

Reacciones adversas a medicamentos en una unidad quirúrgica de urgencia

Adverse reactions to drugs in a surgical emergency unit

Lic. María Luisa González Guibert,^I Dr. Mario Santiago Puga Torres,^I
DrC. Héctor Lara Fernández,^I DrC. Osvaldo Miranda Gómez,^{II} Dra. Ana
Labañino Cantillo^I

^I Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las reacciones adversas a medicamentos en unidades quirúrgicas constituyen un problema de salud poco conocido, por lo que son escasas las investigaciones referentes a este tema.

Objetivo: caracterizar las reacciones adversas a medicamentos en pacientes operados en la Unidad Quirúrgica de Urgencias del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto".

Métodos: estudio descriptivo, prospectivo y observacional que utilizó métodos de farmacovigilancia activa y pasiva. La muestra fue de los 2 128 pacientes operados durante el 2010, quienes fueron monitoreados diariamente a través de un listado de síndromes orientadores de reacciones adversas y la notificación de los profesionales de la salud.

Resultados: de los pacientes operados, 65 (3,05 %) presentaron al menos una reacción adversa a medicamentos, con un índice de aparición del 1,12 %. La mayoría de las notificaciones fueron en pacientes de 45-59 años (40,0 %) y del sexo femenino (69,2 %). Los anestésicos generales y los antimicrobianos aportaron el mayor porcentaje de notificaciones (36,9 % y 18,5 % respectivamente); la cefazolina y la ketamina resultaron los fármacos más notificados con un 13,8 %. La piel fue el sistema de órganos más afectado y el rash cutáneo la manifestación clínica más frecuente (17,8 %). Las reacciones adversas moderadas se presentaron con mayor frecuencia.

Conclusiones: se pone de manifiesto la importancia de la vigilancia farmacológica de los medicamentos, en especial en áreas sensibles como las unidades quirúrgicas, donde las reacciones adversas a medicamentos son muy frecuentes.

Palabras clave: reacciones adversas a medicamentos, RAM, unidad quirúrgica, vigilancia, farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: adverse drug reactions in surgical units constitute a health problem little known, so there is little research concerning this topic.

Objective: to characterize adverse drug reactions in patients operated on at the Surgical Emergency Unit of "Dr. Luis Díaz Soto" Central Military Hospital.

Methods: a prospective, observational study was conducted using active and passive methods of Drug Safety. The sample consisted of 2128 patients operated in 2010. These patients were monitored daily through a counseling list of syndromes for adverse reactions and by health professional reports.

Results: out of the patients operated on, 65 (3.05 %) had at least one adverse drug reaction with a rate of occurrence of 1.12 %. Most reports were in patients aged 45-59 years (40.0 %) and female (69.2 %). the highest rate of reporting was contributed by general anesthetics and antimicrobial (36.9 % and 18.5 % respectively); cefazolin and ketamine were the most reported drugs with 13.8 %. Skin was the most affected organ system and skin rash was the most common clinical manifestation (17.8 %). Moderate adverse reactions occurred more frequently.

Conclusions: the importance of pharmacovigilance is highlighted, especially in sensitive areas such as surgical units, where adverse drug reactions are common.

Key words: adverse drug reactions, ADRs, operating room, vigilance, pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, sustancias o productos utilizados para modificar o explorar un sistema fisiológico o estado patológico en beneficio del individuo, constituyen la tecnología médica más utilizada en el mundo contemporáneo y han permitido al hombre, a lo largo de la historia, alcanzar avances significativos en su desarrollo y bienestar.^{1,2}

Sin embargo, su uso no está exento de riesgos. Intentos para medir la relación beneficio/riesgo, indican que si estos desaparecen se ganarían unos 37 min en la esperanza de vida, mientras que su introducción ha permitido alargarla en 15 años. Por ello, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), no deben ser hiperbolizadas, pero se debe estar alertas, ya que asociado al beneficio que producen los medicamentos existe el riesgo potencial de sus reacciones adversas.³

Las RAM representan un problema de la Salud Pública y han adquirido gran importancia mundial; se consideran uno de los principales problemas de la terapia con drogas, al estar asociadas a una elevada morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de la terapia, así como también directa e indirectamente a un elevado costo médico.⁴⁻⁷

Aun en circunstancias ideales, existen reacciones adversas graves; estudios confirman que aunque algunas sean prevenibles, se ubican dentro de las seis primeras causas de muerte en algunos países, por encima de la diabetes, neumonía y los accidentes automovilísticos.⁸

