

Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos

IGNACIO SÁNCHEZ^{1,a}, CRISTIÁN AMADOR^{2,b}, JOSÉ CRISTIAN PLAZA^{3,c}, GONZALO CORREA⁴, ROBERTO AMADOR^{1,a}

¹Servicio de Farmacia, Hospital del Salvador.

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Servicio de Medicina Hospital del Salvador.

^aFarmacéutico Clínico.

^bDoctor en Ciencias Biomédicas.

^cDoctor en Ciencias Farmacéuticas.

Recibido el 7 de enero de 2014, aceptado el 6 de agosto de 2014.

Correspondencia a:

Roberto Antonio Amador

Carrasco

Unidad de Paciente Crítico y

Servicio de Farmacia, Hospital del

Salvador

ramador@hsalvador.cl

Assessment of an active pharmacovigilance system carried out by a pharmacist

Background: Despite the importance of notifying and preventing adverse drug reactions (ADRs), they are under reported and their consequences are not adequately evaluated. **Aim:** To assess the impact of a pharmacovigilance system carried out by a pharmacist. **Material and Methods:** In an internal medicine service, the spontaneous report of ADRs was compared blindly with an active pharmacovigilance system in which a pharmacist detected, monitored and prevented ADRs. **Results:** A total of 1,196 patients was included. Of these 604 were hospitalized in intervened wards, where 50 suspected ADRs in 47 patients were reported. In non-intervened wards, only three ADRs were spontaneously reported. Therefore, the pharmacovigilance system significantly improved the detection and report of ADRs with a risk ratio of 15.4 (95% confidence intervals 4.8-49.1). Sixty six percent of ADRs were classified as severe. Antimicrobials were the main group of medications causing ADRs in 44% of reports. Forty three percent of ADRs were preventable and prolonged hospital stay by a mean of eight days. **Conclusions:** An active pharmacovigilance system carried out by pharmacists improves the detection of ADRs and promotes its prevention.

(Rev Med Chile 2014; 142: 998-1005)

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmacists; Pharmacoacovigilance.

La terapia farmacológica es una herramienta fundamental para el manejo y estabilización de una gran variedad de patologías. Para su aprobación, los medicamentos requieren diversos estudios, no sólo para demostrar su eficacia, sino que también para determinar su seguridad, y así garantizar su utilización previo a su comercialización¹. Sin embargo, los fármacos no están libres de generar respuestas nocivas y no intencionadas, denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Se ha descrito que la incidencia global de las RAM puede ir desde 6,1% a 18,1% en pacientes hospitalizados², describiéndose una serie de factores que determinan una mayor probabilidad de generarla, tales como el género, edad, polimorfismos genéticos, etnicidad, embarazo, patologías asociadas, daño renal o hepático y polifarmacia³⁻⁷.

Las consecuencias de las RAM pueden ser variadas y de gran impacto en la salud pública. En Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.),

representan entre la cuarta a sexta mayor causa de muerte^{2,8}. Conjuntamente, se ha descrito que prolongan los tiempos de hospitalización, dando cuenta de 3 a 5% de todas las admisiones hospitalarias y siendo un costo adicional en la terapia médica moderna⁸⁻¹⁰. En el año 2000, un informe estimó que el costo total de las RAM prevenibles para EE.UU., incluyendo la pérdida de ingresos y de producción familiar, la discapacidad y los costos de salud, fue entre 17 y 29 mil millones de dólares¹¹. Es por esta razón que en la actualidad la importancia de detectar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos, definido como farmacovigilancia, se ha transformado en una de las principales herramientas de calidad en los centros asistenciales. Si bien algunas RAM pueden ser impredecibles, existe evidencia de que 62,3% de ellas son potencialmente prevenibles¹².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un seguimiento constante de todos los medicamentos comercializados. Sin embargo, un porcentaje no menor de RAM podrían no estar siendo detectadas o informadas. En efecto, diversos estudios indican que sólo 6-10% de todas las RAM a nivel de país son reportadas^{13,14}, reforzando la tesis sobre la baja notificación de ellas¹⁵.

