escasamente una hora, y eso hace que la secuencia temporal de los efectos indeseados sea plausible y fácil de observar. La hipotensión reportada está en relación con la velocidad de administración de la infusión, y la gingivorragia o sangramiento gingival con su mecanismo de acción trombolítico.²⁰

Clasificación de las reacciones adversas que motivaron el ingreso hospitalario.

La clasificación según severidad, causalidad y frecuencia se observa en la [tabla 5](#). Como se puede ver predominaron los efectos adversos graves (65.8%), los probables (67.1%) y los frecuentes (71.9%). Como era de esperar las reacciones leves no requirieron ingreso hospitalario.

Tabla 5. Clasificación de las reacciones que produjeron ingreso. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

	Salvador Allende (n = 57)		Joaquín Albarrán (n = 25)		Total (n = 82)	
Severidad						
	No	%	No	%	No	%
Moderada	14	24,6	8	32,0	22	26,8
Grave	43	75,4	11	44,0	54	65,8
Mortal	-	-	6	24,0	6	7,3
Causalidad						
	No	%	No	%	No	%
Probable	46	80,7	9	36,0	55	67,1
Posible	10	17,5	7	28,0	17	20,7
Condicional	1	1,7	3	12,0	4	4,9
No relacionada	-	-	6	24,0	6	7,3
Frecuencia						
	No	%	No	%	No	%
Frecuente	48	84,2	11	44,0	59	71,9
Ocasional	7	12,3	5	20,0	12	14,6
Rara	1	1,7	-	-	1	1,2
No descrita	1	1,7	9	36,0	10	12,2

Fuente: Base de datos del estudio

Las reacciones adversas graves fueron en su mayoría hemorragia digestiva, 23 casos por ácido acetilsalicílico, 7 por ibuprofeno y 3 por piroxicam. Es de destacar el hallazgo de casos graves producidos por el ibuprofeno, siendo este reconocido en la literatura como el antiinflamatorio no esteroideo con mejor perfil de seguridad, esto podría deberse a su consumo elevado. Existe un estudio en España, con resultados similares (Laporte, Instituto Catalán de Farmacología), con un 74 % de casos graves en pacientes admitidos por reacciones adversas.²¹

En el Reino Unido, los antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, indometacina y otros) son responsables de 12.000 ingresos hospitalarios anuales por hemorragia gastrointestinal, el equivalente a un hospital de 400 camas trabajando a plena capacidad. Estos fármacos causan aproximadamente 2000 muertes al año por hemorragia, comparado con las 3500 muertes que se producen por accidentes de tráfico. Este efecto adverso mortal se describe sobre todo asociado a consumo prolongado de los mismos, 2 meses o más, y el daño gastrointestinal cuesta al sistema de salud alrededor de 250 millones de libras esterlinas por año.²²

Otras reacciones graves importantes fueron depresión respiratoria asociada a dextrosa hipertónica e hipotensión por estreptoquinasa recombinante. Además se puede citar: shock anafiláctico por espasmoforte, bloqueo auriculoventricular por timolol y síndrome de Steven Johnson por fenitoina.

Hubo un total de seis reacciones adversas mortales, incluyendo tres casos de hemorragia cerebral por ibuprofeno, estos pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial y consumieron el ibuprofeno por más de 15 días, para tratar una sacrolumbalgia. Es conocido que los antiinflamatorios no esteroideos, entre sus efectos farmacológicos, retienen sodio y agua, y con esto producen hipertensión arterial. Es posible que el consumo del fármaco, haya descompensado la enfermedad de base del paciente y se haya presentado la hemorragia cerebral ^{23, 24}

El resto de las reacciones adversas mortales fueron: un caso de hemorragia digestiva por prednisona, y dos casos de paro respiratorio por dextrosa hipertónica. Estos últimos eran pacientes con deterioro metabólico por insuficiencia renal, los cuales estaban en hemodiálisis cuando se les administró la dextrosa hipertónica y en minutos ocurrió la depresión respiratoria que terminó con la vida de los mismos. Estas reacciones fueron clasificadas como no relacionadas, por existir causas alternativas importantes que podían explicar la muerte de los pacientes y al no existir un mecanismo biológico plausible en relación con el fármaco.

