

# Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario

Dres. Álvaro Danza\*, Federico Cristiani†, Gustavo Giachetto‡

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Departamento Clínico de Medicina.  
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.  
Montevideo, Uruguay

## Resumen

**Introducción:** *la implementación de estrategias de farmacovigilancia (FV) intensiva en el ámbito clínico puede contribuir a conocer mejor la magnitud de la patología inducida por medicamentos.*

**Objetivo:** *estimar la frecuencia y características de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) mediante FV intensiva en pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".*

**Material y método:** *se diseñó un estudio observacional prospectivo. Se realizó anamnesis farmacológica a todos los pacientes hospitalizados entre el 31 de marzo y el 4 de abril de 2008 en un servicio de medicina interna que cuenta con 40 camas de internación. Se incluyeron todos los pacientes con sospecha de RAM y se determinó la imputabilidad mediante el algoritmo de Karch y Lasagna. Se analizó edad, sexo, medicamentos implicados, enfermedad ocasionada, severidad y polifarmacia.*

**Resultados:** *se identificaron 21 RAM en 19 pacientes de los 48 hospitalizados en el período de estudio. La frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados fue 43,7% (IC 95% 21-66). La edad promedio fue 73 años, la mayoría presentaba polifarmacia y comorbilidad. Los medicamentos implicados más frecuentemente fueron cardiovasculares, antiinfecciosos de uso sistémico y glucocorticoides. Los órganos y sistemas más afectados fueron digestivo y cardiovascular. Se catalogaron como severas tres RAM.*

\* Asistente del Departamento Clínico de Medicina. Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Ayudante de Clase del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Residente de la Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Profesor Titular de Clínica Pediátrica. Ex Profesor Agdo. de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

**Correspondencia:** Dr. Álvaro Danza Galdo  
Nicolás Piaggio 1253. CP 11300. Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico: adanza@hc.edu.uy

Recibido: 5/4/10.

Aceptado: 2/8/10.

Conflicto de intereses: los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

No se recibió ninguna colaboración económica para la elaboración del estudio ni del manuscrito.

Conclusiones: *en este servicio de internación las RAM constituyen un problema de elevada frecuencia. Es posible que las características de los pacientes asistidos en esta unidad (edad avanzada, frecuente comorbilidad y polifarmacia) contribuyan a este hallazgo. Se destaca la importancia de la FV intensiva hospitalaria como estrategia para detectar RAM y otros problemas relacionados con medicamentos.*

**Palabras clave:** *PREPARACIONES FARMACÉUTICAS - efectos adversos. TOXICIDAD DE MEDICAMENTOS.*

**Keywords:** *PHARMACEUTICAL PREPARATIONS - adverse effects. DRUG TOXICITY.*

## Introducción

En los últimos años, a nivel mundial se ha comenzado a reconocer que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema frecuente en la práctica clínica que determina importante morbimortalidad<sup>(1-3)</sup>.

Diversos factores contribuyen a explicar este nuevo problema. Un número creciente de medicamentos se introducen en el mercado farmacéutico. Es común que al momento de la comercialización y de la prescripción los profesionales de la salud dispongan de mayor información sobre la eficacia terapéutica que sobre la seguridad de los nuevos medicamentos. Al momento de utilizarlos es frecuente que se minimicen las limitaciones de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia terapéutica: el ensayo clínico controlado (ECC). A diferencia de lo que ocurre en la fase IV de comercialización, los pacientes incluidos en el ECC son cuidadosamente seleccionados. Se excluyen aquellos de edades extremas, con comorbilidades, que reciben simultáneamente múltiples tratamientos. Las condiciones de uso del medicamento en estudio también son diferentes. La monitorización clínica y paraclínica es rigurosa y se supervisa el cumplimiento del tratamiento. Finalmente, aunque el número de pacientes expuestos es estimado con precisión, siempre resulta significativamente pequeño comparado con el universo de pacientes que se expondrá en el futuro inmediato. Son justamente estas diferencias entre “eficacia” y “efectividad” las que explican que los resultados del ECC no son reproducibles en la práctica clínica. Por otra parte, el ECC permite conocer las RAM frecuentes, pero difícilmente revele el verdadero perfil de seguridad del medicamento. Más aun, a través del ECC es imposible conocer qué ocurrirá en todos aquellos pacientes excluidos<sup>(4,5)</sup>.