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que en este momento solo se haya comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas (rara vez superan las 5000), que no abarca a pacientes enfermos de otras afecciones ni a aquellos que reciben otra terapia y además tienden a excluir a los más jóvenes, ancianos y mujeres embarazadas.⁹

Se plantea que un gran número de RAM y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento.⁹ Es decir, que al introducir un nuevo medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, se dispone de escasa información, por lo que deberá ser objeto de una vigilancia especial.¹⁰

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.¹¹

Para conocer el impacto sanitario de las RAM, puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general, estas suelen ser de carácter leve o moderado, no hay que olvidar que también pueden producir la muerte (anemia aplásica, tromboembolismo pulmonar) o ser responsables de lesiones irreversibles (malformaciones congénitas y sordera).¹²

En Cuba, debido a una política de uso racional de medicamentos, de conjunto con un trabajo adecuado de selección y del aporte a la industria farmacéutica que brinda el Estado, se comercializan más de 830 medicamentos, con un sistema de vigilancia sólido, en el que anualmente se notifican más de 150 RAM por millón de habitantes.¹³

Según datos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia de Cuba, el 2009 cerró con 8053 notificaciones espontáneas de RAM, a razón de 1,8 RAM por notificación. La atención primaria de salud fue el nivel que más notificaciones realizó (6960, para un 86,4 %), mientras que la atención secundaria de salud notificó solo un 11,8 %, sin llegar al 20 % que es el valor esperado.¹⁴

En el medio hospitalario no se realizan trabajos que evalúen las RAM en los servicios de urgencia y dentro de estos en unidades quirúrgicas, lo que constituye hoy un problema de salud desconocido. Pese a los avances que se han obtenido, no se conoce el impacto que para la morbilidad y mortalidad quirúrgica representan las RAM. El conocimiento de la frecuencia de ocurrencia y gravedad de esta complicación resalta su importancia y la necesidad de su estudio.

El presente trabajo tiene como objetivo caracterizar las RAM en pacientes operados en la Unidad Quirúrgica de Urgencias del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto".

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo. Se emplearon los métodos de farmacovigilancia pasiva y activa y la notificación espontánea de reacciones adversas, mediante la vigilancia intensiva de pacientes hospitalizados en la Unidad Quirúrgica de Urgencia del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", durante el 2010. El universo estuvo conformado por los 2 128 pacientes operados en esta unidad. Se seleccionaron los pacientes que desarrollaron una reacción adversa a medicamentos durante su estadía en el salón de operaciones y en recuperación.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se recogió mediante el modelo oficial 33-36-1, establecido por el Ministerio de Salud Pública, el cual es un formulario estandarizado de recogida de datos sobre sospechas de RAM. Las reacciones fueron codificadas y clasificadas de acuerdo con el diccionario de reacciones adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) y los fármacos de acuerdo con sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification).^{15,16}

Se utilizaron los criterios de causalidad nombrados por la OMS; de acuerdo con su gravedad se clasificaron en:

- Leves (con síntomas y síntomas fácilmente tolerados, generalmente de corta duración, que no intervienen sustancialmente en la vida normal del paciente).
- Moderadas (las que intervienen con la actividad habitual del paciente sin amenazar la vida).
- Graves (las que amenazan directamente la vida del paciente).
- Mortales (directa o indirectamente llevan a la muerte del paciente).

Para la detección de RAM también se analizaron los motivos de prescripción de los medicamentos involucrados; se tomó como patrón el Formulario Nacional de Medicamentos y como expertos a la Unidad Nacional de Farmacovigilancia, y se revisaron los protocolos del servicio de anestesia.

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Las medidas de resumen utilizadas para el análisis de las variables cualitativas fueron las frecuencias absolutas, el porcentaje y la razón. Para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética.

RESULTADOS

De los pacientes que se sometieron a vigilancia activa y pasiva durante el acto quirúrgico y la estancia en recuperaciones, 65 presentaron al menos una RAM (3,05 %), con un índice de aparición por paciente del 1,12 % (73 RAM en 65 pacientes). Predominó el sexo femenino con 45 pacientes (69,2 %) sobre el masculino con 20 casos (30,8 %).

Según la distribución de pacientes que desarrollaron algún evento adverso por grupos de edad, el mayor porcentaje se correspondió con pacientes de 45-59 años (40,0 %), seguido del grupo de 60 años y más (27,7 %), el de 30-44 años (20,0 %) y el de 15-29 años (12,3 %). La media para la edad fue de 54,8 años.

