

Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos

Quím. Farm. Ismael Olmos*, Quím. Farm. Martín Daners*,
Dra. Quím. Farm. Virginia Olmos†, Dr. Gustavo Giachetto‡

Resumen

Introducción: en el año 2007, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) determinaron 4,1% de las hospitalizaciones en la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM). La hemorragia digestiva asociada con anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representó un problema frecuente.

Objetivos: determinar la frecuencia y las características de los pacientes que consultan por sangrados o alteraciones de la crisis vinculadas a medicamentos, o ambas, en el servicio de emergencia de la AEPSM.

Material y método: se analizaron todas las consultas realizadas en el servicio de emergencia por sangrados o alteraciones de la crisis, o ambas, entre el 24 de marzo y el 23 de abril de 2008. Se incluyeron aquellas que cumplieron con el criterio de diagnóstico de sangrado o alteración del INR por medicamentos. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, medicamentos implicados, tipo de sangrado y gravedad.

Resultados: consultaron por este tipo de RAM 30 pacientes (0,45%; IC95% 0,42-0,47), de los cuales 20 fueron hospitalizados (1,27%; IC95% 1,30-1,24). Las RAM estuvieron relacionadas con anticoagulantes (n=19) y AINE (n=11). En el grupo de RAM por anticoagulantes la edad promedio fue 77 años, el fármaco más frecuente fue warfarina, 15 pacientes presentaron cinco

* Químico Farmacéutico, Unidad de Farmacovigilancia, Servicio de Farmacia, Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Uruguay.

† Doctora en Farmacia, Química Farmacéutica. Jefe de Servicio de Farmacia, Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Uruguay.

‡ Doctor en Medicina, Profesor de la Clínica Pediátrica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República. Asesor de la Unidad de Farmacovigilancia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Uruguay.

Correspondencia: Q.F. Ismael Olmos
Cornelio Cantera 2786, Montevideo, Uruguay
Correo electrónico: ismaelolmos@gmail.com

Recibido: 2/8/10

Aceptado: 27/12/10.

Conflicto de intereses: los autores del presente artículo declaran que no hay conflicto de intereses.

o más medicamentos concomitantes (polifarmacia) y un paciente falleció. En el grupo de RAM por AINE la edad promedio fue de 69 años, el fármaco más frecuente fue el ácido acetilsalicílico, ocho pacientes tenían polifarmacia y cuatro pacientes estaban automedicados.

Conclusiones: los sangrados vinculados a medicamentos constituyen un problema de salud grave. La mayoría de éstos ocurre en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad producida por medicamentos. Es necesario planificar estrategias para disminuir el impacto de este problema.

Palabras clave: *PREPARACIONES FARMACÉUTICAS - efectos adversos.
HEMORRAGIA - inducido químicamente.*

Keywords: *PHARMACEUTICAL PREPARATIONS - adverse effects.
HEMORRHAGE - chemically induced.*

Introducción

Varias comunicaciones señalan que en el ámbito mundial las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema de salud emergente que determina una importante morbimortalidad. Aumentan el riesgo de hospitalización, elevan los costos asistenciales directos e indirectos y generan “desconfianza” de los usuarios hacia los prestadores de salud⁽¹⁻⁵⁾.

Las RAM representan un desafío para los profesionales de salud. Realizar un uso adecuado de los medicamentos implica seleccionarlos en base a criterios de eficacia, seguridad y costo; monitorizar sus efectos en forma apropiada, evitar las interacciones potencialmente peligrosas e incorporar la patología inducida por medicamentos a la lista de diagnósticos diferenciales. La educación de los profesionales y los usuarios en el uso responsable y seguro de los medicamentos constituye una estrategia fundamental.

