

Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011

Adverse drug reactions related to admissions and hospital stays: a systematic review from 2000-2011

Silvia Guadalupe Salas Rojas,¹ María Eugenia Pérez Morales,¹ Samuel Guillermo Meléndez López,¹ Lucila Isabel Castro Pastrana.²

¹Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California

²Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de las Américas, Puebla

Resumen

El propósito de este artículo es realizar una revisión sistemática de estudios prospectivos sobre la incidencia de ingresos y estancia hospitalaria a consecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en los hospitales de diferentes países.

Se revisaron artículos prospectivos en inglés y español publicados en la base de datos MEDLINE/PubMed, CINAHL y EBSCO de 2000-2011. Se examinaron 268 artículos y se realizó un análisis en quince de ellos. Se observó heterogeneidad en los estudios, tiempo de seguimiento, servicios médicos estudiados, tamaño y características étnicas de la población.

La aparición de RAM en el ámbito hospitalario es elevada y poco valorada, a pesar de los esfuerzos por su detección, todavía existe desconocimiento de éstas por parte del equipo de salud.

Abstract

The purpose of this article was to perform a detailed review of prospective studies of hospitalization incidence due to adverse drug reactions (ADRs) in hospitals in several countries.

Articles published in English and Spanish in the MEDLINE/Pub Med, CINAHL and EBSCO database from 2000 to 2011 were searched. We examined 268 articles from which fifteen were reviewed. A variation in heterogeneity, follow-ups, medical services, size and ethnic characteristics of the population was recognized.

The occurrence of ADRs in a hospital setting is high and underreported. Despite efforts to detect them, there still is a lack of knowledge by the health team.

Palabras clave: reacciones adversas a medicamentos, hospital.

Key words: adverse drug reactions, hospital.

Correspondencia:

M. en C. Silvia Guadalupe Salas Rojas
Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería
Universidad Autónoma de Baja California
Av. De la Rivera # 4122, Fraccionamiento Colina del
Mediterráneo, CP 22530, Tijuana, B.C. México.
Tel. 01 (664) 630 4479
e-mail: ssalas@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 21 de marzo de 2012

Fecha de recepción de modificaciones: 22 de mayo de 2012

Fecha de aceptación: 8 de junio de 2012

Introducción

El uso de los productos farmacéuticos en la práctica médica se ha incrementado considerablemente en los últimos años, y así también la incidencia de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, la importancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) ha aumentado. Para el personal de salud aún le resulta difícil reconocer y prevenir estas RAM.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las RAM como aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.²

En la actualidad las RAM constituyen un problema clínico frecuente en el ámbito hospitalario, son una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud.³⁻⁵

Diversos estudios^{3,6} reportan que aproximadamente del 2.4 al 12.0% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y 0.05 al 0.44% fatales. Por otra parte, se ha determinado que 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM. La mayoría de los estudios acerca de la incidencia de las RAM han sido publicados en Estados Unidos o en países Europeos,^{3,6-9} los estudios reportados son heterogéneos y presentan variabilidad en la metodología por lo que sus resultados no se pueden extrapolar. Varios países han enfocado sus estudios de incidencias de RAM a la población que utiliza sus servicios hospitalarios.¹⁰⁻¹² También se han realizado estudios sobre la evaluación de las RAM que causan reingresos hospitalarios¹³ y otros han dado énfasis a las RAM presentadas en adultos mayores.¹⁴⁻¹⁶

Debido a la gran cantidad y diversidad de estudios realizados para la evaluación de las RAM como causa de una gran mayoría de ingresos hospitalarios, a través de los años se han realizado una serie de revisiones sistemáticas acerca de este tipo de estudios.

Einarson¹⁷ publicó en 1993, una revisión que abarca el periodo 1966 a 1989 de estudios relacionados con problemas de RAM que provocaron admisiones hospitalarias. De los 36 estudios analizados se estimó que del 2.9 al 6.7% [rango intercuartil (RIQ)] de los ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con las RAM (con una mediana del 4.9%), en estos estudios alrededor del 3.7% de los pacientes admitidos fallecieron. El autor concluyó que aproximadamente el 5% de las admisiones hospitalarias son provocadas por las RAM y consideró que los resultados observados eran aplicables sólo a personas de los países desarrollados. Adicionalmente, el autor propone que las investigaciones futuras deberán incluir a los países en vías de desarrollo y a grupos culturales específicos.

Muehlberger et al.,¹⁸ publicaron una revisión donde analizaron la frecuencia de las RAM en los ingresos hospitalarios en un periodo de 25 años. Revisaron 25 estudios realizados con pacientes de alto riesgo. Concluyeron que, 4.2 a 6.0% (RIQ) [mediana de 5.8%], de todas las admisiones a los servicios médicos fueron ocasionadas por RAM, siendo éstas la razón principal de ingresos hospitalarios, aún mayor que los pacientes quirúrgicos.

Lazarou et al.,³ realizaron un meta-análisis sobre la incidencia de reacciones adversas graves y fatales en pacientes hospitalizados. Seleccionaron 39 estudios prospectivos de hospitales de Estados Unidos, publicados de 1966 a 1996. La incidencia general de RAM graves fue de 6.7% (IC 95%: 5.2 - 8.2), y la de RAM fatales de 0.32% (IC 95%: 0.23-0.41). Los autores estimaron que en 1994, un total de 2 216 000 (1 721 000 - 2 711 000) pacientes hospitalizados presentaron RAM serias y 106 000 (76 000-137 000) presentaron RAM fatales, concluyendo que las RAM representan entre la cuarta y la sexta causa de muerte. De acuerdo a Lazarou et al., sus resultados deben considerarse con cautela debido a la heterogeneidad entre los estudios y los pequeños sesgos en las muestras. Sin embargo, los datos indicaron que las RAM representan un importante problema clínico.

Roughead et al.,¹⁹ realizaron una revisión de estudios Australianos publicados entre 1988 a 1996, cuyo objetivo fue examinar la frecuencia de admisiones hospitalarias relacionadas con los medicamentos. Se analizaron 14 estudios prospectivos; en los cuales 2.4 al 3.6% del total de los ingresos hospitalarios, estuvieron relacionados con los medicamentos. De las admisiones previamente mencionadas, 6 a 7% se dieron a través del servicio de urgencias y 12% por conducto de los demás servicios médicos. También 15 a 22% de todas las admisiones de los pacientes de la tercera edad estuvieron relacionadas con las RAM. Del 32 al 69% de las admisiones relacionadas con las RAM fueron reportadas como prevenibles de manera definitiva o posible.

Kvasz et al.,²⁰ llevaron a cabo un meta-análisis, cuyo objetivo fue hacer un análisis crítico del meta-análisis de Lazarou et al.,³ referente a la incidencia de RAM graves y fatales no prevenibles en pacientes hospitalizados. Describieron la misma metodología y el periodo de búsqueda utilizado fue extendido hasta 1998 (1966 -1998). El meta-análisis incluyó 30 publicaciones describiendo 39 estudios prospectivos. Los problemas que observaron en los estudios de origen y en el meta-análisis, fueron la heterogeneidad entre los estudios y los datos obtenidos, las diferencias entre las poblaciones estudiadas y los hospitales, las técnicas de vigilancia, las definiciones de RAM empleadas, la determinación de preventibilidad de RAM, la relación de los eventos con los medicamentos y los informes de las RAM (por número de eventos o por pacientes). En este estudio llegaron a la conclusión de que había dudas significativas sobre la pertinencia y validez del meta-análisis de Lazarou et al.³

Beijer et al.,²¹ realizaron un meta-análisis para evaluar la hospitalización y su relación con las RAM, obteniendo los datos disponibles en la literatura en el periodo de 2000 a 2001. Seleccionaron 68 estudios, en los que 6 071 de los pacientes hospitalizados admitidos fueron por RAM, esto en un total de 123 794 hospitalizaciones (4.9% \pm 0.1). En los estudios analizados, el número de pacientes hospitalizados presentó variaciones considerables (41 a 24 000); el número de pacientes hospitalizados por RAM osciló de 6 a 686 (0.2-41.3%). En el análisis, demostraron que para las personas de la tercera edad la probabilidad de ser hospitalizados por RAM es cuatro veces mayor que para personas jóvenes (16.6 vs. 4.1%) y concluyeron que las RAM relacionados con los ingresos hospitalarios son un problema de salud pública de gran importancia y alto costo.

Alonso Hernández et al.,²² realizaron una revisión de estudios sobre ingresos hospitalarios motivados por incidentes relacionados con el uso de medicamentos y publicados en el periodo 1990 a 2001. Los autores analizaron 22 estudios y observaron una gran dispersión en los resultados de la incidencia de ingresos hospitalarios por medicamentos, oscilando entre el 1.0 y 28.2%, con una mediana de 4.2% (RIQ: 2.5-11.0%). La proporción de los incidentes potencialmente prevenibles osciló entre 32 y 80%, con un promedio del 58.9% (RIQ: 47.0-66.8%). Estos incidentes generaron un importante costo para el hospital. Concluyeron que la frecuencia de los ingresos hospitalarios motivados por incidentes relacionados con los medicamentos es muy elevada y que aproximadamente la mitad de éstos son prevenibles.