Entonces, si bien el lanzamiento al mercado de un nuevo medicamento se acompaña de un gran “lobby”, su impacto sobre la salud pública resulta un misterio. Es la vigilancia epidemiológica de su utilización y sus efectos sobre los estados de salud y enfermedad de las poblaciones lo que determinará su lugar definitivo en la terapéutica<sup>(5,6)</sup>.

Si a esto se suman el uso inapropiado de los medicamentos y la automedicación, las RAM se transforman en un problema de salud pública<sup>(6,7)</sup>.

En el año 2007 se realizaron dos estudios con el objetivo de estimar la frecuencia de RAM en adultos hospitalizados en áreas de cuidados generales en Uruguay. En una institución de asistencia médica privada con 600 camas que brinda asistencia de primer, segundo y tercer nivel de complejidad, la frecuencia de hospitalizaciones por RAM fue 4,1%<sup>(8)</sup>. En el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, un centro universitario con una dotación de 440 camas de corta estadía, que brinda asistencia de segundo y tercer nivel de complejidad a beneficiarios del subsector público, la frecuencia de hospitalizaciones por RAM fue 1,8% (IC 95% 0,8-2,8)<sup>(9)</sup>.

Es posible que la frecuencia de RAM sea aun superior si se analizara su incidencia durante la estadía hospitalaria, especialmente en áreas especializadas y de cuidado intensivo. Es necesario profundizar en la caracterización de esta “patología emergente” a través del estudio de los medicamentos más frecuentemente implicados, el tipo de RAM, su severidad y la identificación de factores de riesgo. Sólo de esta manera será posible desarrollar estrategias para minimizar el riesgo de las RAM.

El siguiente trabajo se realizó con el objetivo general de conocer la importancia de las RAM en un servicio de segundo nivel de complejidad asistencial del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Los objetivos específicos fueron estimar la frecuencia de las RAM en un servicio de medicina interna con una dotación de 40 camas, de este hospital, durante cinco días, y describir sus características.

## Material y método

Se diseñó un estudio observacional prospectivo. Docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina realizaron anamnesis farmacológica de todos los pacientes hospitalizados entre el 31 de marzo y el 4 de abril de 2008 en un servicio de medicina interna del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” (Montevi-

deo, Uruguay).

La información fue recogida en el formulario de notificación de sospecha de RAM del Ministerio de Salud Pública (MSP). Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y entrevistas a los pacientes y médicos tratantes.

Para el diagnóstico de RAM se aplicaron los criterios propuestos en la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS): "Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a las dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica"<sup>(10)</sup>.

La imputabilidad se estableció mediante el algoritmo de Karch y Lasagna, que establece en función de cuatro criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de la retirada y reexposición), la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una RAM (condicionada, posible, probable o definida)<sup>(11)</sup>. Las sospechas de RAM fueron notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia del MSP.

El mecanismo se determinó siguiendo la clasificación de Rawlins y Thompson<sup>(12,13)</sup>.

Se consideró que la RAM era grave si cumplía con los criterios propuestos por Edwards R y Aronson J, publicados en Lancet 2000<sup>(14)</sup>.

Se determinó la frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados durante el período analizado.

Se analizó edad, sexo, medicamentos implicados, motivo de indicación, existencia de polifarmacia (consumo concomitante de tres o más medicamentos), comorbilidad, enfermedad ocasionada, mecanismo de la RAM y severidad.

En la confección de este estudio se han observado los principios éticos para la investigación médica en seres humanos enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmendada por última vez en el año 2008.

Se aseguró a los pacientes la confidencialidad en el manejo de los datos y la inclusión en el registro previo del consentimiento informado.