En el año 2007, dos estudios, utilizando similar metodología, estimaron la frecuencia de hospitalizaciones por RAM en dos centros de Montevideo. En el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, un centro universitario con 440 camas que brinda asistencia de segundo y tercer nivel de complejidad a beneficiarios del subsector público, la frecuencia de hospitalizaciones por RAM fue 1,8%⁽⁶⁾. La Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM) es una institución de asistencia médica colectiva privada con 600 camas, que brinda asistencia de todos los niveles de complejidad a 180.000 beneficiarios, la frecuencia de hospitalizaciones por RAM fue 4,1%⁽⁷⁾. Al igual que lo comunicado en otros estudios, en ambos centros la

mayoría de las RAM fueron tipo A (prevenibles) y ocurrieron en pacientes de edad avanzada y polimedificados^(1,2,6,7). La hemorragia digestiva asociada con warfarina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyó un problema frecuente, especialmente en los pacientes hospitalizados en la AEPSM⁽⁷⁾.

Se ha determinado que el riesgo de sangrado digestivo y de otros sangrados varía con el tipo de medicamento utilizado, la dosis, la duración del tratamiento, la administración o el consumo de medicamentos concomitantes, o ambos, y la presencia de factores de riesgo individuales^(1,8).

La unidad de farmacovigilancia de la AEPSM comenzó a desarrollar una estrategia dirigida a minimizar el riesgo asociado con los medicamentos y promover su uso racional. Inicialmente se planificaron acciones para sensibilizar a los profesionales de la salud de la institución mediante la evaluación de la magnitud y las características del problema. Conocer el perfil de estas RAM resulta indispensable para desarrollar estrategias de prevención.

Este estudio se realizó con el objetivo de determinar la frecuencia y las características de las consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el servicio de emergencia de la AEPSM.

Material y método

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, en el cual personal técnico de la unidad de farmacovigilancia de la AEPSM analizó todas las consultas por sangrados o alteraciones de la crisis sanguínea, o ambos, realizadas al departamento de emergencia de la institución entre el 24

de marzo y el 23 de abril de 2008. En todos los casos se recogió la historia farmacológica mediante el análisis de las historias clínicas complementado con entrevista al personal médico tratante.

Se determinó la frecuencia de consultas por sangrados relacionados con medicamentos durante el período analizado. Se analizaron: edad, sexo de los pacientes, medicamentos implicados, tratamientos concomitantes, tipo de sangrado, y evolución. El diagnóstico de sangrado fue realizado por los médicos del servicio de emergencia.

Se determinó si los pacientes estaban con polifarmacia. Se definió polifarmacia a los tratamientos con cinco o más medicamentos. Para la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna, que establece en función de cuatro criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de retirada y reexposición), la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una RAM (condicionada, posible, probable, definida)⁽⁹⁾. Para realizar este análisis se tuvo en cuenta: historia previa de sangrado, medicación concomitante y toda la información del paciente relevante para su estado clínico.

Para la evaluación de la gravedad se aplicaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se definió grave aquella reacción que amenaza la vida, causa hospitalización o implica una incapacidad permanente o importante⁽¹⁰⁾.

Se evaluaron las posibles interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas existentes⁽¹¹⁾.

Se realizó un análisis de evitabilidad considerando la definición de evento prevenible: evento que luego del análisis correspondiente se concluye que existió la posibilidad de haber sido detectado, controlado o prevenido, o ambos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Este análisis fue realizado por el personal técnico de la unidad.

Todas las sospechas de RAM fueron notificadas a la unidad de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Resultados

En este período se registraron 6.687 consultas en el departamento de emergencia; 30 consultas fueron por sangrados o alteraciones de la crisis relacionada con medicamentos, o ambos. La frecuencia de consultas por este tipo de RAM fue 0,45% (IC95% 0,42-0,47). Fueron hospitalizados 1.560 pacientes; 20 por este tipo de RAM. La frecuencia de hospitalizaciones por sangrados y/o alteraciones de la crisis relacionada con medicamentos fue 1,27% (IC95%: 1,30-1,24) (figura 1).