Es por esto que un programa de farmacovigilancia permanente es una estrategia fundamental para detectar y prevenir las RAM de manera efectiva, e influir positivamente en la calidad de la atención al paciente⁸. La contribución de profesionales farmacéuticos en la notificación voluntaria de RAM promueve un mayor número de notificaciones de ellas, llegando en algunos casos ser responsables de 40% de los reportes generados anualmente^{16,17}. Sin embargo, en Chile no existen estudios publicados que muestren el alcance que tiene un fármaco en un sistema de farmacovigilancia activa.

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar si la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa realizada por un farmacéutico promueve el reporte de RAM. Los objetivos secundarios son caracterizar las RAM mediante el análisis de factores de riesgo involucrados, su gravedad, causalidad, prevención e impacto en los días de hospitalización, y por otra parte, describir las intervenciones farmacéuticas realizadas para prevenir y resolver RAM.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Durante un período de 5 meses (entre abril y agosto) se realizó un estudio de cohorte concurrente controlado ciego, en el Servicio de Medicina del Hospital del Salvador, un centro de alta complejidad. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, y tuvo la colaboración del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la Pontificia Universidad Católica de Chile para su análisis e interpretación de datos.

Selección de los pacientes, grupos control e intervención

A través de una evaluación *a priori*, se eligieron cuatro salas que cumplieran criterios de similitud en cuanto al tipo de paciente y a factores descriptos que influyen en la generación de RAM.

Se determinaron dos salas control desde las cuales se recibieron reportes espontáneos de alertas de RAM, definidas como cualquier evento que pudiera estar relacionado al medicamento, y dos salas con farmacovigilancia activa, donde un farmacéutico previamente entrenado y asesorado por un farmacéutico clínico analizaba estas alertas a través de un seguimiento farmacoterapéutico y de la evolución clínica de los pacientes.

Se incluyeron en este estudio a todos los pacientes mayores de 15 años de edad hospitalizados en las salas seleccionadas, excluyendo a aquellos donde no se les pudo realizar seguimiento farmacoterapéutico por información insuficiente o traslado a otro centro asistencial.

Selección y evaluación de RAM

Se registraron todas las alertas de posibles RAM, basándose en la evaluación clínica del equipo médico, la temporalidad y la información contenida en las bases de datos Micromedex, RxVigilance y Medscape. Posteriormente, eran analizadas por el farmacéutico, equipo médico y farmacéutico clínico asesor, y categorizadas en base a la evaluación de causalidad de la OMS^{18,19}, para definir las finalmente como sospechas de RAM. Se utilizaron los criterios de Hallas para determinar si eran prevenibles o no²⁰.

Con la finalidad de no producir un desbalance positivo hacia el grupo de farmacovigilancia activa, se incluyeron sólo las sospechas de RAM

categorizadas como causalidad cierta, probable y posible, las relacionadas con efectos adversos no conocidos, consideradas como graves, generadas por fármacos recientemente comercializados y aquellas donde aumentó la frecuencia de un evento en particular. Se excluyeron todas las alertas consideradas esperables por el mecanismo de acción de los medicamentos, y aquellas clasificadas como improbables o inclasificables.

Registro de la información clínica y farmacoterapéutica

La información se obtuvo diariamente desde las fichas clínicas y de la terapia farmacológica, realizando además un seguimiento farmacoterapéutico diario del paciente junto al equipo clínico. Con la finalidad de evitar un sesgo de procedimientos, el fármaco fue ciego a los pacientes del grupo control y su equipo clínico tratante, de esta forma se obtuvo la información a través de las terapias farmacológicas enviadas al Servicio de Farmacia, y de las estadísticas entregadas por la jefatura de la unidad. Sólo cuando se presentaba una alerta de RAM desde estas salas control, el equipo investigador accedía a la ficha del paciente y conversaba con el equipo clínico para obtener

información requerida, analizar su causalidad y poder definirla como una sospecha de RAM para incluir en el estudio. Finalmente, se registraron las intervenciones farmacéuticas realizadas para prevenir dirigida una potencial RAM, así como intervenciones farmacoterapéuticas y educativas, si promovían la eficacia de las terapias y un correcto uso de los medicamentos, respectivamente.

Análisis estadístico

Se realizaron tablas de 2 x 2 y Test de Fisher, presentando los resultados en mediana, promedio, rango y desviación estándar (DS). Se utilizó un intervalo de confianza del 95% y un valor de significancia estadística del valor $p < 0,05$. La información se analizó en el programa GraphPad-Prims versión 5.01.