Los datos se procesaron en el programa Epi Info versión 3.2.2.

## Resultados

Se identificaron 21 RAM en 19 pacientes de los 48 hospitalizados en el servicio en este período. Las RAM se desarrollaron durante la estadía hospitalaria en 18 pacientes y motivó la hospitalización en uno. Dos pacientes experimentaron dos RAM.

La frecuencia de RAM en pacientes hospitalizados fue 43,7% (IC 95%: 21-66).

La edad promedio de los pacientes que presentaron RAM fue 73 años (43 a 83 años). La mayoría fueron varones (n=10), recibía polifarmacia (n=15) y presentaba co-

morbilidad (n=13).

Los grupos de medicamentos implicados en las RAM fueron: cardiovasculares (n=8), antiinfecciosos de uso sistémico (n=4), glucocorticoides (n=4), anticoagulantes y antiagregantes (n=3), insulina cristalina (n=2), AINEs (n=2) y antineoplásicos (n=1).

En diez casos las RAM fueron atribuidas a la combinación de dos o más medicamentos: antiinfecciosos de uso sistémico (n=3), antiarrítmicos (n=3), anticoagulantes (n=2), antihipertensivos (n=1), antiinflamatorios (n=1).

Los órganos y sistemas más afectados fueron: digestivo (n=7), cardiovascular (n=4), hematológico (n=3), endócrino-metabólico (n=3), nefrouinario (n=2) y respiratorio (n=2).

El mecanismo involucrado fue tipo A en todas las RAM.

Fueron catalogadas como definidas cuatro RAM (insulina n=2, anticoagulantes n=1, AINEs n=1) y probables 17.

En tres de los 19 pacientes la RAM fue grave: determinó la hospitalización en uno, descompensación de insuficiencia renal crónica con riesgo vital que prolongó la hospitalización (n=2).

Ningún paciente requirió tratamiento en unidad de cuidado intensivo ni falleció.

Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

## Discusión

Se trata del primer estudio realizado en Uruguay sobre incidencia de RAM en adultos hospitalizados. Los resultados se obtuvieron mediante un diseño de farmacovigilancia intensiva hospitalaria. Este tipo de estudio permite estimar con mayor precisión la frecuencia de eventos adversos relacionados con medicamentos, ya que implica la búsqueda específica del problema a través del seguimiento de los pacientes por personal entrenado en farmacovigilancia<sup>(15)</sup>.

La búsqueda intencionada en forma prospectiva de las RAM tiene ventajas en relación con la notificación espontánea y la revisión de historias clínicas, ya que no depende de la calidad de los registros ni de la capacitación del médico en la identificación y diagnóstico de este tipo de enfermedades<sup>(15)</sup>. En efecto, en esta serie ninguna de las RAM fue notificada por el equipo médico actuante.

Además, la farmacovigilancia intensiva constituye una estrategia de bajo costo que contribuye a la sensibilización de los profesionales de la salud en relación con este problema<sup>(15)</sup>.

Es posible que el diseño empleado en este estudio explique, en parte, los resultados hallados.

Se destaca que la incidencia de RAM en este servicio del Hospital Universitario es elevada. Estudios con diseños comparables realizados en hospitales universitarios

**Tabla 1.** Características de los pacientes hospitalizados con RAM (N=19). Servicio de Medicina Interna. Hospital de Clínicas. Uruguay