Las RAM fueron relacionadas con anticoagulantes en 19 pacientes y con AINE en 11. Los anticoagulantes implicados fueron warfarina (n=14), warfarina asociada con

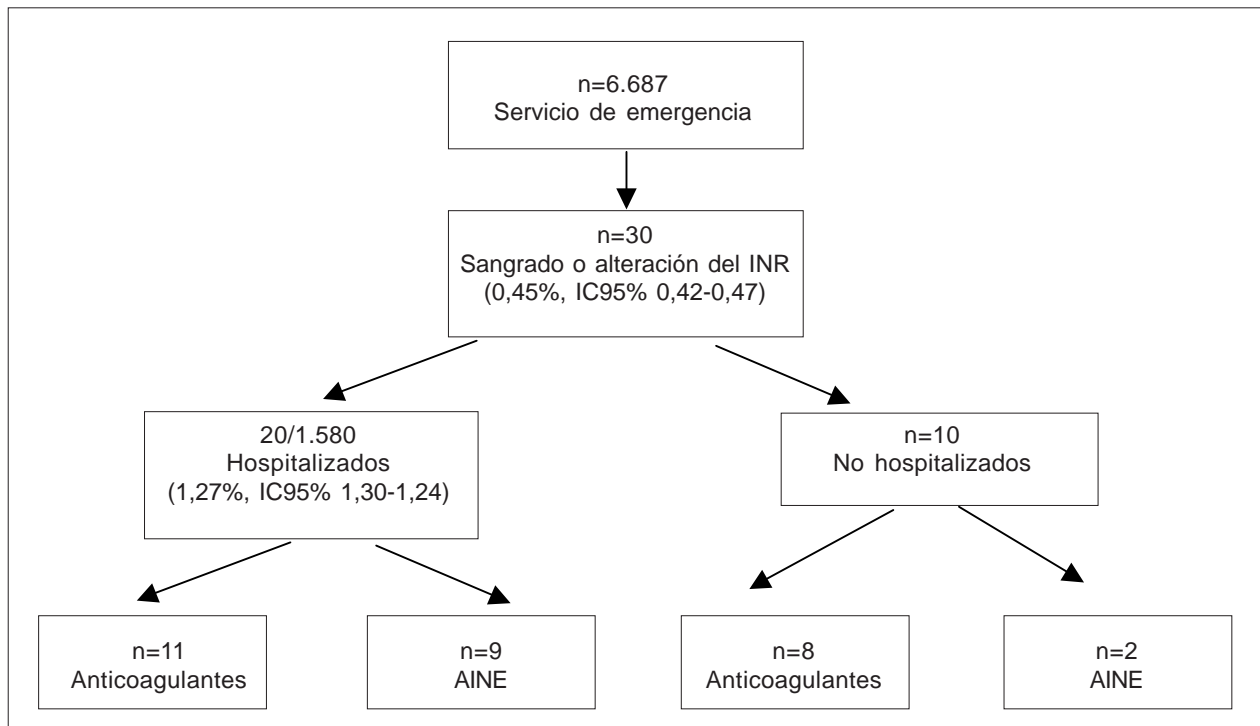


Figura1. Consultas y hospitalizaciones por sangrados y alteraciones de la crisis. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (24 de marzo al 23 de abril de 2008)

heparina de bajo peso molecular (n=3), y warfarina asociada a ácido acetilsalicílico (n=2). Los AINE implicados fueron ácido acetil salicílico (n=6), ketoprofeno (n=1), diclofenac (n=1), ketoprofeno asociado con diclofenac (n=1), acetaminofeno (n=1), ibuprofeno asociado con orfenadrina (n=2).

La edad promedio de los pacientes con RAM por anticoagulantes fue 77 años. Quince pacientes estaban con cinco o más medicamentos concomitantes (polifarmacia). En este grupo se identificaron seis posibles interacciones que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal: tratamiento con amiodarona (n=3); con inhibidores de la recaptación de serotonina (n=2); consumo de alcohol frecuente (n=1). Tres pacientes fueron hospitalizados por alteración de la crisis sanguínea con valores de INR igual a 11.

Cuatro pacientes necesitaron transfusión con glóbulos rojos. Un paciente de 77 años que recibía warfarina y heparina de bajo peso molecular, por fractura de rodilla, falleció por un accidente cerebrovascular hemorrágico.