Resultados

Se incluyó un total de 1.196 pacientes, de los cuales 604 correspondieron a las salas con farmacovigilancia activa. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a las características de los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población

Características clínicas	Grupo control	Grupo intervención	Valor p
n de pacientes	592	604	
Hombres; (n, %)	326 (55,1)	313 (51,8)	0,131
Promedio de edad en años; (DS)	63 (\pm 18,6)	61 (\pm 18,8)	0,754
Patologías comunes; (n, %)			
Hipertensión arterial	118 (19,9)	122 (20,2)	0,454
Insuficiencia renal	80 (13,5)	65 (10,8)	0,145
Neumonía	74 (12,5)	60 (9,9)	0,080
Diabetes Mellitus	73 (12,3)	77 (12,8)	0,414
Síndrome coronario agudo	57 (9,6)	55 (9,1)	0,378
Accidente cerebro vascular	50 (8,5)	62 (10,3)	0,141
Insuficiencia cardíaca	49 (8,3)	33 (5,5)	0,054
Linfoma (LH y LNH)	39 (6,6)	43 (7,1)	0,716
Sepsis de foco urinario	38 (6,4)	48 (8,0)	0,154
Arritmia x fibrilación auricular	25 (4,2)	21 (3,5)	0,297
Daño hepático crónico	20 (3,4)	19 (3,2)	0,410
VIH	8 (1,4)	9 (1,5)	0,420
Mediana n fármacos por pacientes (rango)	6 (1-14)	6 (1-14)	0,621*
Mediana días de estadía hospitalaria (rango)	6 (1-64)	6 (1-73)	0,567*

*El valor p fue calculado en base a los promedios y DS.

Análisis de las sospechas de RAM

Durante el estudio se generaron 81 alertas de RAM, de las cuales 28 fueron excluidas por tratarse de eventos esperables por el efecto farmacológico de los medicamentos (Tabla 2). Las alertas descartadas correspondieron a las salas con farmacovigilancia activa y las RAM incluidas en el estudio se produjeron en un total de 50 pacientes.

En relación a la severidad de las RAM incluidas en este estudio, 66% se catalogaron como grave y precisaron suspensión del medicamento. En el caso de las moderadas (32%) y leves (2%) se requirió de medidas terapéuticas específicas, siendo clave la identificación y su manejo temprano. Ninguna de las RAM detectadas llegó a ser fatal.

Tabla 2. Análisis de causalidad de las alertas y de las sospechas de RAM reportadas

Categoría	Alertas de RAM (n, %)	Sospechas de RAM (n, %)
Ciertas	2 (2,5)	2 (3,8)
Probables	22 (27,2)	22 (41,5)
Posibles	36 (44,4)	29 (54,7)
Improbable	9 (11,1)	-
Inclasificable	11 (13,6)	-
Condicionales	1 (1,2)	-
Total	81 (100,0)	53 (100,0)

Referente a los órganos y sistemas comprometidos por RAM, los principales trastornos reportados fueron los asociados a la piel (Figura 1). Los trastornos hematológicos (pancitopenia y aplasia medular) y los eventos relacionados con falla renal, representaron los siguientes casos reportados.

En relación a los grupos farmacológicos relacionados con las RAM, un total de 63 fármacos estuvieron relacionados con sospechas de RAM, en donde los anti-infecciosos para uso sistémico generaron la mayor frecuencia de ellas (Tabla 3).

El medicamento vancomicina fue el principal anti-infeccioso relacionado con RAM (21,4%), de los cuales la mitad de estos casos se relacionó con eventos prevenibles y que correspondieron a síndrome de hombre rojo²².

Notificación de RAM a través de farmacovigilancia activa

El sistema de farmacovigilancia realizado por un farmacéutico logró identificar 47 pacientes con RAM, 15 veces más que lo observado con los reportes espontáneos (Tabla 4).

Se determinó una incidencia relativa de RAM de 7,8% en los pacientes hospitalizados en salas de farmacovigilancia activa. Al comparar esta incidencia con la generada a través del reporte espontáneo, se estableció que 93,5% de las RAM estarían subnotificadas. Cabe destacar que los 3 casos reportados con esta metodología espontánea, fueron considerados como RAM graves.