Sin embargo, más del 70 % fueron efectos adversos probables, es decir, las más frecuentes son reacciones descritas en la literatura, bien conocidas, en parte esperadas (como la hemorragia digestiva) y en parte impredecibles (como las reacciones anafilácticas). Podría esperarse que la frecuencia de las reacciones adversas posibles fuera mayor, ya que más del 60% de los pacientes estaban consumiendo otros fármacos y tenían antecedentes patológicos, pero la imputabilidad con el fármaco sospechoso pudo establecerse a partir de las discusiones de expertos del hospital y del grupo nacional.

La mayoría de los reportes se clasificaron como reacciones adversas frecuentes, no obstante hubo 10 casos de efectos adversos no descritos en el formulario nacional de medicamentos. Entre ellos se pueden mencionar: la depresión respiratoria y el paro cardíaco por dextrosa, la hemorragia cerebral por ibuprofeno y la glositis por estreptoquinasa recombinante.

La Food and Drug Administration (FDA) refirió que en 1987 en EE.UU. hubo entre 12.000 y 15.000 ingresos hospitalarios por efectos adversos y estimó que únicamente se habían declarado el 10% del número real. Estudios posteriores han estimado en más de 100 000 los fallecimientos anuales atribuibles a RAM. ²⁵

Costo del tratamiento farmacológico por tipo de reacción adversa.

La [tabla 6](#) muestra los resultados en cuanto al costo del tratamiento farmacológico por tipo de reacción adversa. Para obtener este resultado, se obtuvo el costo del tratamiento con el fármaco que produjo la reacción adversa tomando como referencia la pauta de tratamiento para la cual fue prescrito ese medicamento, atendiendo a lo revisado en la literatura. Por ejemplo, en el caso del atenolol, que fue prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial, la pauta estándar de este medicamento en esta indicación es 25 mg al día. Si tenemos en cuenta que el atenolol (100mg) se expende en envases de 28 tabletas y tiene un precio de \$3.65, en un tratamiento crónico

(tomando un tiempo de referencia de 3 meses), el paciente debió consumir 22,5 tabletas, por lo que el tratamiento con el fármaco tuvo un costo de \$2,93 en ese tiempo.

Además se estableció el tratamiento promedio de la RAM en los hospitales según revisión bibliográfica y entrevista a profesionales sanitarios, por ejemplo, para tratar un hemorragia digestiva puede utilizarse una pauta con omeprazol, 1 bulbo al día por 3 días o una pauta con ranitidina, 1 ampollita cada 8 horas por 3 días, y así con el resto de las reacciones más notificadas. Después se calculó el costo del tratamiento farmacológico de la RAM, utilizando el listado de precios del hospital.

Tabla 6. Costo del tratamiento farmacológico (en pesos de 2006) por tipo de reacción adversa frecuente que produjo ingreso. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

Tipo de RAM x fármaco más reportado	Costo Tratamiento Fármaco que produjo RAM	Costo Tratamiento Farmacológico de RAM	
	(a)	(b)	(b/a)
Hemorragia digestiva – Acido acetilsalicílico	\$ 0,46	Omeprazol: \$ 26,25 Ranitidina: \$ 21,60	Omeprazol: 57 Ranitidina: 47
Paro cardiorrespiratorio – Dextrosa hipertónica	\$ 0,35	Asistolia: \$ 1,40 Fibrilación ventricular: \$ 2,00	Asistolia: 4 Fibrilación ventricular: 6
Reacción anafiláctica – Penicilina cristalina	\$ 2,80	\$ 32,80	12
Extrapiramidalismo - Flufenacina	\$ 21,60	\$ 13,80	0,6
Bloqueo auriculoventricular - Atenolol	\$ 2,93	\$ 3,75	1,3
Hemorragia cerebral - Ibuprofeno	\$ 2,80	\$ 25,08	9

Nota: Costos valorados en pesos cubanos (Según Banco Nacional de Cuba: 1 peso cubano equivale a 1 dólar americano).