La edad promedio de los pacientes con RAM por AINE fue 69 años. Fueron catalogadas como severas nueve RAM. Presentaban polifarmacia ocho pacientes. Podrían haber sido evitadas cuatro RAM, todas relacionadas con automedicación. Se identificó interacción entre antidepresivos y AINE en un paciente. Cinco pacientes necesitaron transfusión con concentrados de glóbulos rojos. Las características de los pacientes con RAM por anticoagulantes y AINE se resumen en la tabla 1.

Discusión

En Uruguay, la farmacovigilancia es una disciplina en creciente desarrollo. En 1997 se creó el Centro Coordinador de Farmacovigilancia, proyecto compartido por los Departamentos de Farmacología y Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República. En 2001, este centro es reconocido por la OMS como centro N° 61/64 de la red del Programa Internacional de Monitoreo de Fármacos (Upssala Monitoring Centre).

En 2006, por decreto del Poder Ejecutivo, se integra la farmacovigilancia a las actividades del MSP y se crea la Unidad de Farmacovigilancia y el Comité Nacional Asesor. Sus principales cometidos son promover el desarrollo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, la capacitación de los recursos humanos en esta disciplina, la coordinación de la notificación de las sospechas de reacciones adversas y el asesoramiento técnico en la toma de decisiones relacionadas con la gestión de riesgos⁽¹⁵⁾.

En este contexto, algunas instituciones del actual sistema de salud han desarrollado unidades de farmacovigilancia que actúan como nodos periféricos de la red nacional. En junio de 2006, la AEPSM creó en la farmacia interna

Tabla 1. Características de los pacientes con RAM por anticoagulantes y AINE. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (24 de marzo al 23 de abril de 2008)

	Anticoagulantes (n=19)	AINE (n=11)
Sexo (n)		
Masculino/Femenino	11/8	7/4
Edad en años		
\bar{x} (rango)	77 (63-90)	69 (19-89)
RAM (n)		
Hemorragia digestiva	7	11
Hematuria	4	0
Alteración INR	3	0
Hematoma	2	0
ACV hemorrágico	1	0
Gingivorragia	1	0
Petequias	1	0
Causalidad (n)		
Probable	10	2
Posible	9	7
Severidad (n)		
Mortal	1	0
Grave	10	9
Moderada	8	2
Polifarmacia		
Sí	15	8
No	4	3
Possible interacción	6	1
Automedicación	0	4

una unidad de farmacovigilancia como parte del Programa de Uso Racional de Medicamentos. Esta constituye la primera unidad de farmacovigilancia desarrollada en una institución de asistencia médica colectiva. Desde entonces esta unidad ha promovido la sensibilización de sus profesionales en relación con la importancia de la patología inducida por medicamentos, su diagnóstico y prevención. Conocer la frecuencia y las características de las RAM constituye un componente central.

Este trabajo representa el primer estudio sobre la frecuencia de hospitalizaciones por sangrados relacionados con medicamentos en Uruguay. Para conocer la magnitud real del problema esta observación debería extenderse en el tiempo y a otras instituciones públicas y privadas de

asistencia médica del país.

La frecuencia de este tipo de RAM fue similar a la hallada en observaciones preliminares realizadas en la misma institución (1,4%)⁽⁷⁾.

Este trabajo presenta algunas limitaciones metodológicas derivadas de un período de observación acotado y la exclusión de los pacientes asistidos en los servicios ambulatorios, lo que podría subestimar la frecuencia. Es necesario realizar muestreos en otros períodos del año, y, eventualmente, en forma continua, en el marco de un programa de farmacovigilancia intensiva.

Al igual que en otras publicaciones, la edad avanzada y la polifarmacia fueron factores de riesgo asociados al sangrado por medicamentos. Existe suficiente evidencia que señala que la edad mayor a 65 años, la polifarmacia y la presencia de enfermedades crónicas constituyen los factores de riesgo para desarrollar RAM, y especialmente para presentar sangrado por medicamentos⁽¹⁶⁻²¹⁾.

La probabilidad de presentar interacciones clínicamente riesgosas aumenta cuando el paciente consume cinco o más medicamentos^(22,24).