Puche Cañas y Luna del Castillo,²³ llevaron a cabo un meta-análisis sobre las RAM en pacientes españoles ya admitidos a hospitalización, o aquéllos admitidos después de acudir al servicio de urgencias de un hospital general. Realizaron una revisión de artículos publicados entre 1985-2006. La estimación total de RAM en pacientes españoles fue del 13% (IC 95%: 10.4-15.6). En los pacientes hospitalizados fue del 8.9% (IC 95%: 6.6-11.2) y para los que acudieron a un servicio de urgencias del 15.6% (IC 95%: 12.2-19). La prevalencia de ingresos por RAM en pacientes procedentes del servicio de urgencia fue del 5.1% (IC 95%: 2.3-5.9). Catalogaron las RAM como ciertas 3.6%, probables 49.6%, graves 12% (IC 95%) y mortales 0.1% (IC 95%); del tipo A fueron el 71% (IC 95%). Concluyeron que las RAM son un problema médico y económico importante.

Kongkaew et al.,²⁴ publicaron una revisión sistemática de estudios observacionales prospectivos para determinar la prevalencia de las admisiones hospitalarias asociadas con RAM y examinar las diferencias en las tasas de prevalencia entre diferentes grupos de población y los métodos de detección de las RAM. Los autores seleccionaron, veinticinco estudios que incluían a 106 586 pacientes hospitalizados; 2 143 de estos pacientes habían experimentado RAM. Las tasas de prevalencia de RAM osciló del 0.16 al 15.7%, con una mediana de 5.3%

(RIQ: 2.7-9.0%). Las tasas de prevalencia de las RAM presentaron variaciones entre los grupos de edad; para los niños admitidos por RAM fue del 4.1% (RIQ: 0.16-5.3%), mientras que las tasas correspondientes a pacientes adultos y ancianos fueron 6.3% (RIQ: 3.9 -9.0%) y el 10.7% (RIQ: 9.6-13.3%), respectivamente. Concluyeron que aproximadamente el 5.3% de los ingresos hospitalarios se asociaron con las RAM. Los métodos empleados para la detección de las RAM en los diferentes estudios variaron, y por ende las tasas de prevalencia de las RAM.

Debido al gran interés que se ha desarrollado en torno a las RAM en los últimos años y a la necesidad de emplear nuevos sistemas de prevención, detección y clasificación de las mismas; el propósito del presente artículo es obtener información actualizada que permita desarrollar metodologías sobre el reporte y análisis de las RAM de acuerdo a nuestro entorno hospitalario, esto mediante una revisión sistemática de estudios prospectivos publicados en el periodo de 2000 a 2011, que describen la incidencia de ingresos y estancia hospitalaria, causalidad, gravedad y afectación de los sistemas de órganos por consecuencias de las RAM, en los servicios médicos hospitalarios de diferentes países.

Método

Se revisaron todos los artículos originales en inglés y español publicados en la base de datos de MEDLINE/PubMed, CINAHL y EBSCO de 2000 a 2011, de estudios prospectivos sobre ingresos y estancia hospitalaria causados por RAM, con una duración mayor a dos meses y en pacientes adultos (>18 años). Se realizó la búsqueda con las palabras clave: “adverse drug reaction, patients hospitalized, hospitalizations drug adverse reactions, adult, middle age” y combinación de estas. Se incluyeron también otros artículos referidos en los artículos originales o de revisión. Se consideraron para esta revisión artículos que cumplieran con los siguientes criterios: a) resultados sobre la incidencia de ingresos y estancia hospitalaria por medicamentos; b) análisis de incidentes derivados del uso clínico de los medicamentos; c) población de pacientes adultos; d) pacientes ingresados a hospitales; e) estudios con definición de RAM. Se excluyeron los estudios de: a) ingresos por intoxicaciones voluntarias o intencionadas o por abuso de drogas; b) errores de medicación; c) fallas terapéuticas; d) estudios con pacientes pediátricos o psiquiátricos; e) relacionados a eventos adversos; f) estudios centrados en un fármaco o en un grupo determinado de fármacos (digoxina/antibióticos); g) realizados en casas de asistencia; h) manejo exclusivo de preventibilidad y RAM fatales, i) estudios con poblaciones mayores de 20 000 pacientes. Los artículos fueron evaluados por dos investigadores independientes (SGSR, MEPM). Cuando no hubo consistencia se reunieron con otros dos investigadores (SGML, LICP) y se logró un consenso.

Resultados y discusión

Se encontraron 268 artículos relacionados con ingresos y estancias hospitalarias a causa de RAM, más 11 artículos extraídos de referencias originales o de revisión, 151 artículos se eliminaron después de analizar el resumen, porque no cumplían con los criterios para ser incluidos en esta revisión.

De los 64 artículos completos, cuarenta y nueve también fueron eliminados por incumplir con los criterios de inclusión; 18 se eliminaron por ser estudios de interacciones medicamentosas, cinco por ser estudios retrospectivos, tres porque trataban solamente sobre reacciones fatales (causa de muerte), cinco por enfatizar los eventos adversos de los medicamentos, cinco por incluir pacientes de edades desde 0 a 13 años y menores de 18 años sin indicar exactamente la edad de los pacientes, tres porque solo manejaban definiciones, tres porque eran estudios de tendencias de RAM a largo plazo, dos porque las admisiones se debían a problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y cinco por diferir de los criterios de inclusión; uno porque únicamente representaba las RAM de acuerdo al género, uno por analizar sólo readmisiones por RAM, uno porque determinaba RAM en pacientes de casas de asistencia, uno por tener una población mayor de 20 000 pacientes y otro por tener un tiempo de cohorte de 8 días. Se analizaron un total de 15 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para esta revisión (Figura 1).

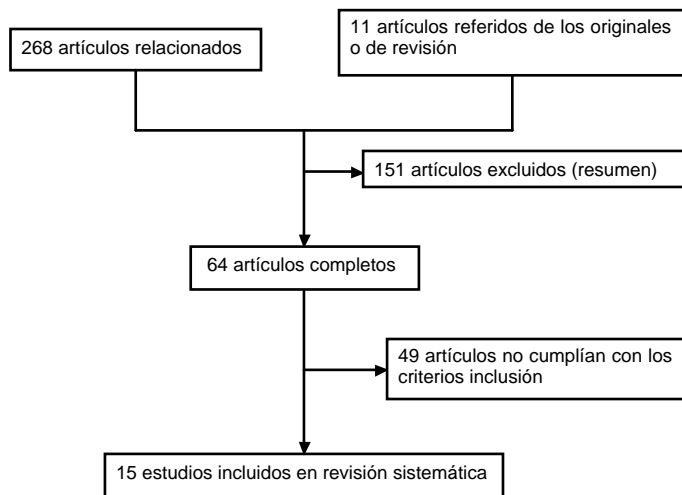


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda electrónica.

Los quince estudios fueron realizados en diversos países: Uganda, Rumania, España, Alemania, Suecia, Francia, Holanda y dos en cada uno de los siguientes: Colombia, India, Reino Unido y Brasil (Tabla 1).

Sriram et al.,²⁵ realizaron un estudio prospectivo observacional para detectar, documentar, evaluar, notificar las sospechas de RAM y elaborar los criterios para reducir al mínimo la incidencia de las mismas. Se llevó a cabo en el servicio de medicina general, durante 12 meses. Las sospechas de RAM y las RAM detectadas fueron analizadas por su causalidad, gravedad y preventibilidad. Un total de 57 RAM fueron detectadas y evaluadas, según su severidad el 12% de las RAM fueron graves y el 49% fueron moderadas (Tabla 2). De acuerdo a su causalidad el 63% de las RAM fueron posibles. La mayoría de los pacientes que presentaron RAM fueron mayores de 60 años (56%). El sistema gastrointestinal fue el más afectado (37%) y los antibióticos (23%) fue el grupo farmacológico con mayor incidencia de RAM. Los resultados de preventibilidad revelaron que el 28% de las RAM eran definitivamente evitables.

Tumwikirize et al.,²⁶ determinaron la frecuencia y características de las RAM detectadas en los pacientes ingresados a los servicios médicos de los hospitales públicos africanos, en un periodo de cinco meses. El estudio fue longitudinal observacional con 728 pacientes adultos (Tabla 1). Treinta y tres pacientes (4.5%) fueron ingresados por sospecha de RAM y once (1.5%) fueron hospitalizados por presentar RAM. Los medicamentos que mayormente causaron admisión hospitalaria fueron los antiparasitarios, principalmente quinina (57%). Las RAM adquiridas en la comunidad prolongaron la estancia hospitalaria hasta 5.6 días vs. 4.0 días ($p<0.001$). El 49.5% de los pacientes experimentaron RAM durante su hospitalización y los antiparasitarios, fueron los medicamentos principalmente asociados con las RAM (85.9%). Las RAM adquiridas durante la hospitalización no afectaron la estancia hospitalaria, 4.2 días vs. 3.9 ($p=0.129$).