Se puede observar que en prácticamente la totalidad de los tipos de RAM frecuentes, cuesta más el tratamiento farmacológico del efecto adverso, que el tratamiento farmacológico que la origina. Por ejemplo, por cada tratamiento de acido acetilsalicílico

indicado para cardiopatía isquémica que produce una hemorragia digestiva, el tratamiento farmacológico de esta última, es entre 47 y 57 veces más costoso que el del fármaco que produjo la RAM.

Existen reacciones adversas inevitables, impredecibles, como las que dependen del paciente, de su inmunología, de su genética. Sin embargo, una gran gama de efectos indeseados son predecibles, porque dependen de la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento. No se justifica que el paciente sufra un efecto adverso, aún siendo este leve, por el empleo inadecuado de fármacos.

Costo total de los ingresos en los diferentes servicios que ingresaron a pacientes con reacciones adversas.

Una limitación importante de este estudio se encontró en el momento de calcular el costo de ingreso por RAM en los hospitales. El hospital Joaquín Albarrán tenía de forma correcta sus modelos de costo, sin embargo en el hospital Salvador Allende, no se encontraron los mismos. Es por eso que para dar cumplimiento a este objetivo solo se trabajó con los datos aportados por el hospital Joaquín Albarrán.

Se presentan los costos directos por partidas, tomando el salario, gasto de material (alimentos, material de curación, material de laboratorio y radiológico, instrumental médico, material de enseñanza, combustible, lubricantes, vestuario y lencería), los medicamentos y otros (contribución a la seguridad social, la electricidad y otros servicios productivos). Si se hubiera calculado el costo total de la reacción adversa, incluyendo otros recursos como el marcapasos, en el caso del bloqueo auriculoventricular y el desfibrilador, en el caso del paro cardiorrespiratorio y no solo los medicamentos, aumentaría la cuantía de tratar una reacción adversa mucho más.

Teniendo en cuenta que los pacientes acudieron al cuerpo de guardia, donde se diagnosticó la reacción adversa a medicamentos, comenzaron el tratamiento estando en observación y posteriormente fueron admitidos en un servicio del hospital. La [tabla 7](#) presenta los costos totales de los servicios en los que ingresaron pacientes con RAM por partidas y por servicios (salas de cirugía, dermatología, unidades de cuidados intermedios e intensivos, cardiología y el propio cuerpo de guardia).

Tabla 7. Costo de los servicios en los que ingresaron pacientes con RAM. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad Habana 2006.

	Guardia	Cirugía	Cardiología	Terapias	Dermatología	Costo Total
	\$ 217,263,00	\$ 853,763,00	\$ 69,488,00	\$ 489,301,00	\$ 41,903,00	\$ 1,671,718,00
Material	\$ 283,537,00	\$ 499,886,00	\$ 47,610,00	\$ 351,886,00	\$ 91,057,00	\$ 1,273,976,00
	\$ 187,224,00	\$ 226,630,00	\$ 30,859,00	\$ 156,330,00	\$ 26,426,00	\$ 627,469,00
Alimentos	\$ 192,416,00	\$ 289,667,00	\$ 25,495,00	\$ 301,806,00	\$ 65,359,00	\$ 874,743,00
	\$ 880,440,00	\$ 1,869,946,00	\$ 173,452,00	\$ 1,299,323,00	\$ 224,745,00	\$ 4,447,906,00

Nota: Costos valorados en pesos cubanos (Según Banco Nacional de Cuba: 1 peso cubano equivale a 1 dólar americano).

El costo total de los ingresos hospitalarios fue de \$4 447 906.00. La mayor parte del costo se ejerció en el servicio de cirugía (42%), y le siguió el de terapia (unidades de cuidados intensivos e intermedios) con un 29.2% del peso del gasto. El servicio de urgencia de cuerpo de guardia tuvo igualmente un peso importante con un 20% del total del costo.

Costo medio de cada ingreso por reacción adversa y por cada reacción adversa evitable.

La [tabla 8](#) aborda los costos de ingreso por RAM y los costos de RAM evitables, del hospital en general y desglosado por servicios.

Tabla 8. Costos de ingreso total, por RAM y por RAM evitable. Hospital Joaquín Albarrán. Ciudad Habana 2006.