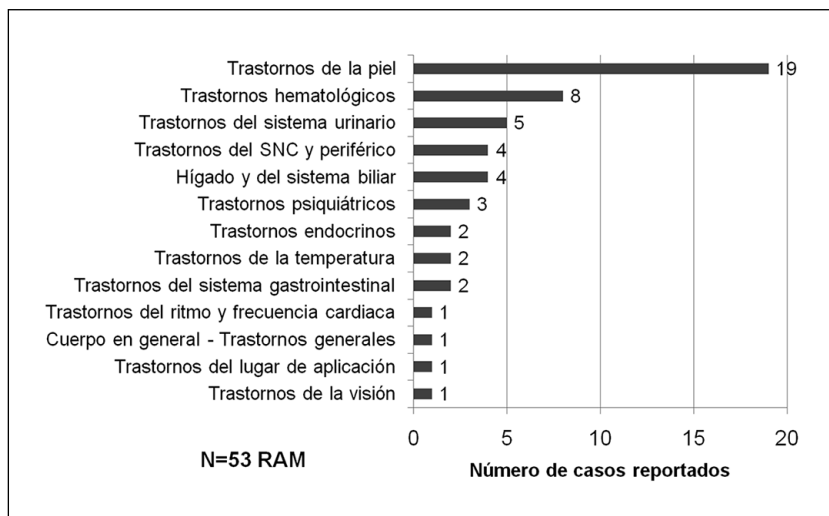


Figura 1. Número de casos reportados según órgano comprometido.

Tabla 3. Fármacos sospechosos de generar RAM según grupo farmacológico (según clasificación Anatómica Therapeutic Chemical)²¹

Grupo farmacológico	Fármacos sospechosos que generaron RAM (%)
Anti-infecciosos para uso sistémico	28 (44,4)
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	10 (15,9)
La sangre y sus órganos hematopoyéticos	6 (9,5)
Sistema cardiovascular	5 (7,9)
Sistema músculo-esquelético	5 (7,9)
Preparados hormonales sistémicos, excluyendo las hormonas sexuales e insulinas	4 (6,4)
Sistema nervioso	2 (3,2)
Tracto alimentario y metabolismo	2 (3,2)
Varios	1 (1,6)
Total	63 (100,0)

Tabla 4. Número de pacientes con sospechas de RAM, según la metodología de farmacovigilancia

	Pacientes		Total
	Con RAM	Sin RAM	
Grupo Intervención (Farmacovigilancia activa)	47*	557	604
Grupo Control (Reporte espontáneo)	3	589	592
Total	50	1.146	1.196

*Valor $p < 0,0001$. Riesgo Relativo = 15,36 (IC 95%; 4,81-49,08).

Tabla 5. Pacientes del grupo intervención con sospechas de RAM según edad, sexo y cantidad de medicamentos administrados (n = 604; Pacientes con RAM = 47)

Característica evaluada	Pacientes con RAM	Pacientes sin RAM	Riesgo Relativo [IC 95%]	Valor p
Edad \geq 60 años	23	334	0,66 [0,38 - 1,15]	0,070
Mujeres	20	271	0,80 [0,46 - 1,39]	0,211
\geq 5 medicamentos	36	375	1,54 [0,80-2,95]	0,095

Con el seguimiento farmacoterapéutico se determinó que 32 pacientes generaron RAM graves, correspondiente a 5,3% del total de todos los pacientes incluidos, valor no despreciable, ya que por definición la reacción adversa en estos pacientes generó algún riesgo vital, una hospitalización o la prolongación de ella. Hubo prolongación de la hospitalización en 24 casos y ninguna RAM ocasionó un daño orgánico irreversible.

La edad, el género y la cantidad de fármacos que recibían los pacientes, no fueron factores de riesgo con significancia estadística en la generación de una RAM (Tabla 5), aunque el 73,6% de ellas se generó en pacientes que recibían 5 o más fármacos. Finalmente, 20 RAM (42,6%) se consideraron prevenibles, de las cuales 70,0% requirieron o prolongaron los días de hospitalización con una mediana de 8 días, en un rango de 1-20 días.

A través de la metodología de farmacovigilancia activa, el fármaco realizó un total de 172 intervenciones, en donde 38% se realizaron con la finalidad de prevenir potenciales RAM. Las otras intervenciones clasificadas como farmacoterapéuticas y educativas, tuvieron como objetivo realizar una labor preventiva indirecta, sin embargo, su impacto no fue evaluado. Todas las intervenciones fueron aprobadas por el equipo clínico y ninguna de ellas generó una RAM u otro problema relacionado a medicamento.