Farcas et al.,²⁷ realizaron un estudio prospectivo durante un período de 12 meses en un departamento de medicina interna para identificar RAM. Todas las RAM reportadas por los médicos fueron seguidas hasta el alta del paciente y evaluadas por un grupo independiente de farmacólogos. La causalidad, la gravedad y la preventibilidad fueron evaluadas. De los 1854 ingresos, 112 RAM fueron validadas en 94 (5.07%) pacientes admitidos al servicio. La incidencia global de RAM graves en los pacientes hospitalizados fue del 4.7%. Las RAM más frecuentes afectaron al sistema gastrointestinal, seguido de los sistemas metabólicos y vasculares. Los grupos farmacológicos que reportan mayor número de RAM, fueron los agentes cardiovasculares, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos. Las interacciones farmacológicas estuvieron relacionadas con el 25.9% de las RAM (Tabla 3). De acuerdo con la escala de preventibilidad, el 40.18% de las RAM fueron clasificadas como potencialmente evitables y 9.82% definitivamente evitables. La mayoría de las RAM fueron tipo A (87.5%).

Tabla 1. Resumen de los estudios sobre las reacciones adversas a medicamentos que motivaron ingreso y estancia hospitalaria (2000-2011)

Referencia/país	No. pacientes	Servicio Hospitalario	Periodo (meses)	Población del estudio/ Edad promedio (años)	Días de estancia hospitalaria (promedio)	No. de medicamentos (promedio)
Sriram et al. India (2011) ²⁵	3117	Medicina General	12	Ambos sexos que presentaron RAM, >18 a > 60 años	ND	ND
Tumwikirize et al. Uganda (2011) ²⁶	728	Diversos Servicios	5	Pacientes en la admisión Pacientes sin RAM= 33.4 Pacientes con RAM =36.4 Pacientes durante la hospitalización Ambos sexos; en su mayoría mujeres Pacientes sin RAM= 35 Pacientes con RAM =37.5	Durante la admisión Pacientes sin RAM= 5.6 Pacientes con RAM=4 Durante la hospitalización Pacientes sin RAM =4.2 Pacientes con RAM =3.9	Pacientes sin RAM =3.3 Pacientes con RAM=3.4
Farcaș et al. Rumania (2010) ²⁷	1854	Medicina Interna	12	Ambos sexos: mujeres 53%. Edad= 59 años Pacientes que presentaron RAM=65	6.8	ND
Sánchez et al. España (2010) ²⁸	405	Medicina Interna	2.5	Ambos sexos: masculino 59 (47%), pacientes > 75 Pacientes sin RAM= 67 Pacientes con RAM =69	Pacientes sin RAM=9.6±5.8 Pacientes con RAM=18±17	Pacientes sin RAM= 4.6 ± 3.2, Pacientes con RAM =5.0 ± 2.4
Singh et al. India (2010) ²⁹	4850	Medicina general	6	Ambos sexos: 1864 mujeres, 2986 hombres 3150 pacientes < 35 , 1700 pacientes > 35	ND	ND
López et al. Colombia (2010) ³⁰	100	Medicina Interna	3	Ambos sexos: 50 mujeres, 50 hombres Edad = 42.95 ± 13.41	10.07±7.2	7.7 ± 2.9
Davies et al. Reino Unido (2009) ³¹	3322	12 servicios (9 médicos-3 cirugía) *	6	Ambos sexos: 1595 hombres y 1727 mujeres Edad= 61-72	Pacientes sin RAM =8 Pacientes con RAM= 20	Pacientes sin RAM=6 Pacientes con RAM=9
Tribiño et al. Colombia (2006) ³²	836	Medicina Interna	5	Hombres = 451 (54%) Pacientes sin RAM = 58.6 ± 19.6 Pacientes con RAM = 59.9 ± 19.3	Pacientes sin RAM=8.8 ± 6.4 Pacientes con RAM=15.4 ± 9.3	Pacientes sin RAM=8 ± 3 Pacientes con RAM=11± 4
Camargo et al. Brasil (2006) ³³	333	Medicina Interna	5	Ambos sexos:184 mujeres, 151 hombres Edad 52.3 ± 10.72	Pacientes sin RAM=11.2 ± 7.9 Pacientes con RAM= 18.6 ± 12.4	Pacientes con RAM= 18.9 ± 7.6 Pacientes sin RAM=13.4 ± 5.3
Passarelli et al. Brasil (2005) ³⁴	186	Medicina Interna	21	> 60 años, Edad= 73.6 ± 9.1	Pacientes sin RAM=10.4 ± 5 .6 Pacientes con RAM= 20.0 ± 14.2	Pacientes sin RAM=9.9 ± 4.5 Pacientes con RAM= 13.6 ± 7.5
Pirmohamed et al. Reino Unido (2004) ³⁵	18 820	Diversos Servicios (de dos hospitales)	6	Pacientes sin RAM= 66 Pacientes con RAM= 76 Mujeres sin RAM= 52% Mujeres con RAM=59%	Pacientes admitidos con RAM= 8	ND
Dormann et al. Alemania (2003) ³⁶	915	Dos servicios	13	Edad 54 años, 15% mujeres.	Pacientes sin RAM=6.3, Pacientes con RAM=14.6	Pacientes sin RAM= 3.2 Pacientes con RAM=4.3
Mjörndal et al. Suecia (2002) ³⁷	681	Seis servicios †	9	Ambos sexos: 354 mujeres, 327 hombres Mujeres sin RAM = 74; con RAM=76 Hombres sin RAM= 71; con RAM=66	Pacientes sin RAM=4 Pacientes con RAM=6	Pacientes sin RAM=5 Pacientes con RAM=6
Lagnaoui et al. Francia (2000) ³⁸	444	Medicina Interna	4	Mujeres 51.6%; edad=58.7	Pacientes sin RAM= 5.3 Pacientes con RAM= 7.1	Pacientes sin RAM=5 Pacientes con RAM= 5.8
Mannesse et al. Holanda (2000) ³⁹	106	Medicina General	3	Ambos sexos: 60 mujeres,46 hombres Mujeres= 78.4 Hombres= 77.5	ND	Total de pacientes=5.9 En mujeres= 6.3 En hombre=5.4

RAM= reacción adversa a medicamentos; ND= no disponible; * Cardiología, endocrinología, farmacología, geriatría, neumología, ortopedia quirúrgica, reumatología, gastroenterología, infectología; † Medicina interna, cardiología, cardiología-intensiva.

Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos reportadas en cada uno de los estudios y su clasificación según su tipo, severidad y causalidad

Referencia/ país	RAM reportadas	Clasificación de RAM según su tipo/severidad		Clasificación de RAM por causalidad/algorithm utilizado	
Sriram et al. India (2011) ²⁵	Total = 57 RAM en 3117 pacientes 8 (14%) en admisión 49 (86%) durante la hospitalización en estancia hospitalaria= 35(61%) sexo masculino en estancia hospitalaria= 22 (39%) sexo femenino 56% en pacientes > 60 años 33% en el grupo de edad entre 30-59 años 11% en el grupo de edad 18-29 años	ND	Severidad Hartwig Moderada= 49% Leve= 39% Grave= 12%	Definitiva = 30% Probable= 23% Posible = 42% Condicional=3% No relacionada/dudosa=2%	OMS Naranjo
Tumwikirize et al. Uganda (2011) ²⁶	Total = 470 RAM 33 en admisión 437 durante la hospitalización 33 (4.5%) pacientes admitidos por sospecha de RAM. 11 (1.5%) pacientes fueron hospitalizados por presentar RAM 360 (49.5%) pacientes experimentaron RAM durante su hospitalización	Rawlins y Thompson Pacientes admitidos con RAM Tipo A =30 (91%) Tipo B =3 (9%) Pacientes con RAM durante su Hospitalización Tipo A =435 (99.5%) Tipo B =2(0.5%)	Severidad OMS Leve =22 (67%) Moderada= 11 (33%) Leve =434 (99.3%) Moderada= 3 (0.7%)	Pacientes admitidos con RAM Probable =11 (33%) Posible= 22 (67%) Pacientes presentaron RAM durante su hospitalización Probable =180 (41.2%) Posible= 257(58.8%)	Naranjo Naranjo
Farcas et al. Rumania (2010) ²⁷	Total= 112 (6.04%) RAM 94 (5.07%) admisión; 65 (69.15%) fueron mujeres 42 fueron causa de admisión de 38 (2.04%) pacientes 41 durante estancia hospitalaria de 35 (1.88%) pacientes	Rawlins y Thompson Tipo A =98 (87.5%) Tipo B =14 (12.5%)	ND	Definitiva = 9 (8.57%) Probable= 78 (74.29%) Posible = 9 (8.57%)	Karch -Lasagna
Sánchez et al. España (2010) ²⁸	Total =128 RAM en 126(31%) pacientes 24 (19%) en admisión 104 (81%) durante su hospitalización	Rawlins y Thompson No reportado	Severidad OMS Leve= 11 (8.6%) Moderada= 93 (73%) Grave =22 (17%) Letal= 2 (1.6%)	Naranjo No reportado	
Singh et al. India (2010) ²⁹	Total=154 (3.17%) en los 4850 pacientes 75 (48.71%), sexo masculino 79 (51.29%), sexo femenino 84 (54.55%), pacientes < 35 años 70 (45.5%), pacientes > de 35 años 99 (64.28%) pacientes con 4 fármacos o más 55 (35.71%) pacientes con 3 o menos fármacos	ND	Severidad Hartwig Moderada= 55 (35.71%) Leve= 76 (49.35%) Grave= 23 (14.93%)	Definitiva= 15 (9.74%) Probable= 56 (36.36%) Posible= 48 (31.16%) Improbable= 8 (5.19%) Condicional= 12 (7.79) No relacionada/dudosa= 15 (9.74%)	OMS
López et al. Colombia (2010) ³⁰	Total= 99 RAM identificadas en 45 pacientes.	Rawlins y Thompson Tipo A= 92% Tipo B=8%	ND	Probable= 29 Posible= 21 Dudosa= 49	Naranjo
Davies et al. Reino Unido (2009) ³¹	Total = 733 RAM en 3322 pacientes 131 en admisión 602 durante la hospitalización 308 (17.8%) mujeres 216 (13.5%) hombres	Rawlins y Thompson Tipo A= 690 (94.1%)	Severidad adaptada de la escala de *Hartwig (1-7b): 1 =1 (0.1%), 2 =151 (20.6%), 3 = 413 (56.3%), 4 =152 (20.7%), 5 =1 (0.1%), 6 = 0 (0.0), 7a =14 (1.9%), 7b =1 (0.1%)	Definitiva= 23 (3.1%) Probable= 487 (66.5%) Posible= 223 (30.4%)	Naranjo
Tribiño et al. Colombia (2006) ³²	Total= 268 RAM en 208 de los 836 pacientes que ingresaron Las RAM se presentaron en 101 (48.5%) hombres	Rawlins y Thompson Tipo A= (248) 92.5% Tipo B =6.7% Tipo E =0.7 %	Severidad OMS Leve= 36 (13.4%) Moderada= 218 (81.3%) Grave= 11 (4.1%) Letal=3 (1.1%)	Definitiva= 39 (14.5%) Probable=199 (74.3%) Posible= 30 (11.1%)	Naranjo