Al observar la distribución de los pacientes con reacciones adversas, según el grupo farmacológico involucrado (Figura), se encontraron los mayores porcentajes en el grupo de los anestésicos generales con 24 RAM observadas (36,9 %). Seguidamente

se observaron 12 RAM por antimicrobianos (18,5 %), seguidas por el grupo de los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios con 9 RAM (13,8 %) del total de medicamentos involucrados. El grupo de los medicamentos coadyuvantes de la anestesia (12,3 %) ocupó el cuarto lugar.

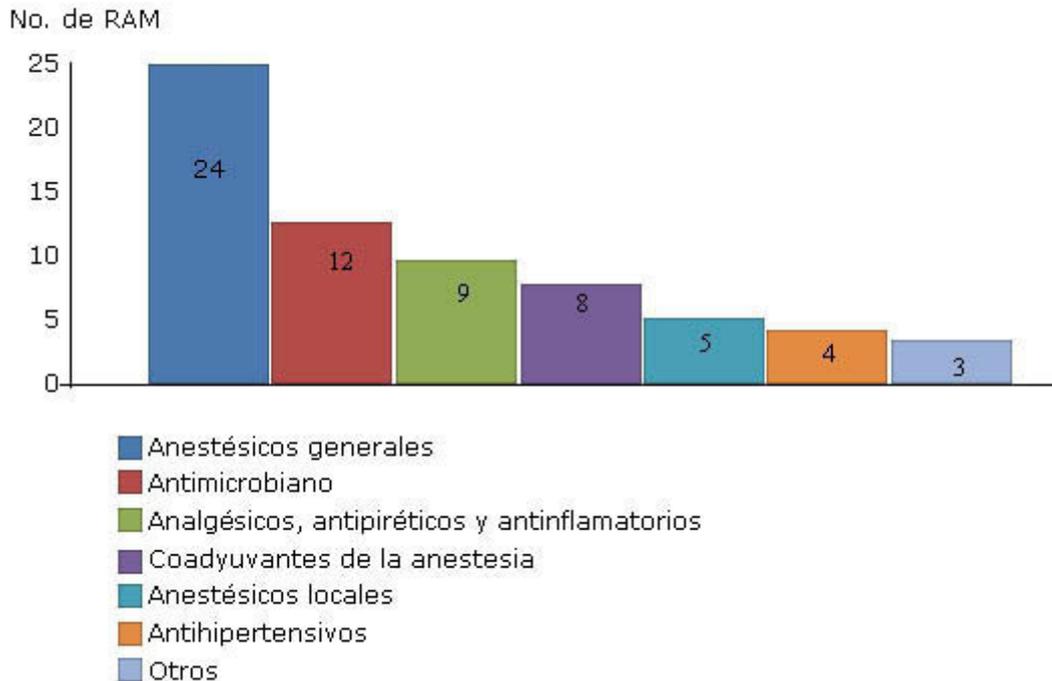


Fig. Reacciones adversas a medicamentos según clasificación general de los fármacos.

En relación con el fármaco productor de RAM, los medicamentos de más alto porcentaje fueron la cefazolina y la ketamina con nueve reacciones adversas notificadas (13,8 %). Seguidamente se encontró el tiopental con ocho pacientes (12,3 %). El diclofenaco sódico y el fentanyl estuvieron también entre los más reportados con cinco RAM (7,7 %) (tabla 1).

En lo referente a la presentación clínica, el mayor porcentaje correspondió al rash cutáneo (17,8 %), seguido de las náuseas y vómitos (12,4 %). El broncoespasmo, la depresión respiratoria, el prurito y los escalofríos se presentaron en un 9,7 % (tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los principales medicamentos productores de RAM

Fármaco	Pacientes con RAM	%
Cefazolina	9	13,8
Ketamina	9	13,8
Tiopental	8	12,3
Diclofenaco sódico	5	7,7
Fentanyl	5	7,7
Espasmoforte	4	6,1
Duralgina	4	6,1
Bupivacaína	4	6,1
Metronidazol	2	3,1
Penicilina rapi-lenta	2	3,1
Succinilcolina	2	3,1
Propofol	2	3,1
Otros	9	13,8
Total	65	100,0

