

Listado de medicamentos trazadores/señaladores como herramienta en programas de seguimiento farmacoterapéutico o de farmacoseguridad

List of drug tracers/ markers as a tool in pharmacotherapeutic follow-up or drug-safety programs

OLGA MOLINA, PEDRO AMARILES, NANCY ANGULO • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: los resultados negativos asociados a la medicación (RNM), incluyendo las reacciones adversas a medicamentos (RAM) o problemas de seguridad, son un problema clínico relevante, debido a su alta incidencia y a efectos nocivos en la salud. Un medicamento podría ser considerado como trazador/señalador, debido a: 1) una mayor probabilidad de causar RAM o problemas de seguridad; o 2) su utilización para tratar y por tanto identificar pacientes con RAM. Los listados de medicamentos trazadores podrían ser útiles en los programas de farmacoseguridad o seguimiento farmacoterapéutico (SFT).

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue estructurar un listado de medicamentos trazadores/señaladores de los pacientes con mayor riesgo de presentar RNM, el cual podría ser útil para seleccionar pacientes para programas de SFT o farmacoseguridad.

Obtención de datos: inicialmente, se realizó una revisión estructurada en PubMed/Medline para identificar medicamentos asociados a la presentación de RAM clasificadas como graves o moderadas y con una prevalencia igual o superior a 10%. Posteriormente, el listado de medicamentos identificados, fue comparado y complementado con medicamentos de alta alerta del *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) y con medicamentos utilizados para el tratamiento de RAM o antídotos.

Resultados: se generó un listado general de 139 medicamentos trazadores/señaladores.

Conclusiones: este listado podría ser una herramienta para detectar y seleccionar los pacientes que más se podrían beneficiar de los programas de SFT o farmacoseguridad. Se requiere de la realización de estudios diseñados para evaluar la utilidad práctica de dicho listado. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 42-54).

Palabras claves: *medicamentos de alta alerta, programas de farmacoseguridad, farmacovigilancia, medicamentos trazadores, seguimiento farmacoterapéutico, errores de medicación.*

Abstract

Introduction: negative outcomes associated with medication (NOM), including adverse drug reactions (ADRs) or safety problems, are a relevant clinical problem due to their high incidence and harmful effects on health. A drug could be considered a tracer / marker because of: 1) an increased likelihood of causing ADR or safety problems; or 2) its use to treat and therefore identify patients with ADR. Tracer drug listings could be useful in pharmacological safety or pharmacotherapeutic monitoring programs.

Objective: the objective of this study was to structure a list of drug tracer / markers of the patients with the highest risk of presenting NOM, which could be useful to select patients for SFT or pharmacological safety programs.

Data collection: initially, a structured review was performed in PubMed / Medline to identify drugs associated with the presentation of ADRs classified as severe or moderate and with a prevalence of 10% or greater. Subsequently, the list of identified medications was compared and complemented with high alert medications of the Institute for Safe Medication Practices (ISMP) and medications used to treat ADRs or antidotes.

Lic. Olga Molina: Química Farmacéutica. MsC. Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica, Profesora Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia; Lic. Pedro Amariles: Químico Farmacéutico, PhD. Farmacología. Coordinador del Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Profesor Titular Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquia; Dra. Nancy Angulo: Médica, Toxicóloga, Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica. Coordinadora Toxicología Clínica IPS Universitaria. Medellín (Colombia).
Correspondencia. Lic. Olga Molina. Medellín (Colombia).
E-mail olgal.molina@udea.edu.co
Recibido: 20/IV/2016 Aceptado: 24/II/2017

Results: a general listing of 139 drug tracers / markers was generated.

Conclusions: this listing could be a tool to detect and select the patients who could most benefit from the FTS or pharmacological safety programs. Studies designed to evaluate the practical usefulness of this listing are required. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 42-54).

Keywords: *high alert drugs, pharmaco-safety progRAM, pharmacovigilance, drug tracers, pharmacotherapeutic monitoring, medication errors.*

Introducción

De forma global, se estima que 80% de los medicamentos presentan un perfil de seguridad adecuado, y por tanto, 20% tiene riesgo alto de causar problemas de salud e incluso muertes, especialmente cuando se utilizan inadecuadamente (1). Dentro de este grupo se destacan los “*medicamentos de alta alerta o de riesgo alto*”, caracterización que busca señalar el riesgo asociado a su utilización y la necesidad de mayor precaución y seguimiento de sus efectos en los pacientes que los utilizan (2). Este tipo de estrategias busca disminuir la probabilidad de presentación de reacciones adversas y errores de medicación. Sin embargo, no se dispone de evidencia suficiente de la utilidad de esta estrategia en la identificación y seguimiento de los resultados en salud alcanzados en los pacientes que utilizan estos medicamentos (3).