En esta serie los sangrados por anticoagulantes y AINE fueron más frecuentes en hombres que en mujeres.

La warfarina ha sido identificada como el fármaco más frecuentemente asociado con sangrados relacionados con medicamentos. El polimorfismo genético de su metabolismo, las posibles interacciones con otros fármacos y alimentos, y su estrecho rango terapéutico, se relacionan con este hecho⁽²⁵⁾. En este estudio, la warfarina como único tratamiento o combinado con heparinas de bajo peso molecular, AINE y un antidepresivo fue responsable de 63% de los ingresos por estas RAM. Se destaca que en una proporción importante de estos pacientes existían interacciones. La combinación de warfarina con antidepresivos del grupo ISRS aumenta al doble el riesgo de sangrado gastrointestinal, y la combinación con AINE lo aumenta seis veces⁽²⁶⁻²⁹⁾. La amiodarona incrementa los niveles plasmáticos de warfarina y, por tanto, aumenta el riesgo de sangrado^(30,31). En tres pacientes se observó esta interacción. En un paciente se identificó la interacción entre warfarina y el consumo frecuente de alcohol⁽³²⁾. Se destaca la necesidad de individualizar la dosis de warfarina mediante monitorización estricta en pacientes que requieren este tipo de combinaciones terapéuticas.

El sangrado gastrointestinal secundario a la administración combinada de warfarina y AINE constituye un hecho frecuente y grave en adultos mayores⁽³³⁾. En este estudio dos pacientes recibían esta combinación.

El sangrado gastrointestinal es la RAM más frecuente e importante por AINE. El riesgo varía en función del tipo de fármaco, dosis, administración concomitante de otros fármacos, y presencia de factores de riesgo individuales. En el estudio de Laporte y colaboradores, ketorolac,

piroxicam, ketoprofeno, indometacina y AAS fueron los AINE con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, incluso a dosis bajas⁽³⁴⁾. En este estudio, AAS y ketoprofeno fueron dos de los fármacos identificados en este problema. Es necesario analizar junto a los clínicos el patrón de uso y prescripción de estos medicamentos. La búsqueda de consenso en relación con la selección de alternativas con menor riesgo de lesión gastrointestinal, el uso de dosis adecuadas y durante tiempos apropiados constituye una estrategia para minimizar esta RAM.

La automedicación es uno de los problemas más frecuentes con AINE. En este estudio, cuatro pacientes automedicados con AINE fueron hospitalizados con sangrado gastrointestinal. Estas cuatro reacciones adversas fueron catalogadas como evitables. Es necesario planificar estrategias de promoción dirigidas a evitar este tipo de conductas en la población. Esto implica desarrollar políticas de medicamentos que incluyan como meta la educación sobre el uso responsable y seguro de medicamentos desde edades tempranas. Las estrategias de promoción y educación deben acompañarse de un marco regulatorio apropiado para limitar las campañas publicitarias de la industria farmacéutica.

Para estos pacientes se identificó una interacción medicamentosa entre sertralina y AINE⁽³⁵⁾.

Se destaca la gravedad de este tipo de RAM. Se trata de pacientes que requirieron hospitalización y estudios paraclínicos invasivos, y en varios casos transfusión. Además, en esta serie un paciente falleció debido a un ACV hemorrágico. Todas las reacciones adversas identificadas son tipo A. Se trata entonces de RAM frecuentes, conocidas, relacionadas con el mecanismo de acción, dosis dependiente y, por tanto, potencialmente "prevenibles".

Conclusiones

Los sangrados relacionados con medicamentos representaron un problema en la población estudiada. La aplicación de métodos de vigilancia intensiva por personal capacitado resulta fundamental para el desarrollo y fortalecimiento de la FV y la sensibilización y educación de los profesionales de la salud y los pacientes. El énfasis debe ser puesto en el desarrollo de estrategias que apunten a promover un uso racional de los medicamentos incorporando la farmacovigilancia como una herramienta que contribuya a la monitorización e individualización de la terapéutica.