Referencia/ país	RAM reportadas	Clasificación de RAM según su tipo/severidad		Clasificación de RAM por causalidad/algorithm utilizado
Camargo et al. Brasil (2006) ³³	Total= 360 RAM identificadas 71 (19.7%) en admisión 289 (80.3%) durante la hospitalización	Rawlins y Thompson Tipo A = (31)86.7% Tipo B =10.8%	ND	Definitiva= 8 (2.2%) Naranjo Probable= 122 (33.9%) Posible= 225 (62.5%) Dudosa= 5 (1.4%)
Passarelli et al. Brasil (2005) ³⁴	Total=199 RAM se observaron en 115 pacientes (61.8%) 33 en admisión 22, en pacientes que fueron hospitalizados 144, (86 pacientes) durante la estancia hospitalaria 155 (77.8%) desaparecieron completamente 21 (10.6%) prolongaron la hospitalización 6 (3.0%) causo o contribuyó al fallecimiento de los pacientes 186 (61%) adultos ≥ 60 años	Rawlins y Thompson Tipo A =181(91 %) Tipo B =18 (9.0%)	ND	Definitiva= 17(8.5%) Naranjo Probable= 182 (91.5%)
Pirmohamed et al. Reino Unido (2004) ³⁵	Total= 1225 RAM identificadas 564 (7.1%) hospital A ; 661 (6.1%) hospital B en admisión	Rawlins y Thompson Tipo A = 1161 (95%)	ND	Hospital A (n=564) Naranjo Definitiva= 4 (0.7%) Probable= 392 (69.5%) Posible= 168 (29.8%) Hospital B (n=661) Definitiva= 19 (2.9%) Probable= 450 (68.1%) Posible= 192 (29.0%) Hospital A (n=564) Jones Altamente probable= 2 (0.4%) Probable= 315 (55.9%) Posible= 247 (43.8%) Hospital B (n=661) Altamente probable= 4 (0.6%) Probable= 437 (66.1%) Posible= 220 (33.2%)
Dormann et al. Alemania (2003) ³⁶	Total=102 RAM, 78 (8.5%) de 915 (10.9%) 45 (3.8%) en admisión pacientes ≥ 65 años mayor efecto farmacológico 42.9% (15) pacientes jóvenes 25.4% (17)	ND	Severidad OMS Leve= 46 (45.1%) Moderada= 47 (46.1%) Grave= 9 (8.8%)	Definitiva= 11 (10.8%) Naranjo Probable= 44 (43.1%) Posible= 47 (46.1%)
Mjörndal et al. Suecia (2002) ³⁷	Total= 99 RAM en 82 pacientes 44% mujeres 38% hombres	Rawlins y Thompson Tipo A = 90 (90%) Tipo B = 7 (7%)	Severidad OMS Grave= 19 pacientes	Definitiva= 8(8.0%) OMS Probable= 17 (17.17%) Posible= 74 (74.74%)
Lagnaoui et al. Francia (2000) ³⁸	Total= 156 RAM en116 pacientes (26.1% de las admisiones) 130 en 95 (21.4%) pacientes antes de la admisión 32 en 31 pacientes que fueron hospitalizados 98 en 64 pacientes no requirieron hospitalización 26 en 21 (4.7%) pacientes durante su estancia hospitalaria	Rawlins y Thompson Pacientes admitidos con RAM Tipo A =20 (62.5%) Tipo B=12(37.5%) Pacientes presentaron RAM durante su hospitalización Tipo A =11 (42.3%) Tipo B=15 (57.7%)	ND	ND ND
Mannesse et al. Holanda (2000) ³⁹	44 (42%)pacientes presentaron una o más RAM 13 (12%) pacientes ingresados por presentar RAM	ND	Severidad OMS Grave= 25 (24%)	Definitiva o probable=8 Kramer (61.53%) Posible= 22 (21%)

ND= no disponible; *1 ocurre sin cambio y suspensión del tratamiento, 2 se suspende o se cambia el fármaco no incrementa los días de hospitalización, 3 se suspende o se cambia el fármaco, se da un antídoto, u otro tratamiento no incrementa los días de hospitalización, 4 incrementa los días de hospitalización o fue razón de admisión, 5 requiere cuidados intensivos, 6 causa impedimento al paciente. 7a RAM indirectamente ligada a la muerte del paciente, 7b RAM directamente ligada a la muerte del paciente.

Tabla 3. Descripción de los diagnósticos de ingreso, aumento de la estancia hospitalaria por aparición de RAM, interacciones farmacológicas y los factores de riesgo

Referencia/ país	Diagnósticos	Prolongación de estancia hospitalaria, por RAM	Interacciones farmacológicas (IF)	Factores de riesgo
Sriram et al. India (2011) ²⁵	ND	ND	ND	IRC, edad Problemas cardíacos Insuficiencia hepática Alergias previas Tabaquismo Alcoholismo Drogadicción
Tumwikirize et al. Uganda (2011) ²⁶	Enfermedades parasitarias Malaria Problemas respiratorios	RAM adquiridas en la comunidad= 5.6 días	ND	NE
Farcas et al. Rumania (2010) ²⁷	Hipertensión arterial Falla cardíaca Diabetes Mellitus EPOC Isquémica cardíaca	RAM= 87 (77.68%) graves RAM= 54.2% que necesitaron tratamiento RAM= 35.71% necesitaron más de una semana	41 IF= 29 (25.9%) RAM (graves y moderadas)	No determinados (limitación del estudio según los autores)
Sánchez et al. España (2010) ²⁸	Enfermedades respiratorias Diabetes Mellitus Falla cardíaca Cardiovasculares IRC	Disminución de la velocidad de filtración glomerular < 60ml/min IF = 4.3 hasta 18 días	IF= 84% de los pacientes con RAM IF= más de 3 fármacos, en el 35% de los pacientes con RAM	Función renal aguda (empeora en hospitalización) Disfunción renal previa Interacciones farmacológicas
Singh et al. India (2010) ²⁹	ND	ND	RAM= 99 (64.28%) por recibir cuatro o más fármacos RAM= 55 (35.71%) se administran tres o < fármacos	Edad Género Polifarmacia Vías de administración (principalmente oral)
López et al. Colombia (2010) ³⁰	Enfermedades cardiovasculares: (hipertensión, falla coronaria, IRC y SIDA)	ND	RAM=13 por dos o más fármacos	ND
Davies et al. Reino Unido (2009) ³¹	ND	RAM aumenta la estancia en 147 (26.8%) pacientes	RAM= 433 (59.1%) atribuidas a IF	Edad Género femenino Número de fármacos
Tribiño et al. Colombia (2006) ³²	Falla cardíaca congestiva ECV isquémico o hemorrágico Neumonía bacteriana Diabetes Mellitus Trombosis venosa	RAM=47 (17.5%) estancia hospitalaria estancia adicional por RAM 4 ± 6.9 días	ND	Días de hospitalización Número de medicamentos
Camargo et al. Brasil (2006) ³³	ND	ND	ND	> 5 fármacos antes de la hospitalización >10 fármacos durante de la hospitalización > 7 días de estancia hospitalaria
Passarelli et al. Brasil (2005) ³⁴	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Falla cardíaca Bronconeumonías Infarto al miocardio	ND	30 IF= 15% RAM	Número de fármacos Uso inapropiado de fármacos (en pacientes de avanzada ≥ 60 años). Número de diagnósticos
Pirmohamed et al. Reino Unido (2004) ³⁵	ND	ND	IF=RAM =88 admisiones del hospital A IF=RAM =115 admisiones del hospital B	ND
Dormann et al. Alemania (2003) ³⁶	ND	ND	Pacientes ≥ 65 años IF=4 (11.4%) Pacientes jóvenes IF= 1 (1.5%)	ND
Mjörndal et al. Suecia (2002) ³⁷	ND	ND	ND	NE

Referencia/ país	Diagnósticos	Prolongación de estancia hospitalaria, por RAM	Interacciones farmacológicas (IF)	Factores de riesgo
Lagnaoui et al. Francia (2000) ³⁸ Mannesse et al. Holanda (2000) ³⁹	Problemas hematológicos malignos Problemas gástricos Pulmonares Neuro-psiquiátricos Reumatológicos	ND	ND	ND
	EPOC Cardiovascular Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Insuficiencia renal terminal	ND	ND	Número de fármacos Presencia de sangrado GI

ND= no disponible; IRC= insuficiencia renal crónica; NE= No encuentran ningún factor; EPOC= enfermedad obstructiva crónica; IF= interacción farmacológica; SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida; ECV= evento cerebrovascular; GI= gastrointestinal.