Discusión

Nuestro estudio sugiere que la metodología de seguimiento farmacoterapéutico realizado por un fármaco clínico es una estrategia eficaz para la detección, evaluación, resolución y prevención de RAM. Los resultados evidencian una alta subnotificación de reacciones adversas a través del reporte espontáneo, problema que ya ha sido reportado en publicaciones previas, con magnitudes similares^{15,23}. Es bueno destacar que la metodología de reporte espontáneo privilegia la notificación de RAM graves y no considera las moderadas ni las leves, que igualmente pueden tener impacto clínico.

La incidencia de RAM observada en nuestros pacientes vigilados activamente concuerda con lo reportado en un gran meta-análisis realizado en EE.UU. por Lazarou J. y cols., donde se determinó que 6,7% del total de pacientes ingresados a un hospital generó una RAM grave². Si bien en este estudio no se determinaron factores que favorecen la aparición de una RAM, algunos autores sostienen que el número de patologías presentes pueden ser un factor predisponente²⁴, situación que no fue evaluada en nuestro trabajo.

En relación a los sistemas afectados y a los principales fármacos involucrados en ellas, nuestros resultados concuerdan con estudios que indican que las RAM relacionadas con trastornos de la piel fluctúan entre 34,1% y 68,8%, relacionándose en un tercio de los casos a los anti-infecciosos de uso sistémico²⁵. Sin embargo, esta relación también pudo influenciarse por un aumento en la prescripción de anti-infecciosos durante la época invernal que coincidió con el período de estudio. En Chile, Morgado y cols. reportaron en 2007 que los antimicrobianos representan el segundo grupo

terapéutico con mayores reportes de sospechas de RAM²⁶, precedidos por los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. En nuestro centro, la administración de quimioterapia es preferentemente ambulatoria, lo que explicaría esta diferencia.

Una de las consecuencias de las RAM graves es la hospitalización que generan o la prolongación de ella. En concordancia con nuestra investigación, estudios revelan que las RAM generaban en promedio $4 \pm 1,3$ días de estadía hospitalaria²⁷ y una prolongación en la hospitalización de 18,7 días²⁸. Así, con una detección temprana y un registro adecuado de RAM se podrían tomar medidas con mayor rapidez, reduciendo los días de estadía hospitalaria. Es bueno advertir que nuestra observación entrega resultados similares a un estudio en donde se indicó que más de la mitad del total de RAM fueron consideradas prevenibles²⁹, lo que muestra la importancia de un sistema activo de farmacovigilancia. En lo que se refiere a la mortalidad de las RAM en pacientes hospitalizados, se han descrito incidencias de 0,3% hasta 3,1%^{2,30}, valores que no concuerdan con nuestros hallazgos, presuntamente por la duración de nuestro estudio.

Es importante destacar el gran número de intervenciones realizadas por el fármaco, especialmente a las relacionadas con evitar la generación de RAM prevenibles como el síndrome de hombre rojo por vancomicina, o bien, disfunción renal por aciclovir^{22,31,32}. Si bien no fue un objetivo del estudio analizar el impacto de estas intervenciones, durante la investigación se observó una leve tendencia a disminuir el reporte de sospechas de RAM en el tiempo. En la actualidad, muchos estudios han reportado la importancia del fármaco clínico en la notificación y prevención de problemas relacionados a medicamentos³³⁻³⁷. Es por este motivo que estudios posteriores, capaces de describir el impacto de las intervenciones farmacéuticas sobre la estadía hospitalaria y los costos de salud, resultan relevantes para establecer la importancia que debe adquirir la farmacovigilancia en Chile.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Una de ellas fue que la selección de pacientes no pudo ser en forma aleatoria, ya que las salas estaban conformadas por pacientes del mismo sexo, y al ser seleccionadas aleatoriamente, existía un riesgo de que los grupos control e intervenido fueran diferentes. Sin embargo, el análisis estadístico de las características generales de los pacientes per-