Caso	Edad	Medicamento implicado	Indicación	RAM	Grave	Polifarmacia	Comorbilidad
1	79	Carvedilol	Insuficiencia cardíaca	Broncoespasmo	N	S	S
2	64	Ciprofloxacina Ceftazidime Amikacina	Neutropenia febril	Diarrea	N	S	S
3	74	Losartán Enalapril Furosemide	HTA*	Insuficiencia renal agudizada	S	S	N
4	52	Warfarina Nadroparina	Fibrilación auricular Cardiopatía isquémica	Hematuria Hematoma	N	S	S
5	58	Amiodarona Atenolol	Fibrilación auricular	Bradycardia	N	S	N
6	62	Insulina cristalina	DMI**	Hipoglicemia	N	N	N
7	70	Meropenem	Mediastinitis	Diarrea	N	N	S
8	67	Digoxina Diltiazem Amiodarona	Fibrilación auricular	Bradycardia	N	S	S
9	58	Enalapril	HTA*	Insuficiencia renal agudizada	S	S	N
10	61	Insulina cristalina	DMI**	Hipoglicemia	N	N	S
11	52	Bisoprolol Digoxina	Insuficiencia cardíaca	Bradycardia	N	S	S
12	83	Nadroparina	Cardiopatía isquémica	Equimosis de tronco	N	S	S
13	61	Betabloqueante	Cardiopatía isquémica	Broncoespasmo	N	S	S
14	53	Prednisona	AR***	Hiperglicemia	N	S	S
15	69	Nadroparina Warfarina	Fibrilación auricular	Equimosis	N	S	S
16	61	Ketoprofeno Prednisona	Asma Dolor pleural	Epigastralgia RGE****	N	S	N
17	72	Amlodipina	HTA	Edema de MMII	N	N	N
18	43	Aciclovir	Herpes zóster	Intolerancia digestiva alta	S	S	S
		Amoxicilina	Celulitis de cara	Diarrea			
		Aciclovir	Herpes zóster	Epigastralgia			
		Clindamicina	Celulitis de cara				
		Penicilina	Carcinoma broncopulmonar				
19	80	Dipirona	Carcinoma broncopulmonar	Candidiasis orofaríngea	N	S	S
		Dexamet.#					
		Dexamet.# PQT*****					

\* Hipertensión arterial, \*\*diabetes mellitus tipo I, \*\*\*artritis reumatoidea, \*\*\*\*reflujo gastroesofágico, \*\*\*\*\*poliquimioterapia, #dexametasona, N=no, S=sí

de otros países de Latinoamérica muestran incidencias similares<sup>(16,17)</sup>.

Al igual que lo observado en otros estudios, los servicios de medicina interna se caracterizan por presentar elevada frecuencia de RAM, lo que posiblemente esté relacionado con las características de los pacientes que asisten. En efecto, en esta serie la mayoría de los pacientes fueron mayores de 65 años, con comorbilidad y polifarmacia. Todas estas características son consideradas factores de riesgo para el desarrollo de RAM<sup>(18,19)</sup>.

A esto se agrega que el Hospital de Clínicas funciona como un centro de referencia nacional en algunas patologías (hematología, enfermedades autoinmunes sistémicas, oncología), en el que se asisten pacientes con enfermedades complejas y tratamientos especializados, lo cual puede contribuir a elevar aun más el riesgo de desarrollar RAM.

Los medicamentos involucrados en las RAM coinciden con los observados en otras series y se relacionan con el perfil epidemiológico de las patologías prevalentes en Uruguay<sup>(18,19)</sup>.

Un hallazgo importante es que todas las RAM identificadas fueron tipo A, es decir dosis dependientes, vinculadas al mecanismo de acción del medicamento y, por lo tanto, predecibles y prevenibles.

Se destaca que prácticamente la mitad de las RAM estuvieron relacionadas con asociaciones de medicamentos. Si bien la combinación de medicamentos de similar mecanismo de acción ha probado eficacia en el tratamiento de ciertas afecciones (combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II en nefropatías proteinúricas, combinación de antibióticos en ciertas enfermedades infecciosas), esto potencia el riesgo de efectos adversos tipo A. Las tres RAM severas ocurrieron en pacientes que recibieron asociaciones de dos o más medicamentos. A la hora de prescribir estas asociaciones debe realizarse un correcto balance de los riesgos y beneficios que puede traer aparejados<sup>(20-23)</sup>.

Este estudio presenta limitaciones derivadas del corto período de observación y de la inclusión de un único servicio de internación. Para conocer la magnitud real del problema resulta necesario implementar estrategias similares en otras áreas asistenciales y de mayor complejidad, y reiterarlas en diferentes períodos del año. Por otra parte, se requiere extender estas observaciones a centros que asisten población beneficiaria del subsector privado.