Sánchez Muñoz-Torrero et al.,²⁸ diseñaron un estudio prospectivo mediante un método de farmacovigilancia intensiva de dos meses y medio para evaluar la prevalencia de las RAM, identificar las RAM más comunes, los medicamentos involucrados en las RAM y determinar los factores de riesgo involucrados en la aparición de las RAM en los servicios de medicina interna de dos hospitales de enseñanza. Un total de 405 pacientes fueron evaluados, 126 (31%) pacientes presentaron 128 RAM. Durante el estudio ocurrieron dos muertes relacionadas con las RAM. Los sistemas afectados por las RAM fueron el tracto gastrointestinal, cutáneo y el sistema hematológico. Los factores asociados a las RAM (Tabla 3), fueron los cambios agudos en la velocidad de filtración glomerular >20% ($p<0.001$) y las interacciones farmacológicas ($p<0.001$). Y los factores no relacionados con las RAM fueron el sexo, la nutrición y el número de fármacos.

Sigh et al.,²⁹ realizaron un estudio prospectivo observacional durante un período de 6 meses para evaluar las RAM en relación a la polifarmacia. En el total de 4 850 pacientes se detectaron 154 RAM, el mayor porcentaje de RAM detectadas fue en mujeres (51.29%) en comparación con los varones (48.7%). De las 154 RAM, 76 (49.35%) resultaron ser leves, 55 (35.71%) moderadas y 23 (14.93%) graves. El 64.28% (99) de las RAM se observaron en pacientes a los que se les administraba cuatro o más medicamentos al mismo tiempo y el 35.71% (55) de las RAM fueron detectadas en pacientes que recibían tres o menos medicamentos. El mayor número de informes de RAM se asoció a los antimicrobianos (28.57%), seguido por los antihipertensivos (24.02%) y antidiabéticos (14.28%). Los sistemas de órganos afectados por las RAM fueron el gastrointestinal (39.61%) y cutáneo (28.57%). En la evaluación de la causalidad el 36.36% de las RAM fueron consideradas como probables, 31.16% posibles y 9.74% no se pudieron categorizar y se colocaron como no evaluables (Tabla

2). La asociación entre las RAM, la edad ($p=0.006$) y el género ($p=0.001$) fue estadísticamente significativa.

López et al.,³⁰ diseñaron un estudio descriptivo, estimando la frecuencia, severidad y causalidad de las RAM en salas de hospitalización de medicina interna, con duración de tres meses. En el estudio se incluyeron 100 pacientes (50 hombres y 50 mujeres). Se informaron de 99 RAM en 45 pacientes, las cuales se clasificaron según su causalidad como 29 RAM probables, 21 RAM posibles y 49 RAM dudosas. Los medicamentos cardiovasculares y los antibióticos fueron los grupos terapéuticos más relacionados con las RAM (Tabla 4). El sistema de órganos más afectado por las RAM fue el gastrointestinal, con el 36% de los casos. Trece RAM fueron relacionadas al uso de dos o más fármacos. Se observaron dos errores de medicación prevenibles.

Davies et al.,³¹ evaluaron las RAM de los pacientes ingresados en doce servicios médicos en un periodo de seis meses. Las sospechas de RAM fueron registradas y analizadas según su causalidad, gravedad y preventibilidad (Tabla 2). Verificaron si las RAM incrementaban la estancia hospitalaria. Observaron 3 695 incidentes relacionados con RAM en 3 322 pacientes, 524 (15.8%) de éstos pacientes experimentaron al menos una RAM. Los pacientes de edad avanzada (≥ 72 años; $p=0.001$), las mujeres ($p=0.001$) y aquéllos bajo tratamiento con gran número de medicamentos ($p<0.0001$) fueron más propensos a presentar RAM y a tener una estancia hospitalaria más prolongada. Las RAM aumentaron la duración de la estancia hospitalaria en 147 (26.8%) pacientes.

El grupo de pacientes que presentó RAM tuvo una mayor mortalidad 10.7% (58) comparada con el 3.9% (126) de los pacientes que no presentaron RAM ($p<0.0001$). La mitad de las RAM identificadas se consideraron definitivas o posiblemente prevenibles.

Tabla 4. Sistemas afectados por RAM, grupos farmacológicos y medicamentos más frecuentemente asociados a las RAM

Referencia/país	Sistema afectado por las RAM (terminología OMS)	Grupos farmacológicos (GF) que provocaron RAM	Medicamentos que provocaron RAM
Sriram et al. India (2011) ²⁵	Gastrointestinal Dermatológico Sistema nervioso central Cardiovascular	Antibióticos AINES	No especifica
Tumwikirize et al. Uganda (2011) ²⁶	Admisión Desordenes de oído y vestíbulo Gastrointestinal Cutáneo Sistema nervioso central y periférico Desordenes de la visión Durante la hospitalización Desordenes de oído y vestíbulo Gastrointestinal Desordenes de la visión Cutáneo Desordenes de velocidad y ritmo cardiaco	Admisión Antiparasitarios Anti-infecciosos Durante la hospitalización Antiparasitarios Anti-infecciosos	Admisión Quinina Triomune (estavudina+ lamivudina+ nevirapina) Durante la hospitalización Quinina Cloroquina Metronidazol Doxicilina Penicilina y ampicilina cristalina
Farcas et al. Rumania (2010) ²⁷	Gastrointestinal Metabólico Vascular Hepático Insuficiencia renal	Agentes cardiovasculares Anticoagulantes AINES Antibióticos β -antagonistas	Acenocumarol Diuréticos Digoxina Ácido acetil salicílico Metoclopramida/prednisona
Sánchez et al. España (2010) ²⁸	Gastrointestinal Cutáneo Hematológico Neurológica-psiquiátrica Cardiovascular	Antibióticos Anticoagulantes Anti-psicóticos Cardiovasculares Antidiabéticos	Levofloxacina Amoxicilina/clavulanico Ciprofloxacina Ceftriaxona Enoxaparina
Singh et al. India (2010) ²⁹	Gastrointestinal Cutáneo Respiratorios Neurológico Linfático	Antimicrobianos Antihipertensivos Antidiabéticos AINES Agentes del sistema nervioso central	Glibenclamida Enalapril/furosemida Nimesulida/metoprolol Cefotaxima
López et al. Colombia (2010) ³⁰	Gastrointestinal Cardiovascular Respiratorio Piel y mucosas Musculo esquelético	IECA Antagonistas de calcio Antibióticos (lincosamidas) Opiodes Antibióticos (cefalosporinas tercera generación)	Enalapril Amlodipino Furosemida Clindamicina Ceftriaxona
Davies et al. Reino Unido (2009) ³¹	Gastrointestinal Desbalance electrolítico Hematológico Insuficiencia renal Sistema nervioso central	Diuréticos Opiodes Corticosteroides β -antagonistas inhalados Penicilinas	Furosemida Morfina Salbutamol Warfarina Prednisolona
Tribiño et al. Colombia (2006) ³²	Hematológico Renal Gastrointestinal Endocrino Cardiovascular	Anticoagulantes Agentes cardiovasculares Anti-infecciosos, Hormonales Aparato digestivo y metabolismo	Heparina Furosemida Insulina Warfarina Prednisona
Camargo et al. Brasil (2006) ³³	Gastrointestinal Problemas en piel y mucosa Hematológico Sistema nervioso central Endocrino	Antibacterianos Antineoplásicos Corticosteroides Analgésicos Antitrombóticos	Metoclopramida Paracetamol Dipirona Heparina Furosemida
Passarelli et al. Brasil (2005) ³⁴	Renal Cardiovascular Desbalance electrolítico Gastrointestinal Toxicidad digitalica	Analgésicos Anti-diabéticos Antihipertensivos Diuréticos Anticoagulantes	Captopril Furosemida Ácido acetil salicílico Hidrocortisona Digoxina
Pirmohamed et al. Reino Unido (2004) ³⁵	Gastrointestinal Hematológico Cerebrovascular IRC Cutáneo	AINES Diuréticos IECA/ antagonistas receptores Antidepresivos β -bloqueadores	Warfarina Ácido acetil salicílico Furosemida Bendroflumetiazida Atenolol