	Costo total ingreso	Cantidad Ptes	Costo Pte	Pte c/ RAM	Costo ingreso RAM	%*	Pte RAM evitable
	(1)	(2)	(3)=(1)/(2)	(4)	(5)=(3)* (4)	(6)=(5)/(1)	(7)
C. Guardia	\$ 880,440,00	60296***	\$ 14,60	25	\$ 365,00	0,04	9
Cirugía	\$ 1,869,946,00	1725	\$ 1084,02	12	\$ 13 008,24	0,69	7
Cardiología	\$ 173,452,00	1276	\$ 135,93	2	\$ 271,86	0,16	-
Terapia	\$ 1,299,323,00	1113	\$ 1167,40	10	\$ 11 674,00	0,89	2
Dermatología	\$ 224,745,00	310	\$ 724,98	1	\$ 724,98	0,32	-
Hospital	\$ 4 447 906,00	27897	\$ 159,44	25	\$ 3,986,01	0,09	9

* Porcentaje del costo de ingreso por RAM entre el costo total del ingreso.

** Porcentaje del costo de RAM evitable entre el costo de ingreso por RAM

*** Esta cifra es mayor, debido a que no todo lo que se atiende en cuerpo de guardia ingresa en el hospital, una parte de los pacientes obtiene un tratamiento y regresa a su hogar, otra parte se mantiene unas horas en observación y una última parte requiere una estancia en un servicio del hospital. No se contabilizaron los pacientes ingresados en otros servicios.

Notas Los 9 casos clasificados como reacción adversa evitable, fueron atendidos en cuerpo de guardia antes del ingreso en sala.

Nota: Costos valorados en pesos cubanos (Según Banco Nacional de Cuba: 1 peso cubano equivale a 1 dólar americano).

Según la información en el Cuadro 8, el costo del ingreso por RAM representó menos del 1% del costo total de hospitalización en este centro, lo cual difiere de los estudios internacionales. En un Instituto de Cáncer, en Francia, se llevó a cabo un estudio para investigar la frecuencia de reacciones adversas ocurridas durante un año. En total hubo 285 pacientes que ingresaron por reacciones adversas, correspondiendo al 6.2% del total de la población ingresada en ese año. El costo total de tratamiento de las reacciones adversas fue un 1.7% del presupuesto total del hospital, con un costo medio de 8.517 francos.²⁶

Los ingresos hospitalarios por RAM pueden representar más de un 10% en algunos países. En un estudio realizado en el Reino Unido en el 2004 y publicado en la revista *British Medical Journal* se determinó que hubo 1225 ingresos relacionados con RAM (el 80% de ellos debidos directamente a dichas reacciones), lo cual supone una prevalencia del 6,5%. Se calcula que el costo de las RAM para el Sistema de Salud británico fue de 46 millones de libras esterlinas (\$ 847 millones de dólares).²⁷

En un estudio publicado en Alemania, en el año 2000, se estimó que los costos asociados a la hospitalización debido a reacciones adversas estaban en el rango entre 677 y 4685 dólares americanos, y el costo anual por reacciones adversas en una sala de un hospital universitario osciló alrededor de los 120 000 euros (127 200 dólares americanos).²⁸

Este estudio muestra, para el hospital Joaquín Albarrán, que de 25 ingresos por reacciones adversas, un 36% fueron reacciones adversas prevenibles (9 pacientes en los que se encontraron causas evitables). Este hecho puede ser analizado de varios puntos de vista, uno de ellos corresponde al prescriptor, ya que los errores en la indicación, dosis, pauta de tratamiento, fármacos concomitantes, contraindicaciones y precauciones son su responsabilidad. Si un profesional sanitario indica ibuprofeno o piroxicam para una artrosis, hay un error en la indicación, ya que la artrosis cursa con dolor y deformidad ósea, pero no con inflamación, por lo que resuelve con un analgésico como el paracetamol. De igual forma si se indica un fármaco en dosis sub-terapéuticas, o supra-terapéuticas, o por periodos de tiempo prolongado sin necesidad, si se omite una precaución o contraindicación, ocurre un uso irracional y una posibilidad de aparición e incremento de una reacción adversa.