Summary

Introduction: during 2007, adverse drug reaction (ADR) determined 4.1% of hospitalizations at Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM). Gas-

gastrointestinal bleeding associated to non-steroidal anticoagulants (NSAID) was a frequent problem.

Objectives: to determine frequency and characteristics of patients who consult for bleeding or alterations in blood coagulation associated to drugs, or both, at the Emergency Unit of the AEPSM.

Method: the study analysed all consultations due to bleeding or coagulation alterations, or both, at the emergency service between March 24 and April 23, 2008. Those complying with the diagnostic criteria of bleeding or INR alterations were included. The following variables were analysed: age, sex, drugs implied, type of bleeding and severity.

Results: 30 patients (0.45%; IC95% 0.42-0.47) consulted for adverse drug reaction, and 20% of them were hospitalized (1.27%; IC95% 1.30-1.24). ADR were related to anticoagulants (n=19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (n=11). In the ADR due to anticoagulants, average age was 77 and the most frequent drug was warfarin. 15 patients presented five or more concomitant drugs and one patient died. In the ADR group with non-steroidal anti-inflammatory drugs average age was 69, and the most frequent drug was acetylsalicylic acid, eight patients presented polypharmacy and four patients evidenced self-medication.

Conclusions: drug related bleeding constitutes a serious health problem. In most cases it takes place in patients with risk factors for developing a disease resulting from drugs. We need to plan strategies with the purpose of diminishing the impact of this problem.

Résumé

Introduction: en 2007, les réactions adverses à des médicaments (RAM) ont déterminé 4,1% des hospitalisations à l'Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM). L'hémorragie digestive associée aux anticoagulants et aux anti-inflammatoires pas stéroïdiens (AINS) fut fréquente.

Objectif : déterminer la fréquence et les caractéristiques des patients qui consultent pour des troubles de la coagulation ou pour hémorragies liées à des médicaments, ou les deux, au service d'urgences de l'AEPSM.

Matériel et méthode: on a analysé toutes les consultations réalisées au service d'urgences pour hémorragies ou troubles de la coagulation, ou les deux, entre le 24 mars et le 23 avril 2008. Les consultations qui suivaient les critères de diagnostic d'hémorragie ou de trouble du INR par médicaments. On a tenu compte des variables d'âge, de sexe, des médicaments en question, du type d'hémorragie ou de la sévérité.

Résultats: 30 patients (0,45%; IC95% 0,42-0,47%) ont consulté dont 10 ont été hospitalisés (1,27% IC95% 1,30-

1,24). Les RAM ont été liées à des anticoagulants (n=19) y AINE (n=11). Dans le groupe de RAM par anticoagulant, l'âge moyen fut de 77 ans, le médicament le plus utilisé, warfarine, 15 patients ont présenté 5 ou plus de 5 médicaments concomitants (polypharmacie) et un patient a décédé. Dans le groupe de RAM par AINS l'âge moyen fut de 69 ans, le médicament le plus utilisé l'acide acétylsalicylique, huit patients subissaient polypharmacie et quatre s'automédicaient.

Conclusions: les hémorragies liées à des médicaments constituent un grave problème de santé. La plupart atteint des patients ayant des facteurs de risque pour le développement des maladies provoquées par les médicaments. Il s'avère nécessaire de planifier des stratégies pour diminuer l'impact de ce problème.

Resumo

Introdução: 4,1% das internações feitas durante 2007 na Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM) foram causadas por reações adversas a medicamentos (RAM). A hemorragia digestiva associada a anticoagulantes e antiinflamatórios não esteróides (AINE) foi um problema frequente.

Objetivos: determinar a frequência e as características dos pacientes que consultaram por sangramentos ou alterações da coagulação associadas a medicamentos ou ambas, no Pronto-Socorro da AEPSM.

Material e método: Todas as consultas realizadas no Pronto-Socorro por sangramento ou alterações da coagulação ou ambas no período 24 de março-23 de abril de 2008 foram analisadas. O critério de inclusão foi diagnóstico de sangramento ou alteração do INR por medicamentos. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, medicamentos implicados, tipo de sangramento e severidade.