Referencia/país	Sistema afectado por las RAM (terminología OMS)	Grupos farmacológicos (GF) que provocaron RAM	Medicamentos que provocaron RAM
Dormann et al. Alemania (2003) ³⁶	Problemas biliares y hepáticos Urinarios Gastrointestinales Endocrino Metabólico y nutricional	Agentes cardiovasculares Gastrointestinales Analgésicos /AINES Diuréticos β -agonistas	Ácido acetil salicílico Diclofenaco Flunitrazepam Gliquidona Metformina
Mjörndal et al. Suecia (2002) ³⁷	Cardiovascular Desórdenes neurológicos Desórdenes metabólicos y nutricionales Hematológico Gastrointestinales	Cardiovasculares Anticoagulantes Gastrointestinales Corticosteroides Psicotrópicos	Ácido acetil salicílico Metoprolol Insulina humana Warfarina Digoxina
Lagnaoui et al. Francia (2000) ³⁸	Provocar hospitalización Problemas neurológicos Hematológica Enfermedad auto-inmune Hipoglucemia Reacciones hepáticas Durante la hospitalización Problemas neurológicos Cutáneo Gastrointestinal Sistémico Vascular	GF provocaron hospitalización Insulina Antihipertensivos Psicotrópicos Anti-infecciosos Vacunas GF provocó RAM durante la hospitalización Anti-infecciosos Inmunoglobulina Corticosteroides tópicos Antihipertensivos Psicotrópicos	Carbamazepina Hidroxicloiquina
Mannesse et al. Holanda (2000) ³⁹	Hematológico	Cardiovasculares Antidepresivos/psicotrópicos Agentes gastrointestinales	No específica

AINES= antiinflamatorios no esteroideos; β = beta; IECA=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Tribiño et al.,³² hicieron un seguimiento intensivo de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna durante un período de cinco meses para detectar RAM, los costos generados por las RAM e identificar sus principales características clínicas. Detectaron 268 RAM en 208 de los 836 (25.1%) pacientes que ingresaron al servicio. El 92.5% de las RAM fueron tipo A. Según su causalidad el 14.5% de las RAM se clasificaron como definitivas, 74.3% probables y 11.1% posibles. En cuanto a la gravedad, la mayoría de las RAM se clasificaron como moderadas y leves (81.3 y 13.4% respectivamente), el 4.1% fue grave y sólo el 1.1% resultó letal (Tabla 2). El sistema más afectado fue el hematológico (33.9%). Los medicamentos con mayor incidencia de RAM fueron los anticoagulantes (37.6%). Los factores asociados con las RAM fueron la edad y el género ($p=0.0001$ para ambos) y el número de medicamentos ($p<0.0001$).

Camargo et al.,³³ en un estudio de cinco meses, identificaron las RAM potenciales y la frecuencia de las mismas. Establecieron que el número de medicamentos prescritos ($p=0.001$) y los días de hospitalización ($p<0.0001$) fueron factores que predisponen a la aparición de RAM, en pacientes hospitalizados en cinco unidades de medicina interna. El total de pacientes fueron 333 y el 43% de ellos presentaron al menos una sospecha de RAM (Tabla 1). Fueron identificadas 360 RAM, el 19.7% de éstas se observaron al ingreso de los pacientes y el 80.3% durante la hospitalización. Los principales medicamentos implicados en los casos de RAM fueron los agentes anti-infecciosos y los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Passarelli et al.,³⁴ realizaron un estudio de 21 meses, en el cual estimaron la prevalencia de RAM. Identificaron las RAM más comunes, y los medicamentos involucrados. Evaluaron el uso racional de los medicamentos y determinaron los factores de riesgo involucrados en la aparición de RAM en pacientes hospitalizados de edad avanzada (≥ 60 años), en el servicio de medicina interna de un hospital universitario. Los pacientes estudiados fueron 186, de los cuales en 115 (61.8%) se observaron 199 RAM (promedio 1.7). El 11.3% (21) de los pacientes presentaron 22 RAM provocando su ingreso hospitalario y 64 pacientes experimentaron RAM causadas por los fármacos administrados durante su hospitalización. Las RAM más frecuentes que ocasionaron hospitalización fue la toxicidad digitálica (22.7%) y durante el periodo de hospitalización la hipopotasemia (causada por la administración de diuréticos) fue la RAM más observada (11.8%). El fármaco más prescrito fue el captopril (138 prescripciones), con un 18.1% de las RAM. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentaron alguna RAM por medicamentos prescritos considerados como inapropiados para el adulto mayor. En este estudio (Tabla 3), los factores de riesgo más significativos para la aparición de RAM fueron: el número de diagnósticos ($p=0.016$), número de fármacos ($p=0.012$) y el uso de fármacos inadecuados en pacientes de edad avanzada ($p=0.015$).

Pirmohamed et al.,³⁵ en un análisis prospectivo observacional de seis meses, determinaron la incidencia de los ingresos hospitalarios causados por RAM en dos hospitales del Reino

Unido. Estudiaron a 18 820 pacientes y observaron 1 225 (6.5%) ingresos relacionados con RAM, el 80% de las RAM fueron responsables de la admisión hospitalaria. La admisión por RAM en el hospital A fue de 7.1% (n=564) y en el hospital B de 6.1% (n=661). Los fármacos que causaron mayor número de admisiones fueron antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la aspirina (en dosis baja), diuréticos y warfarina (Tabla 4). Se determinó la preventibilidad de las RAM en relación a los ingresos hospitalarios; 340 (28%) se evaluaron como inevitables, 773 (63%) como posiblemente evitables, y 107 (9%) definitivamente evitables.

Dormann et al.,³⁶ evaluaron prospectivamente la incidencia de RAM y la preventibilidad en pacientes ingresados en dos salas de medicina de un hospital universitario, en un periodo de 13 meses (Tabla 1). En 78 (8.5%) de las 915 admisiones, fueron detectadas 102 RAM al momento de la hospitalización. En 45 (3.8%) de las admisiones, 35 pacientes con RAM causaron hospitalización directa. El 56.9% de las RAM no fueron reconocidas por el médico tratante al momento del ingreso. Los autores del estudio observaron que el 17.7% (18) de las reacciones fueron idiosincráticas, 4.9% (5) alergias a medicamentos y 4.9% (5) interacciones farmacológicas. El 18.6% de todos los medicamentos prescritos antes de la admisión estaban contraindicados, encabezando la lista los diuréticos, AINES y antipsicóticos (sedantes).

Mjörndal et al.,³⁷ valoraron la incidencia y el patrón de las RAM como causa de ingreso hospitalario durante 9 meses, en 681 pacientes internados en el servicio de medicina interna de un hospital universitario de Suecia.

De los 681 casos, 94 (13.8%) tenían signos y síntomas que se consideraron relacionadas con el medicamento y que habían causado o contribuido a la admisión hospitalaria. Ochenta y dos pacientes (12.0%) presentaron 99 RAM, que fueron clasificadas de acuerdo a los síntomas observados. De estos, el 90% (90) fueron reacciones del tipo A y el 7% (7) tipo B. Según la causalidad de las RAM, ocho fueron definitivas, 17 probables y 74 posibles (Tabla 2). Las RAM más frecuentes fueron cardiovasculares (36.3%), doce pacientes (1.8%) manifestaron síntomas de intoxicación.

Lagnaoui et al.,³⁸ realizaron un estudio prospectivo de cuatro meses relacionado con la frecuencia, riesgo, preventibilidad y costo de las RAM que ocasionan admisión hospitalaria y las que se presentan durante la estancia hospitalaria.

De un total de 444 ingresos, se produjeron 156 RAM en 116 pacientes (26.1% de todas las admisiones), 32 (7.2%) pacientes fueron ingresados por presentar RAM, y 21 pacientes (4.7%) manifestaron 26 RAM durante la hospitalización (Tabla 2).

El ochenta por ciento de las RAM fueron consideradas como prevenibles, 25% definitivamente prevenibles, y el 56.2% probablemente prevenibles.

Mannesse et al.,³⁹ en un periodo de 3 meses describieron la gravedad de las RAM en la admisión hospitalaria e identificaron los factores de riesgo en pacientes de edad avanzada (≥ 70 años). Se observaron 25 (24%) RAM graves en los 106 pacientes del estudio. Trece pacientes (12%) fueron ingresados por presentar RAM. Los factores de riesgo (Tabla 3), identificados en el estudio, que predisponen a la aparición de RAM fueron la hemorragia gastrointestinal o hematuria ($p < 0.001$) y el uso de tres o más fármacos ($p = 0.004$).

De los 15 estudios prospectivos observacionales analizados en esta revisión sistemática, se calculó la incidencia total de las RAM, clasificándose éstas según su tipo, severidad y causalidad en (Tabla 2). Se determinó también los diagnósticos de ingreso más frecuentes de los pacientes, las RAM que generaron prolongación de la estancia hospitalaria, las RAM ocasionadas por interacciones farmacológicas y los factores de riesgo de acuerdo a cada estudio (Tabla 3). Así como los sistemas afectados por RAM, los grupos farmacológicos y medicamentos más frecuentemente asociados a RAM, que fueron descritos por orden de importancia (Tabla 4).