mitió determinar que eran grupos comparables. Por otra parte, la evaluación de causalidad de las alertas de RAM fue un proceso subjetivo y no exento de problemas. La metodología de la OMS muchas veces exige un conocimiento previo y un criterio clínico, y por tanto, no podemos descartar un sesgo en este punto, a pesar de que la evaluación fue realizada por nuestro equipo investigador en conjunto con el equipo clínico tratante. Para una correcta evaluación de la causalidad, se exige una re-exposición del fármaco sospechoso, así como la reaparición clínica del evento, para obtener el grado máximo de imputabilidad^{38,39}. Evidentemente, en nuestro estudio, en la mayoría de las sospechas no se volvió a administrar el medicamento, a modo de no poner en riesgo la condición clínica del paciente. Por lo mismo, nuestra investigación sólo incluyó cohortes concurrentes, considerándola una buena estrategia para disminuir este tipo de error sistemático.

Concluimos que las RAM constituyen un problema mayor para los pacientes hospitalizados, tienen una considerable incidencia, son potencialmente prevenibles y de gran impacto en los costos de salud, ya que prolongan los días de estadía hospitalaria.

Finalmente, la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa realizada por un farmacéutico, aumenta la detección de RAM, evita la subnotificación existente y promueve su prevención.

Referencias

1. Marovac J. [Investigation and development of new drugs: from the molecule to drug]. *Rev Med Chile* 2001; 129 (1): 99-106.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-5.
3. World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. Geneva, Switzerland: WHO 2008; p 75.
4. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 (6): 349-51.
5. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (10): 999-1004.
6. Macedo AF, Alves C, Craveiro N, Marques FB. Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions. *J Nurs Manag* 2011; 19 (3): 395-9.
7. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78 (12): 1564-77.
8. Zolezzi M, Parsotam N. Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1 (3): 181-8.
9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Floyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277 (1): 301-6.
10. Akici A, Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf* 2007; 2 (1): 65-9.
11. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Institute of Medicine). *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
12. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1331-6.
13. Ghosh S, Ali S, Chhabra L, Prasad C, Gupta A. Investigation of attitudes and perception of medical practitioners on adverse drug reaction reporting - a pilot study. *T Ph Res* 2010; 3 (6): 1-9.
14. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42 (4): 423-9.
15. López-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* 2009; 32 (1): 19-31.
16. Van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11 (4): 205-10.
17. Van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg LT. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13 (7): 457-64.
18. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1 (2): 87-97.
19. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17 (6): 374-89.
20. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and

- the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990; 228 (2): 83-90.
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Consultado junio de 2012].
 22. Davis RL, Smith AL, Koup JR. The "red man's syndrome" and slow infusion of vancomycin. *Ann Intern Med* 1986; 104 (2): 285-6.
 23. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-96.
 24. 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.
 25. Khan LM, Al-Harthi SE, Saadah OI, Al-Amoudi AB, Sulaiman MI, Ibrahim IM. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J* 2012; 33 (8): 863-8.
 26. Morgado Cádiz C, González Frugone X, Chávez Calderón P. Programa de Farmacovigilancia en Chile. *Cuad Méd Soc (Chile)* 2007; 47 (4): 258-63.
 27. Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp* 2006; 206 (7): 336-9.
 28. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf* 2012; 4 (7): 75-80.
 29. 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.
 30. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65 (4): 573-9.
 31. Bauters T, Claus B, Schelstraete P, Robays H, Benoit Y, Dhooge C. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue?. *Int J Clin Pharm* 2012; 34 (1): 13-6.
 32. Obada EN, Level G, Mathieu P, Parent X, Gilson B, Bindi P. [Acute renal failure following a treatment with acyclovir]. *Nephrol Ther* 2010; 6 (2): 125-7.
 33. Farré Riba R, Sala Esteban ML, Gámez Lechuga M, Tomás Sanz R, Castillo Álvarez F, Montejo Arcusa O, et al. Intervenciones Farmacéuticas (parte I): Metodología y Evaluación. *Farm Hosp* 2000; 24 (3): 136-44.
 34. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont A-C, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care* 2010; 14 (5): 1-11.
 35. Crowther DM, Buck ML, McCarthy MW, Barton VW. Improving Pediatric Adverse Drug Event Reporting through Clinical Pharmacy Services. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16 (4): 285-90.
 36. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006; 166 (5): 565-71.
 37. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282 (3): 267-70.
 38. Madurga M, Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre (UMC) 2001.
 39. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington D.C. USA: OPS 2010; p 1-47.