Tabla 2. Distribución de RAM según presentación clínica

Presentación clínica	Frecuencia absoluta	%
Rash cutáneo	13	17,8
Náuseas y vómitos	9	12,4
Broncoespasmo	7	9,7
Depresión respiratoria	7	9,7
Prurito	7	9,7
Escalofríos	7	9,7
Arritmia cardíaca	4	5,5
Hiperactividad muscular	4	5,5
Hipertensión arterial	3	3,9
Taquicardia	3	3,9
Bradycardia	3	3,9
Laringoespasmo	2	2,8
Otros	4	5,5
Total	73	100,0

En la distribución de RAM según el órgano o sistema de órganos afectado (tabla 3), predominaron las afectaciones en la piel (27,4 %), seguidas del sistema respiratorio (24,7 %) y del sistema cardiovascular (17,8 %). De acuerdo con la severidad de las RAM, predominaron las clasificadas como moderadas en 44 casos (67,7 %), seguidas de las RAM leves en 15 casos (23,1 %) y por último las graves con 6 casos (9 %).

Tabla 3. Distribución de RAM según el órgano o sistema de órganos afectado

Órgano o sistema	Frecuencia absoluta	%
Piel	20	27,4
Sistema respiratorio	18	24,7
Sistema cardiovascular	13	17,8
General	9	12,3
Sistema nervioso central	8	11,0
Otros	5	6,8
Total	73	100,0

DISCUSIÓN

Las RAM son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características inherentes o adquiridas del paciente que determinan su patrón individual de respuesta. De esta manera, algunas reacciones están determinadas principalmente por el medicamento (características físicas y químicas, farmacocinéticas, asociación de otros fármacos, formulación, dosis, frecuencia y vía de administración), por las características del individuo (edad, sexo, estado inmunológico, predisposición genética, hábitos tóxicos) y por la asociación de ambas variables, tanto el paciente como el medicamento son importantes.¹⁷

El porcentaje de RAM encontrado en la presente investigación resulta similar al informado en otros estudios. En un metaanálisis realizado en Francia, en el cual se incluían 69 estudios con datos evaluables de 412 000 pacientes, se obtuvo un porcentaje de aparición de RAM de 6,7 %.¹⁸ En estudios realizados en Cuba los resultados varían entre un 3,6 % y 61,0 %.^{19,20} Una revisión sistemática realizada por *Wiffen* y otros²¹ sobre RAM en pacientes hospitalizados, mostró que en unidades quirúrgicas se informan 9 RAM por cada 1000 pacientes, resultados estos más elevados que los de la presente investigación.

En la presente investigación predominó la notificación de RAM en el sexo femenino. Diversos estudios le atribuyen al sexo femenino una mayor probabilidad de sufrir RAM, lo que se explica por una mayor tendencia de exposición a fármacos, tener una menor masa corporal y presentar diferencias hormonales. En el informe anual de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV) del 2009, al igual que en los últimos años, predominó el sexo femenino (64,6 %) por encima del sexo masculino (35,4 %).¹⁴ En el estudio realizado por *Lara* y otros²² en los servicios de urgencias de esta institución durante el 2007, también predominó el sexo femenino en la muestra estudiada.

En el estudio predominó el grupo de edad entre 45 y 59 años. Estos resultados fueron los esperados, al ser esta población la de mayor frecuencia de atención en los servicios de urgencia del hospital. Diversos autores plantean que la edad altera la farmacocinética y las propiedades de los fármacos. Los ancianos de forma particular son más susceptibles en relación con el adulto joven, por alteraciones en la absorción, distribución, función renal y capacidad metabolizante disminuida. Otros aspectos interrelacionados con la edad como las enfermedades que afectan la farmacocinética de la drogas, las enfermedades que requieren una terapéutica múltiple y las enfermedades concomitantes influyen en estos resultados.^{23,24} Estudios realizados en

Inglaterra, al examinar la interacción de la edad con las RAM, refieren porcentajes de hasta un 50 % en mayores de 60 años.²⁵

Los resultados de esta investigación mostraron que los anestésicos fueron el grupo de medicamentos que más reacciones adversas provocaron, seguidos de los antimicrobianos y de los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. En un metaanálisis de 22 estudios se encontró que los antimicrobianos y los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios aparecen citados en 15 estudios como los de mayor aporte a las RAM.²¹ En la mayoría de los estudios realizados en servicios de cirugía, los antimicrobianos, anestésicos y los contrastes radiológicos representan los grupos farmacológicos más frecuentes.²⁶⁻²⁸