Los quince estudios se llevaron a cabo en diversos servicios médicos, siete en medicina interna,^{27, 28, 30, 32-34, 38} tres en medicina general,^{25, 29, 39} cinco en varios servicios médicos simultáneamente (cirugía, cardiología, medicina intensiva, endocrinología, geriatría, neumología, ortopedia quirúrgica, reumatología, gastroenterología, infectología).^{26, 31, 35-37} El número de pacientes registrados en cada estudio fue variable, siendo el mínimo de 100 en el estudio de López et al. (2010)³⁰ y el máximo de 18 820 pacientes realizado en el Reino Unido,³⁵ la diferencia observada puede explicarse por el tipo de hospitales donde se realizaron los estudios y el periodo de tiempo en que se recolectaron los datos.⁴⁰⁻⁴² La duración de los estudios osciló entre 2.5 a 21 meses. La edad promedio general fue de 57.6 ± 14.71 años, la edad de los pacientes que no presentaron RAM fue de 55.92 ± 15.6 años y la de los pacientes que manifestaron RAM fue de 59.25 ± 16.0 años. En la estimación de los días de estancia hospitalaria, se obtuvo lo siguiente: en diez estudios la estancia hospitalaria de los pacientes que no manifestaron RAM, tuvo un promedio de 7.34 ± 2.6 días y en los que presentaron RAM el promedio fue 12.76 ± 6.74 días.^{26, 28, 31-38} Dos estudios generalizaron el periodo de hospitalización con un promedio de 8.34 ± 2.3 días^{27, 30} y tres estudios no tenían disponibles estos datos.^{25, 29, 39} En nueve estudios el número promedio de medicamentos administrados fue de 7.1 ± 4.9 en pacientes que no presentaron RAM y 7.9 ± 3.9 en pacientes que manifestaron RAM,^{26, 28, 31-34, 36-38} dos estudios reportaron un promedio general de 7.7 ³⁰ y 5.9 ³⁹ medicamentos por paciente y cuatro estudios no contaban con esta información.^{25, 27, 29, 35} Asimismo, tres estudios^{25, 34, 36} mostraron que había un mayor porcentaje de RAM 61.6% en los pacientes > 60 años.

Por lo que se consideró que a mayor edad de los pacientes, existía una predisposición a presentar RAM y la probabilidad de hospitalización también fue mayor, lo cual concuerda con el meta-análisis de Beijer et al.²¹. Del mismo modo varios estudios como el de Pouyanne et al.,⁷ Carrasco-Garrido et al.⁸ y otros^{9,11,15,40-43} coinciden en que la duración de la estancia hospitalaria y el número de medicamentos es mayor en pacientes de edad avanzada.

La estimación general de RAM calculada para los 15 estudios fue 11.5%. El 22.6% de las RAM identificadas se observaron en los ingresos hospitalarios, mientras que el 77.4% de las RAM se identificaron durante la estancia hospitalaria.^{25-28,31,33,34,38} Los resultados observados son consistentes con el análisis realizado por Puche Cañas y Luna del Castillo,²³ en el cual se obtuvo un porcentaje total de RAM del 13%. En la incidencia de ingresos hospitalarios se encontró similitud con el estudio de Beijer et al.,²¹ que mostró RAM de 0.2 a 41.3% y con el de Alonso Hernández et al.²² con RAM de 1.0 a 28.2%. Difiriendo con los estudios que presentaron Roughead et al.¹⁹ con 2.4 a 3.6% y Kongkaew et al.²⁴ con 5.3% de las RAM en los ingresos hospitalarios. En cuanto al género, siete estudios^{25,27,29,31-32,35,37} mostraron que las mujeres presentaron un mayor porcentaje de RAM (58.0%) en comparación con los hombres (42%). Estos resultados son consistentes con otros estudios; como el estudio de Domecq et al.⁴⁴ donde la frecuencia de RAM fue significativamente mayor en mujeres que en hombres ($p < 0.0005$). En el estudio de Martin et al.⁴⁵ encontraron que la incidencia global de sospechas de RAM en los hombres fue de 12.9 por 10 000 pacientes/meses de exposición y en las mujeres fue de 20.6 por 10 000 pacientes/meses de exposición. Y en el estudio de Soldin et al.⁴⁶ describen que la predisposición a las RAM, entre hombres y mujeres se debe a las diferencias observadas en la farmacocinética y la farmacodinamia de los géneros. Otros estudios indican que demográficamente el género femenino presenta RAM con mayor frecuencia, sin embargo, aún no se ha podido establecer una asociación significativa entre las RAM y el sexo.⁴⁷⁻⁴⁸

En este estudio, la clasificación de las RAM se hizo de acuerdo a la propuesta de Rawlins y Thompson,⁴⁹⁻⁵⁰ observándose un total de 3086 (82.93%) RAM Tipo A en diez estudios,^{26-27,30-35,37-38} cinco estudios no incluyeron esta información.^{25,28-29,36,39}

Comparando los resultados anteriores, con los resultados reportados en las revisiones realizadas por Lazarou et al.,³ (76.2% RAM Tipo A) y por Puche Cañas y Luna del Castillo,²³ (71% RAM Tipo A), la incidencia de este tipo de RAM es elevado, pudiendo ser evitadas con el ajuste adecuado de dosis y vigilando las interacciones farmacológicas.²⁷

De acuerdo a la severidad de las RAM el 38.83% fueron leves, 42.24% moderadas, 13.04% graves y 0.03% fatales; seis estudios^{26,28,32,36,37,39} se evaluaron usando la clasificación de la OMS^{2,51} y otros tres estudios^{25,29,31} usando la escala de

Hartwig.⁵² Seis no evaluaron la severidad.^{27,30,33-35,38} En relación a la severidad de las RAM se encontraron resultados comparables del 14.3%, 12.0%, y 10.81% de RAM graves reportadas en otros estudios,^{11,23,48} a diferencia de la revisión de Lazarou et al.³ que reporta 6.7% de RAM graves.

En cuanto a la causalidad de las RAM en esta revisión, se observó lo siguiente: definitivas 4.3%, probables 60.5% y posibles 35% de acuerdo al algoritmo de Naranjo⁵³⁻⁵⁴ utilizado en nueve estudios.^{25,26,30-36}

Cuando se utilizó el algoritmo de la OMS,^{51,55} las RAM observadas quedaron clasificadas de la siguiente forma: definitivas el 12.9%, probables 27.74%, posibles 47.1%, improbables 2.6%, condicionadas 4.5% y no condicionadas 5.2%, mostradas en tres estudios.^{25,29,37} Otros estudios evaluaron la causalidad aplicando algoritmos diferentes a los previamente mencionados; un estudio²⁷ utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna⁵⁶, otro³⁹ la escala de Kramer⁵⁷ y otro³⁵ utilizó el de Jones⁵⁸ y de Naranjo.⁵³⁻⁵⁴

Dos de los estudios incluidos en la revisión no presentaron esta información.^{28,38} Los porcentajes obtenidos para la causalidad de las RAM pueden variar de acuerdo al algoritmo con que se evalúan las RAM y el tamaño de la población, en esta revisión se encontraron similitudes con el estudio de Puche Cañas y Luna del Castillo,²³ siendo definitivas el 3.6% y probables 49.6%. En el estudio realizado por Jha et al.⁴⁸ se encontraron 19% definitivas, 35% probables y 32% posibles.

Ocho estudios^{26-28,30,32,34,38,39} incluyeron los diagnósticos de los pacientes estudiados, siendo los más frecuentes las enfermedades cardiovasculares, respiratorias, hepáticas, metabólicas, renales, hematológicas, gastrointestinales, cancerígenas, reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas, psiquiátricas, parasitarias e inmunológicas. Siete estudios no disponían de esta información.^{25,29,31,33,35-37}

La mayoría de los diagnósticos se obtuvo de los pacientes atendidos en los servicios de medicina interna.^{27,28,30,32-34,38} por lo que se considera que son similares. Los diagnósticos reportados en los estudios anteriores difieren con aquellos reportados en el estudio de Tumwikirize et al.²⁶ realizado en Uganda.

La prolongación de la estancia hospitalaria por consecuencia de RAM fue reportada en cinco estudios^{26-28,31-32} donde informaron que el incremento se debía a la gravedad de las RAM adquiridas en la comunidad, las manifestadas durante la hospitalización, los cambios que provocaban en la disminución de la velocidad de filtración glomerular a menos de 60 mL/min. Los factores anteriores extendieron hospitalización de 4 a 18 días. Nueve estudios no incluían esta información.^{25,29-30,33-38} Todavía son pocos los estudios que reportan el incremento en la estancia hospitalaria por efecto de las RAM.