Realizar estudios de farmacovigilancia intensiva permite no sólo conocer la frecuencia y las características de las RAM sino estimar su impacto en términos de morbimortalidad y costos asistenciales. Constituye además una herramienta para gestionar los riesgos relacionados con el uso de medicamentos.

## Conclusión

Las RAM representan un problema frecuente en este servicio de internación.

La aplicación de métodos de farmacovigilancia intensiva resulta fundamental para contribuir a la identificación de este problema, planificar estrategias de prevención y promover el uso racional de los medicamentos.

## Summary

*Introduction:* implementing intensive pharmacovigilance (FV) strategies within the clinical context may contribute to know more about the extent of drug induced pathologies.

*Objective:* to estimate the frequency and characteristics of adverse drug reactions through intensive pharmacovigilance in patients hospitalized in an internal medicine unit at the "Dr. Manuel Quintela" University Hospital.

*Method:* we designed a prospective observational study. We carried out pharmacological anamnesis of all patients hospitalized between March 31 and April 4, 2008, in an internal medicine service with 40 beds. All patients suspicious of adverse drug reaction were included and imputability was determined using the Karch and Lasagna algorithm. We analysed age, sex, drugs involved, disease caused, severity and polypharmacy.

*Results:* 21 drug adverse reactions were identified in 19 patients out of the 48 patients hospitalized during the study. Frequency of adverse drug reaction in hospitalized patients was 43.7% (IC 95% 21-66). Average age was 73 years old, most of them evidenced polypharmacy and comorbidity. The most frequently involved drugs were cardiovascular, anti-infectious drugs for systemic use and glucocorticoids. The digestive and cardiovascular system and organs were the most severely affected. Three drug adverse reactions were classified as severe.

*Conclusions:* Adverse drug reactions are a highly usual problem in this hospital unit. It may be possible that the characteristics of patients seen in this unit (old age, frequent polypharmacy and comorbidity) contribute to this finding. We stand out the importance of intensive hospital pharmacovigilance as a strategy to identify adverse drug reactions and other problems involving drugs.

## Résumé

*Introduction:* l'introduction de stratégies de pharmacovigilance (PS) intensive à la clinique, peut contribuer à mieux connaître l'importance de la pathologie produite par les médicaments

*But:* estimer la fréquence et les caractéristiques des réactions adverses aux médicaments (RAM) à travers la PS intensive chez des patients hospitalisés à un service de médecine interne de l'Hôpital Universitaire "Dr Manuel Quintela".

*Matériel et méthode:* on a fait une étude observationnelle prospective. On a fait anamnèse pharmacologique chez tous les patients hospitalisés entre le 31 mars et le 4 avril 2008, à un service de médecine interne qui compte sur 40 lits. Tous les patients soupçonnés de RAM y sont inclus et on a déterminé l'imputabilité par algorithme de Karch et Lasagna. L'âge, le sexe, les médicaments ordonnés, la maladie qui en a résulté, la sévérité et la poly pharmacie y sont tenus en compte.

*Résultats:* on a identifié 21 RAM chez 19 patients sur 48 hospitalisés pendant la période étudiée. La fréquence de RAM chez des patients hospitalisés a été de 43,7%(IC 95% 21-66). L'âge moyenne a été de 73 ans, la plupart présentait polypharmacie et comorbidité. Les médicaments le plus souvent impliqués ont été cardiovasculaires, anti-infectieux à usage systémique et des glucocorticoïdes. Les organes et les systèmes les plus affectés ont été digestifs et cardiovasculaires. Trois RAM ont été cataloguées de sévères.

*Conclusions:* dans ce service d'hospitalisation, les RAM constituent un problème très récurrent. Il est possible que les caractéristiques des patients assistés dans ce service (âge avancé, comorbidité fréquente et polypharmacie) y contribuent. On remarque l'importance de la PS intensive hospitalière en tant que stratégie pour détecter RAM et d'autres problèmes liés aux médicaments.