El otro punto de vista corresponde al paciente, ya que este es responsable de su tratamiento, de seguir celosamente las instrucciones de su médico, de evitar la automedicación irresponsable, la polifarmacia innecesaria y el incumplimiento del tratamiento.

Una gran proporción de RAM se debe al uso irracional de los medicamentos o a errores humanos, y por consiguiente son evitables. Un estudio realizado en Argentina hace referencia a que del 19 al 70.4% son potencialmente evitables.²⁹ Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Med Clin Barc* 2002; 118 (6): 205

Otro estudio encontró que el costo de reacciones adversas era de 2595 dólares cada una, siendo las reacciones adversas evitables el doble de costosas que las no prevenibles. El mismo estudio concluyó que el hospital incurriría en un costo anual de \$ 5.6 millones de dólares por reacciones adversas y \$ 2.8 millones de dólares por reacciones adversas prevenibles.³⁰

Es importante notar que el costo de RAM evitables ocupa un 36% del costo de ingreso por RAM, lo que esta en el rango de lo que reporta la literatura revisada. No obstante, aunque no se pudo calcular el costo por reacción evitable para el total de casos de los dos hospitales, y solo se realizó para el hospital Joaquín Albarrán, se decide mostrar las causas y fármacos asociados del total de reacciones adversas clasificadas como prevenibles por el cuestionario de Shumock y Thorton. En el estudio se encontraron un total de 26 reacciones adversas prevenibles (31.7%), del total de 82 ingresos por RAM. La [tabla 9](#) muestra la distribución de las mismas, según sus causas.

Tabla 9. Reacciones adversas evitables. Hospitales seleccionados. Ciudad Habana 2006.

Causas	No	%	Fármaco
Automedicación	4	14,8	Aspirina, Ibuprofeno, Piroxicam, Naproxeno
Indicación inadecuada	6	22,2	Ibuprofeno, Penicilina cristalina, Amicodex, Tioridazina
Dosis inadecuada	2	7,4	Penicilina cristalina, Piroxicam
Error en la pauta del tratamiento	4	14,8	Ibuprofeno, Piroxicam, Dipirona, Indometacina
Asociaciones inadecuadas	10	37,0	Aspirina + Indometacina + Naproxeno Ibuprofeno + Aspirina Paracetamol + Ibuprofeno Paracetamol + Ibuprofeno +Dipirona Dipirona + Amicodex Ibuprofeno + Dipirona Tioridazina + Trifluoperazina

La morbilidad atribuida al uso de los medicamentos en pacientes hospitalizados es elevada. Lazarou et al, en un polémico metaanálisis de 18 estudios prospectivos realizados antes de 1996, estimaron que la incidencia de acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) en pacientes hospitalizados era del 10,9%.³¹

Couch et al (1981) realizaron uno de los primeros estudios para estimar costos asociados con reacciones adversas, y reportaron los resultados de un seguimiento prospectivo de 5.612 pacientes que ingresaron en un año en el servicio de cirugía de un hospital de Estados Unidos. Se identificaron 36 efectos adversos debidos a errores médicos, de los cuales 11 fueron relacionados directamente con la muerte de los pacientes y 5 causaron daño físico irreversible. El estudio calculó el costo total de estos pacientes en \$ 1.732.432,00. En otro estudio (Harvard Medical Practice Study), se estimaron los costos del daño sufrido debido a la RAM y los resultados de sus extrapolaciones sugirieron que el costo total de los efectos adversos en el estado de New York alcanzaban los \$ 21 400 millones por año, de los cuales un \$ 1100 millones fueron atribuidos a la población pediátrica. De los \$ 20 300 millones atribuibles a los adultos, se contabilizaron \$ 2500 millones por futuros daños a la salud, \$3400 millones por pérdidas de producción y \$ 14 500 millones por costos de expectativa de vida.^{32, 33, 34}

Aproximadamente el 25% de los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de atención terciaria en Canadá son por reacciones adversas a medicamentos. De ellos, el 70 % fueron reacciones adversas prevenibles.³⁵