No obstante, existe un gran interés por cuantificar el impacto económico que se genera por el aumento en los días de hospitalización por causa de las RAM.⁵⁹⁻⁶⁰

De acuerdo a lo reportado en ocho estudios^{27-31,34-36} las interacciones farmacológicas (IF) originaron un 31.1% de las RAM; los siete estudios restantes no contenían esta información.^{25-26,32-33,37-39} Estos resultados son comparables a los hallados en el estudio de Vargas et al.⁶¹ donde el 20.2% de RAM fueron originadas por las IF, a diferencia de los encontrados en el estudio de Ibáñez et al.⁶² que reportan un 14% de RAM, aunque esta discrepancia puede no ser significativa ya que no existen muchos estudios que definan que las RAM de pronóstico grave son ocasionadas por el problema de las interacciones.⁶²

Existen varios factores que predisponen a la aparición de una RAM, aunque no todos los autores coinciden en relación a este tema. Algunos^{41-42,47-48} manifiestan que el sexo femenino y la edad tienen una gran asociación con las RAM, pero que no necesariamente son un factor de riesgo, en cambio otros autores indican que el sexo femenino, la edad, las co-morbilidades, la polifarmacia y las interacciones farmacológicas,^{7,10,23,44,63-64} si son factores de riesgo lo cual coincide con los resultados de ocho estudios^{25,28-29,31-34,39} de esta revisión. Por otra parte, en el estudio de Carbonin et al.⁶⁵ no encontraron relación con la edad u otros factores, lo cual es semejante a lo reportado en dos de los estudios incluidos en esta revisión.^{26,37} El género y su relación con las RAM sigue siendo controversial, algunos autores lo explican, por las diferencias que presentan los géneros en la metabolización y la eliminación de los fármacos, en la constitución física, la polifarmacia y los cambios hormonales.^{47,66}

Los sistemas⁶⁷ afectados con mayor frecuencia en los quince estudios analizados, fueron el gastrointestinal,^{25,27-31,33,35} hematológico,^{32,39} cardiovascular,³⁷ neurológico,³⁸ renal³⁴ y biliar,³⁶ resultados consistentes con los reportados en otros estudios^{6,7,10-11,48,68} a excepción del estudio realizado en Uganda donde los desordenes se presentaron en oído y vestíbulo.²⁶

Los grupos farmacológicos más involucrados en la aparición de RAM²⁵⁻³⁹ fueron por orden de importancia: los antibacterianos (levofloxacina, cefotaxima, ciprofloxacina, ceftriaxona, eritromicina), cardiovasculares (amiodarona, nifedipino, isosorbide, digoxina), AINES (paracetamol, ácido acetil salicílico, diclofenaco, ibuprofeno, rofecoxib), antihipertensivos (captopril, metoprolol, enalapril, atenolol), diuréticos (furosemida, clortalidona, espironolactona, hidroclorotiazida), anticoagulantes (warfarina, heparina, acenocumarol), antiparasitarios (quinina). El orden de importancia de los grupos farmacológicos identificados en nuestra revisión, varía con lo reportado en otros estudios^{6-7,10,12,14,22,63} estas diferencias pueden ser debido al tipo de servicios hospitalarios y a la población estudiada.

Cinco estudios^{25,27,31,35-36} analizados en nuestra revisión, evaluaron la evitabilidad potencial de los incidentes relacionados con los medicamentos, pero al visualizar que son

pocos los datos para un análisis, se considera a estos estudios como un grupo de incidentes prevenibles.

Esta revisión incluyó artículos de varios países del mundo donde los sistemas de sanidad, las etnias y algunas enfermedades son diferentes. En los países en vías de desarrollo las prioridades aún son las enfermedades parasitarias (Uganda). A pesar de los estos contrastes, se encontró que en los diferentes países donde se realizaron los estudios de esta revisión, se está reconociendo que las RAM son un grave problema de salud y que pueden causar la muerte. La aparición de RAM en el ámbito hospitalario es elevada y aún poco valorada, ya que a pesar de los esfuerzos de realizar estudios de detección de las RAM todavía, existe un gran desconocimiento de éstas por parte del equipo de salud, el cual tiene un papel importante en el cuidado del paciente.

Un aspecto importante a destacar de esta revisión es que desafortunadamente encontramos pocos artículos latinoamericanos (Colombia y Brasil) relacionados con el tema de las RAM. En México nuestros investigadores aún no publican sus hallazgos, lo cual podría ser transcendental para el progreso y fortalecimiento de esta disciplina.

Conclusiones

Se considera que esta revisión puede resultar útil para fomentar la cultura de la denuncia de las RAM entre los profesionales de la atención médica, obviamente se requieren más estudios que auxilien a resolver este problema y que propongan medidas efectivas para minimizarlas. Sin embargo existen estudios sobre la evitabilidad de las RAM que pretenden disminuir un gran porcentaje de ellas, estudios genéticos que probablemente ayuden a comprender el dilema del género como factor de riesgo y por otra parte no se debe descartar el realizar seguimiento farmacológico a los adultos mayores quienes manifiestan una mayor predisposición para la aparición de RAM.

A pesar de las limitaciones por la heterogeneidad en los estudios analizados en esta revisión, esto no afectó los resultados obtenidos porque todos los estudios incluidos proporcionaron gran información sobre prescripción de medicamentos y reacciones adversas de países desarrollados y en vías de desarrollo, lo cual es útil para realizar una comparación de los datos. Se considera que estos resultados aportan un mayor conocimiento de las RAM, en relación a la magnitud del problema que representan, como afectan a la salud de los pacientes, así como el costo económico que éstas generan. Igualmente se encontró que los artículos producto de investigaciones realizadas en los servicios de medicina interna mostraron metodologías y resultados más homogéneos. Por lo tanto se espera que esta revisión actualizada del campo de las RAM en admisiones y estancias hospitalarias, contribuya con

información que resulte de interés para México y otros países latinoamericanos. Y que a su vez favorezca a generar un mayor número de aportaciones científicas en este rubro que en nuestros países aún son escasas.

Referencias

1. Wooten JM. Adverse drug reactions: Part I. *South Med J*. 2010;103(10):1025-8.
2. WHO Technical Report Series No 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centers (Geneva 1972), Switzerland.
3. Lazarou J, Pomeranz, BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-1205.
4. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
5. López-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31
6. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65(4):573-579.
7. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320:1036.
8. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010;10:287.
9. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6):239-50.
10. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):158-67.
11. Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi S, Moin A, et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(2):104-10.
12. Vora MB, Trivedi HR, Shah BK, Tripathi CB. Adverse drug reactions in inpatients of internal medicine wards at a tertiary care hospital: a prospective cohort study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(1):21-5.
13. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med*. 2004;255(6):653-63.
14. Zhang M, Holman CD, Preen DB, Brameld K. Repeat adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Clin Pharmacol*. 2007;63(2):163-70.
15. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:121-126.
16. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010;5(11):e13977.
17. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):832-40.
18. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997;6(3):S71-7.
19. Roughton EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1998. *Med J Aust*. 1998;168(8):405-8.
20. Kvasz M, Allen IE, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *Med Gen Med*. 2000;2(2):E3.
21. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24 (2):46-54.
22. Alonso Hernández P, Otero López M, Maderuelo Fernández J. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp*. 2002;26(2):77-89.
23. Puche Cañas E, Luna Del Castillo JD. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. *An Med Interna*. 2007;24(12):574-8.
24. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25.
25. Sriram S, Ghasemi A, Ramasamy R, Devi M, Balasubramanian R, Ravi TK, et al. Prevalence of adverse drug reactions at a private tertiary care hospital in South India. *J Res Med Sci*. 2011;16(1):16-25.
26. Tumwikirize WA, Ogwali-Okeng JW, Vernby A, Anokbonggo WW, Gustafsson LL, Lundborg SC. Adverse drug reactions in patients admitted on Internal Medicine wards in a district and Regional Hospital in Uganda. *Afr Health Sci*. 2011;11(1):72-78.
27. Farcas A, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, et al. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. *Eur J Intern Med*. 2010;1(5):453-7.

28. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan M del C, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-64.
29. Singh H, Dulhani N, Kumar BN, Singh P, Tewari P, Nayak K. A Pharmacovigilance Study in Medicine Department of Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh (Jagdalpur), India. *J Young Pharm*. 2010;2(1):95-100.
30. López LC, Botero M, Pino J, Ramírez JH, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: a descriptive pilot study. *Colomb. méd*. 2010; 41(1):45-5.
31. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439.
32. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2006;26:31-41.
33. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62 (2):143-9.
34. 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.
35. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
36. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission. *Drug Saf*. 2003;26(5):353-62.
37. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):65-72.
38. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56 (2):181-6.
39. Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000;29(1):35-9.
40. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CWN, Panneman MJM, van Beeck EF, et al. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: Less Rapid Increase, Different Drugs. *PLoS One*. 2010;5(11):e13977.
41. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Hahn EG, Dormann H. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals. *Drug Saf*. 2008;31(9):789-98.
42. Cornelis S. van der Hooft, Miriam C.J.M. Sturkenboom, Kees van Grootheest. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in the Netherlands. *Drug Safety* 2006;29(2):161-168.
43. Lepori V, Perren A, Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129:915-922.
44. Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(8):362-6.
45. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46 (5):505-511.
46. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:187103
47. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, Brune K, Dormann H. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):999-1004.
48. Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007;5(4):504-510.
49. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.
50. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5th ed. London: Chapman and Hall Medical, 1998.
51. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *LANCET*. 2000;356:1255-1259.
52. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(9):2229-32.
53. Naranjo CD, Busto V, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.

54. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*. 1992;32:897-904.
55. Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1994;10 (2): 93-102.
56. Karch FE. and Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.
57. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA*. 1979;242(7):623-32.
58. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health*. 1982;5:58-67.
59. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):935-41.
60. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34 (12):1373-9.
61. Vargas E, Navarro MI, Laredo L, García-Arenillas M, García-Mateos M, Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest*. 1997;13:282-9.
62. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008;32(5):293-7.
63. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2006;26(5):601-8.
64. Calderón-Ospina C, Bustamante-Rojas C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Pract*. 2010;18(4):230-5.
65. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:1093-9.
66. Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs*. 1995;50(1):1-6.
67. WHO. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. Who Collaborating Centre for drug statistics methodology. Oslo, Norway 1996.
68. Leone R, Sottosanti L, Luisa Iorio M, Santuccio C, Conforti A, Sabatini V, Moretti U, Venegoni M. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf*. 2008;31(8):703-13.