En el periodo 2003-2009, el informe anual de la UCNFV mostró que en cuanto a la distribución de RAM según fármacos, los tres primeros lugares correspondieron a los antimicrobianos (32,9 %), analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (16,2 %) y los antihipertensivos (11,9 %).²⁹ Las reacciones adversas a los anestésicos se presentaron en el 2003 con 136 notificaciones (1,1 %); 2004 con 58 (0,8 %); 2005 con 50 (0,7 %); 2006 con 41 (0,5 %); 2007 con 32 (0,5 %); 2008 con 47 (0,6 %) y en el cierre del 2009 se notificaron 53 RAM (0,6 %), lo cual manifiesta las bajas notificaciones de RAM que se realizan para este grupo farmacológico a nivel nacional.¹⁴

Al analizar el comportamiento de las RAM según medicamentos, se pudo observar que los de mayor porcentaje fueron la cefazolina y la ketamina. Estos resultados difieren de los informes nacionales de la UCNFV, en los que aparecen como los medicamentos con mayores porcentajes de RAM la penicilina rapilenta (6,9 %), captopril (5,7 %), penicilina cristalina (3,2 %), dipirona (2,7 %), amoxicilina (2,7 %), nifedipino (2,6 %), ciprofloxacina (2,6 %) e ibuprofeno (2,5 %).³⁰

Estos resultados eran de esperar al ser el estudio realizado en un servicio quirúrgico de urgencia, donde los medicamentos involucrados o que se administran con más frecuencia son fundamentalmente anestésicos y antimicrobianos. Además resulta muy escaso en la literatura nacional lo referente a RAM en servicios de urgencia quirúrgica. Los antimicrobianos representan, junto a los antiinflamatorios no esteroideos, los fármacos más informados en la asistencia secundaria en Cuba.^{30,31}

En la investigación, los síntomas clínicos más frecuentes correspondieron al *rash* cutáneo, seguido de las náuseas y vómitos. El *rash* cutáneo constituye la presentación clínica más frecuente en los estudios realizados en unidades quirúrgicas.^{26,27} Según datos del cierre del 2009 de la UCNFV, las reacciones adversas más frecuentes fueron el *rash*, vómitos, cefalea, fiebre, vértigo, disnea, tos y náuseas.¹⁴

Al analizar la distribución de RAM según el órgano o sistema de órganos afectado, predominaron las de la piel, seguidas del sistema respiratorio y del sistema cardiovascular. Estos resultados coinciden con los publicados en el informe del 2009 de la UCNFV, en el cual se describe un 30,6 % de RAM en la piel, seguidas de las gastrointestinales (19,5 %) y el sistema nervioso central y periférico (15,3 % cada uno).¹⁴

De acuerdo con el grado de severidad de las RAM, prevalecieron las moderadas. Según la UCNFV, en Cuba predominan las RAM leves (52,2 %), seguidas de las RAM moderadas (45,3 %). En el 2008 se invirtieron estos resultados con un 49,8 % de las RAM moderadas y un 48,3 % de las leves.¹⁴

En el estudio realizado, la severidad estuvo en relación con el servicio vigilado en el medio hospitalario, las características clínicas de los pacientes operados, la vía de administración de los fármacos y el tipo de medicamento utilizado en relación a las dosis, lo que puede producir para algunos autores, una amplia gama de reacciones adversas.^{32,33} Es en el nivel secundario de salud, en el cual se encuentran pacientes con afecciones agudas y graves, que consumen gran número de medicamentos, con frecuencia por vía parenteral, y hay presencia de otros factores que favorecen la aparición de eventos adversos fundamentalmente moderados o severos.

La aparición de RAM en la unidad quirúrgica de urgencias del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" fue elevada, lo que demuestra la importancia de la vigilancia farmacológica en esta área. La mayor frecuencia de RAM se detectó en pacientes del sexo femenino y con edades comprendidas entre los 45 y 59 años. Los anestésicos generales y los antimicrobianos aportaron la mayor frecuencia de RAM, fundamentalmente a través de la cefazolina y la ketamina como los fármacos más notificados. La piel fue el sistema de órganos más afectado y el *rash* cutáneo la manifestación clínica más frecuente. Las RAM moderadas se presentaron con mayor frecuencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: World Health Organization; 1966.
2. Calvo Barbado DM, Cruz Barrios M, Freijoso Santiesteban E, Cires Pujol M, Delgado Martínez I, Pérez Peña J. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
3. Furones Mourelle JA, Pérez Peña J. Necesidad de la farmacoepidemiología. Documento de estudio de posgrado. La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2005.
4. Laporte JR. Glosario de términos. En: Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: Astra Zeneca; 2001. p.1-22.
5. Schlienger RG. Management of adverse drug effects. Ther Umsch. 2000 Sep; 57(9):584-90.
6. Laporte JR, Capella D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos En: Laporte JR. Principios de la epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 95-6.
7. Lluís Ramos GE, González Cabeza Y, Loy Acosta S, Cubero Menéndez O. Evaluación de la relación beneficio/riesgo en la terapéutica de pacientes geriátricos. Rev Cubana Farm. 2004 Sep-Dic [citado 5 Feb 2012]; 36(3): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152002000300005&scrip=scirttext&tIng=es>

8. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Presentable adverse drug reactions: a focus on drug interactions [Internet]. 2012 Jul [cited 2012 Dic 14]; [about 26 p.]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/drugreactions/default.htm>
9. Organización Mundial de la Salud. Pautas para la buena práctica clínica en ensayos con productos farmacéuticos. Uso de medicamentos esenciales. Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1995.
10. Naranjo AC, Busto UC. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo AC. Métodos de farmacología clínica. Toronto: El Servier Sci; 1992. p. 330-48.
11. Strom BL. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: a counterpoint. JAMA. 2004;292(21):2643-6.
12. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. J Gen Intern Med [Internet]. 2003 Jan [cited 2012 Aug 12]; 18(1):[about 10 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-1497.2003.20130.x/full>
13. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. La Habana: ENCOMED, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2009.
14. Unidad Nacional de Farmacovigilancia. Informe anual del 2008. La Habana: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología; 2009.
15. Organización Mundial de la Salud. Clasificación del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2003.
16. Barash P. Anacethesia. In: Barash P. Clinical practice. New York: Ed. Lippinoot; 2008.
17. Strom LB. ¿What is Pharmacoepidemiology? In: Strom LB. Pharmacoepidemiology. London: John Wiley Sons Ltd; 2002. p. 15-20.
18. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. Pharmacol Res. 2004 Jan; 49(1):85-91.
19. Salazar Domínguez LE, Hernández Begueristaín JD, Díaz Mayo J, Lacher González C, Calixto Augier D. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Rev Cubana Med Int Emerg [Internet]. 2005 [citado 5 Feb 2012]; 4(2-3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mie/vol4_2-3_05/mie05205.htm
20. Peña Machado MA, Groning Roque E, Ruíz González M, Pérez Piñeiro J. Estudio exploratorio de Farmacovigilancia en el personal médico. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 Mar-Abr [citado 5 Feb 2012]; 16(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000200001

21. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drugs reactions in hospital patient. A systematic review of prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra. Evidence-based health care* [Internet]. 2002 Jun [citado 5 Feb 2012]: [aprox. 15 p.]. Available from: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/extraforbando/adrpm.pdf>

22. Lara Fernández H, Miranda Gómez O, Casamayor Laime Z, Nápoles Pérez M, Calzadilla Moreira V, Sotolongo Hernández T. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en servicios de terapia. *Rev Cubana Med Mil* [Internet]. 2008 Oct-Dic [citado 5 Feb 2012]; 37(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572008000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. Goodman G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México DF: Mac Graw Hill Interamericana; 1996. p. 21-6.

24. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Safety*. 2005; 28(9):825-33

25. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Feb; 60(3):253-9.

26. Danielson DA, Porter JB, Dinan BJ Danielson DA, Porter JB, Dinan BJ, et al. Drug monitoring of surgical patients. *JAMA* 1982; 248(12):1482-5.

27. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Pérez E, Cordon C, Moreno A, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003 Mar; 31(3):694-8.

28. Wang RIH, Terry LC. Adverse drug reaction in a veterans administration hospital. *J Clin Pharmacol*. 1971; 11:14-8.

29. Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado B, Ávila Pérez J, Pérez Peña J. El sistema cubano de farmacovigilancia: seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2006 Ene-Abr [citado 19 Mar 2012]; 40(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

30. Peña Machado MA. Farmacovigilancia en la literatura médica cubana. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 1996 Ene-Abr [citado 19 Mar 2012]; 30(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

31. Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diógene E, Pérez Peña J, Ávila J, et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a net work approach. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2012 Aug 12]; 54(3): [about 6 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1874420/>

32. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med*. 1993; 8:289-94.

33. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp. 2000;24:258-66.

Recibido: 12 de julio de 2013.

Aprobado: 9 de enero de 2014.

Héctor L. Lara Fernández. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, CP 11700, La Habana, Cuba.
Correo electrónico: farenaval@infomed.sld.cu