Resultados: trinta pacientes consultaram por esse tipo de RAM (0,45%; IC 95% 0,42-0,47) sendo que 20 foram hospitalizados (1,27%; IC95% 1,30-1,24). As RAM estavam vinculadas a anticoagulantes (n=19) e AINE (n=11). No grupo de RAM causadas por anticoagulantes a idade média foi 77 anos, o fármaco mais frequente foi a warfarina, 15 pacientes tomavam cinco ou mais medicamentos concomitantemente (polifarmácia) e um paciente faleceu. No grupo de RAM por AINE a idade média foi 69 anos, o fármaco mais frequente foi o ácido acetilsalicílico, oito pacientes apresentavam polifarmácia e quatro estavam automedicados.

Conclusões: os sangramentos vinculados a medicamentos são um grave problema de saúde. A maioria ocorre em pacientes com fatores de risco para desenvolver patologias produzidas por medicamentos. É necessário planejar estratégias para diminuir o impacto deste problema.

Bibliografía

1. **Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ.** Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ* 1997; 315(7115): 1057-8.
2. **Cunningham G, Dodd TR, Grant DJ, McMurdo ME, Richards RM.** Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997; 26(5): 375-82.
3. **Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, et al.** Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(8): 944-8.
4. **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.
5. **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 18820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15-9.
6. **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.
7. **Olmos V, Giachetto G, Olmos I, Daners M.** Hospitalizations for Adverse Drug Reactions in a Private Non-Profit Hospital, Montevideo, Uruguay. *HPS eNewsletter* 14 August 2009: 10-3.
8. **Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R.** Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004; 27(6): 411-20.
9. **Laporte JR, Carné X.** Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. In: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. 20 ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 111-30.
10. **World Health Organization.** Requirements for adverse reaction reporting. Geneva: WHO, 1975.
11. **Flórez J, ed.** *Farmacología Humana*. 3 ed. Barcelona: Masson, 1997.
12. **Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R.** Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(17): 1750-9.
13. **Almut G, Hatton, González-Rothi, E. Johns, Richard Segal.** Identifying Significant Preventable Adverse Drug Events: Methods. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002; 59(18) © 2002 American Society of Health-System Pharmacists.
14. **Schumock GT, Thornton JP.** Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hospital Pharmacy* 1992; 27(6): 538.
15. Decreto 57/2006. Disponible en: http://www.presidencia.gub.uy/_web/MEM_2006/MSP.pdf. [Consulta: 25 julio de 2010]
16. **Beyth RJ, Shorr RI.** Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999; 14(3): 231-9.
17. **Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B.** Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres*. *BMJ* 2000; 320(7241): 1036.
18. **Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP.** Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277(4):301-6.
19. **Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S.** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 287S-310S.
20. **Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al.** Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med* 2000; 15(3): 149-54.
21. **Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al.** Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289(9): 1107-16.
22. **Delafuente JC.** Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(2): 133-43.
23. **Karas S Jr.** The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med* 1981; 10(12): 627-30.
24. **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): 505-11.
25. **Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL.** Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007; 147(11): 755-65.
26. **Loke YK, Trivedi AN, Singh S.** Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(1): 31-40.
27. **Wallerstedt SM, Glerup H, Sundström A, Stigendal L, Ny L.** Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients-influence of SSRI treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(5): 412-6.
28. **Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A.** Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med* 2008; 168(2): 180-5.
29. **Lewis JD, Strom BL, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Weinrieb RM, et al.** Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(4): 328-35.
30. **Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Fattel K, Rubenfire M.** The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med* 1988; 148(8): 1779-81.
31. **Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW.** Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(10): 947-52.
32. **Weathermon R, Crabb DW.** Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 1999; 23(1): 40-54.
33. **Multidisciplinary Medication Management Project.** Top Ten Dangerous Drug Interactions in Long-Term Care: Disponible en: <http://www.scoup.net/M3Project/topten/index.htm> [Consulta: 1 de febrero de 2003].
34. **Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R.** Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27(6): 411-20.
35. **de Abajo FJ, García-Rodríguez LA.** Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(7): 795-803.