Por último, un estudio observacional realizado por el servicio de farmacia del hospital Clínico Universitario de Salamanca, en colaboración con el servicio de urgencias del mismo centro de seis meses de duración, en el que se estudiaron 33.975 pacientes reveló lo siguiente: consultaron por reacciones adversas a los medicamentos 766 (2,25%) personas, de las cuales 178 requirieron ingreso hospitalario. Un total de 332 casos (43,3%) se clasificaron como prevenibles y un 27.4% fueron graves y un 3% mortales. Un dato revelador de este estudio es que en más del 50% de los casos que requirieron ingreso por efectos adversos se habrían podido evitar con un uso adecuado del medicamento.³⁶

Los resultados de nuestro estudio no coinciden con el porcentaje de ingresos por reacciones adversas en los hospitales que se reportan en la literatura internacional, ya que en nuestro medio el porcentaje de ingresos fue menor. Sin embargo, del total de ingresos por reacciones adversas, alrededor de un 30% fueron reacciones adversas evitables, lo que si coincide con lo que mencionan las referencias internacionales. En estudios futuros es necesario revisar la calidad de la prescripción. Sería importante realizar estudios que determinen la cuantía y el costo de las reacciones adversas que ocurren estando el paciente ingresado.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas que son motivo de ingreso hospitalario tuvieron una baja frecuencia en relación a publicaciones internacionales, aunque las referencias de la literatura varían de una población a otra.

La hemorragia gastrointestinal, el paro cardiorrespiratorio, la reacción anafiláctica, el extrapiramidalismo, el bloqueo auriculoventricular y la hemorragia cerebral fueron las más reportadas afectándose los sistemas digestivo y cardiovascular en mayor cuantía. La frecuencia elevada de hemorragia gastrointestinal fue consistente con estudios internacionales. Los antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno,

piroxicam), los antimicrobianos (penicilina cristalina, ciprofloxacina) y otros fármacos como estreptoquinasa recombinante y prednisona fueron los reportados con mayor frecuencia, siendo consistente con los reportes a nivel del país.

El costo del tratamiento farmacológico por tipo de reacción adversa más reportada superó en varias veces el costo del tratamiento del fármaco que originó la reacción adversa, lo cual es expresión del exceso de costo que conlleva tratar un efecto adverso. El costo de ingreso por RAM en el hospital, estuvo por debajo del comportamiento internacional, en relación al costo total de ingreso hospitalario. Aún así, el costo por reacción adversa evitable fue un 36% del costo de hospitalización por RAM.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio utiliza la combinación de dos métodos de farmacovigilancia, el seguimiento activo de pacientes, y la notificación espontánea de reacciones adversas, aplicado a la atención en cuerpos de guardia de dos hospitales clínico-quirúrgicos, y estos métodos tienen como desventajas, la presión asistencial existente, sobre todo en servicios de urgencia, que hace que el profesional sanitario no notifique todos los efectos adversos que detecta, o deje la notificación para un segundo momento, cuando esté libre de la consulta. Esto interfiere con la calidad y la periodicidad de la información. Los servicios de urgencia son servicios dinámicos y complejos, en los cuales la asistencia prima sobre la investigación, y es el método de recogida de información en sí, el que requiere de un profesional entrenado y obligado, por lo que los resultados del estudio, pudieran estar infraestimados. Por otra parte, no todos los hospitales tienen sistemas de costo, y el poder hacer estimaciones se dificulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Centro de publicaciones 2000: 9-44.
2. Viewpoint. Parte 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. Uppsala Monitoring Centre Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2003: 3-19.
3. 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.
4. Pouyanne P, Haramburu f, Imbs I, Beagud B. Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000, (15 April); 320: 1036.
5. Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Achievements and prospects in worldwide drug safety. Uppsala Monitoring Centre. Sweden Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2003: 14-6.