## Resumo

*Introdução:* a implem algoritmo de Karch y Lasagna entação de estratégias de farmacovigilância (FV) intensiva no meio clínico pode contribuir a um melhor conhecimento da magnitude das patologias causadas por medicamentos.

*Objetivo:* estimar a frequência e as características das reações adversas a medicamentos (RAM) através de FV intensiva em pacientes internados em um serviço de medicina interna do Hospital das Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

*Material e método:* Realizou-se um estudo observacional prospectivo. Fez-se anamnese farmacológica a todos los pacientes internados no período 31 de março - 4 de abril de 2008 em um serviço de medicina interna que conta com 40 camas. Foram incluídos todos os pacientes com suspeita de RAM e determinaram-se as causas com o algoritmo de Karch e Lasagna. Foram analisados os dados relativos a idade, sexo, medicamentos implicados, doença causada, gravidade e polifarmácia.

*Resultados:* foram identificadas 21 RAM em 19 pa-

cientes dos 48 internados no período considerado. A frequência de RAM em pacientes internados foi de 43,7% (IC 95% 21-66). A idade média foi 73 anos, a maioria apresentava polifarmácia e comorbidade. Os medicamentos implicados mais frequentemente foram cardiovasculares, anti-infecciosos de uso sistêmico e glicocorticóides. Os órgãos e sistemas mais afetados foram o sistema digestivo e cardiovascular. Três RAM foram consideradas graves.

*Conclusões:* Neste serviço de internação as RAM são um problema com frequência elevada. Pode ser que as características dos pacientes atendidos nessa unidade (idade avançada, frequente comorbidade e polifarmácia) contribuam para isso. Destaca-se a importância da FV hospitalar intensiva como estratégia para de detecção de RAM e outros problemas relacionados com medicamentos.

## Bibliografía

1. **Otero MJ, Domínguez A.** Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24(4): 258-66.
2. **Güemes Artiles M, Sanz Álvarez E, García Sánchez-Colomer M.** Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73(4): 511-8.
3. **Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK.** Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316(7140): 1295-8.
4. **Laporte J, Tognoni G.** Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: Laporte J, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993:1-23.
5. **de Abajo FJ.** El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75(4): 281-4.
6. **Armijo J, González Ruiz M.** Estudios de seguridad de los medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García AG, Gandía L, eds. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001: 163-91.
7. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 9). Ginebra: OMS, 2004.
8. **Olmos I, Giachetto G, Olmos V, Szerman D, Daners M.** Hospitalizations for Adverse Drug Reactions Health Maintenance Organization in Montevideo (Uruguay). (Abstract). *Drug Safety* 2007; 30: 950.
9. **Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al.** Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug* 2008; 24(2): 102-8.
10. **World Health Organization.** Requirements for adverse reaction reporting. Geneva: World Health Organization, 1975.
11. **Laporte JR, Carné X.** Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. In: Laporte JR, Tognoni G: Principios de epidemiología del medicamento, 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 111-30.
12. **Laporte J, Capellà D.** Mecanismo de producción y diagnós-

- tico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G: Principios de epidemiología del medicamento, 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 95-109.
13. **Rawlins MD, Thompson JW.** Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.
  14. **Edwards RI, Aronson JK.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *The Lancet* 2000; 356: 1255-9.
  15. **Laporte J.** Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 219-29.
  16. **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.
  17. **Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J.** Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. *Biomedica* 2006; 26(1): 31-41.
  18. **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.
  19. **Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M.** Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(3): 301-8.
  20. **Robles NR, Fernández Carbonero E, Romero B, Sánchez Casado E, Cubero JJ.** Long-term antiproteinuric effect of dual renin-angiotensin system blockade. *Cardiovasc Ther* 2009; 27(2): 101-7.
  21. **Krairittichai U, Chaisuvannarat V.** Effects of dual blockade of renin-angiotensin system in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(5): 611-7.
  22. **Pintado-García V.** Infectious spondylitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(8): 510-7.
  23. **Gabillot-Carré M, Roujeau JC.** Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(2): 118-23.