6. Olsson S. The role of the WHO Programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug safety* 1998; 19 (1): 1-10.
7. Singer K. Adverse drug reactions: current issues and strategies for prevention and management. *Expert opinion in pharmacotherapy* 2002; 3 (9): 1289-1300.
8. Otero-López M J, Alonso H P, Maderuelo F JA, Garrido C B, Domínguez G A, Sánchez R A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126 (3): 81-7.
10. Leape LI, Brennan TA, Laird N et al. The nature of adverse events in hospitalized patients : results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324 (6): 377-84.
11. Ibañez L, Laporte JR, Carne X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991; 6 (6): 450-9.
12. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS. Et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277 (4): 301-6.
13. Pirmohamed M et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
14. Katzung B. Special aspects of geriatric pharmacology en: *Basic and clinical pharmacology*. Katzung B., 5ª edición, 1992
15. Rodríguez D R, Jiménez L G, González D BE, Fernández M E. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba. 2003-2005. *Rev Cub Farmacia*.2007 47 (3)
16. Balanzó Tintoré J, Villanueva Sánchez C. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas Hemorragia digestiva alta. Ediciones Doyma. Barcelona. 2004
17. Debajo FJ de, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1:1 Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/1/1>
18. Rego H J, Leyva T C, Pérez M. Caracterización clínico-terapéutica del sangramiento digestivo alto. Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer semestre 2006. *Rev Cub Farmacia*.2007 41 (3)
19. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. CDF-MINSAP. Cuba 2006.
20. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics(CD-ROM) - 11th ed. (2006) :
21. Blas Y Betancourt, Maria A Marrero Miragaya, Giset Jimenez Lopez, Carmen Vaenzuela Silva, Elizeth Garcia Iglesias, Francisco Hernandez Bernal, Francisco Debesa

- García, Tania Gonzalez Lopez, Leovaldo Alvarez Falcon, Pedro Lopez Saura. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptoquinase in acute myocardial infarction. BMC Clinical Pharmacology 2005, 5:5 Disponible en URL: <http://www.biomedcentral.com/content/5/1/5>.
22. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Método y resultados. Med Clin (Barc). 1988;91:124-7
23. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. Evidence-based health care. June 2002. (online) Citado octubre 2006) Disponible en URL: <http://www.ebandolier.com>.
24. British Nacional Formulary 51th edition (en línea) 2006 (Citado marzo 2006). Disponible en URL <http://www.bnf.org/bnf/current/3705>
25. Medicina Interna (CD-ROM). Farreras y Rozman. 13a edición. España. Ediciones Doyma SA y Mosby Doyma libros SA. 1998.
26. Fontana MA. Seguimiento del proceso intrahospitalario de uso de medicamentos: estrategia de minimización. Citado mayo 2006. Disponible en URL: <http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones>.
27. Couffignal AL, Bonhomme C, Bugat R, Montastruo JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions related to cytotoxic drugs: A pharmacovigilance study in a comprehensive cancer institute. Therapie, 2000; 55 (5): 635-651
28. Seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos. Centro de prensa OMS. Nota descriptiva No 23 Septiembre 2005.
29. Dormann H, Muth-Selbach U et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation. Drug Safety 2000 Feb 22 (2): 161-8
30. Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. Med Clin Barc 2002; 118 (6): 205
31. Silverman JB, Stapinski CD, Churchill W, Nepl C, Bates DW, Grandhi T. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. Am J Health-Syst Pharm 2003; 60 (6): 582-6.
32. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279:1200-1205.
33. Budnitz D S. Adverse drug reactions: a new perspective on risk. (Citado noviembre 2006) Disponible en: <http://www.drugs.com/xq/cfin/pageID1954/qx/index.htm>.
34. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. Expert Opin Pharmacother 2003; 4 (3): 319-26

35. Brennan TA, Leape LI et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients : results of the Harvard Medical Practice Study I. (Citado junio 2005) Disponible en URL: <http://www.qhc.bmjournals.com>.

35. Jo SL et al. Drug-Related Hospitalizations in a Tertiary Care Internal Medicine Service of a Canadian Hospital: A Prospective Study. *Pharmacotherapy* 2006;26(11): 1578-1586

36. Alcalde P, Dapena M, Nieto M, Fontecha B. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. Citado septiembre 2006. Disponible en URL: [http://www.um.es/docencia/barzana/divulgación/medicina/reaccion fármacos.html](http://www.um.es/docencia/barzana/divulgación/medicina/reaccion_fármacos.html).