En general, se acepta que los errores de medicación y las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema grave de salud pública, con repercusiones sociales y económicas (4). La mayor parte de los datos disponibles de la frecuencia de aparición de RAM y sus efectos en salud, provienen de estudios realizados en pacientes hospitalizados. En este sentido, se acepta que los efectos adversos generados por medicamentos causan: a) entre 0.9 y 3.9% de las consultas a los servicios de urgencias; b) 5% de los ingresos hospitalarios; y c) 15% de alguna iatrogenia medicamentosa en los pacientes. Aunque la mayor parte de estas reacciones suelen ser leves y reversibles, 20% pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, estimándose que, de las muertes de pacientes hospitalizados, 0.24 -2.5% se atribuye a los resultados negativos de los medicamentos (5).

La farmacoseguridad del paciente requiere de elementos destacables o señaladores de la necesidad de una mayor intensidad del seguimiento o monitorización de los resultados alcanzados con la utilización de los medicamentos. En este contexto, los programas de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) y de farmacoseguridad podrían ser optimizados si se logra identificar los pacientes que más se pueden beneficiar de dichos programas (3). Por esto, es necesaria la generación de información objetiva relacionada con el tipo y características de los medicamentos que requieren de un mayor seguimiento y valoración de los efectos alcanzados en los pacientes.

Un medicamento trazador/señalador corresponde a un fármaco con probabilidad alta de identificar/señalar a pacientes que están presentando RNM (3), bien sea por que los mismos causan RAM graves/moderadas con una frecuencia

igual o superior a 10%, son utilizados para tratar RAM de otros medicamentos (antídotos) o han sido incluidos en listados de medicamentos de alto riesgo o alta alerta (1, 2). En este sentido, el término trazador excluye a medicamentos que pueden generar confusión o errores, debido a su similitud ortográfica, fonética o visual con otros medicamentos, conocidos en el idioma inglés como “LASA” (*look alike-sound alike*), debido a que los mismos representan riesgo de errores de confusión, especialmente en los procesos de prescripción y dispensación, pero no necesariamente se asocian a una mayor probabilidad de causar problemas de seguridad o RAM graves (6).

En este contexto, se considera que un listado de medicamentos trazadores/señaladores podría ser una herramienta que podría ser útil para seleccionar los pacientes que más se pueden beneficiar de los programas de SFT o farmacoseguridad. Por ello, el objetivo de este trabajo fue estructurar un listado de medicamentos, a partir de la revisión de estudios clínicos que evidencian la utilización de medicamentos que cumplen con los parámetros de medicamento trazador.

Obtención de los datos

Revisión estructurada en PubMed/Medline para identificar medicamentos asociados a RAM graves o moderadas con una frecuencia igual o superior a 10%.

Se realizó una revisión estructurada en PubMed/Medline de estudios relacionados con el reporte de medicamentos asociados a la presentación de RAM, clasificadas como graves o moderadas y con una frecuencia igual o superior a 10%, en español e inglés, desde abril de 2004 a abril de 2014, en humanos mayores de 19 años y con acceso a texto completo. Para ello, se realizó una búsqueda con el término (mesh): “*Adverse Drug Reaction Reporting Systems*”. Para seleccionar los artículos, se revisó inicialmente el título y el resumen, utilizando como criterios de inclusión: a) estudios institucionales con reportes de prevalencia de RAM en diferentes grupos de medicamentos, y b) estudios con información de medicamentos utilizados para el tratamiento de RAM o antídotos. Como criterios de exclusión se utilizaron: a) estudios centrados en un medicamento o en un grupo farmacológico específico, b) estudios con reportes de RAM para medicamentos utilizados en una patología específica, y c) artículos con reporte de RAM sin alusión a los medicamentos asociados (reportes de RAM atribuidas a grupos farmacológicos sin especificar un medicamento en particular).

De los artículos seleccionados se consignó la siguiente información: medicamentos asociados a las RAM, clasificación farmacológica, frecuencia del evento, descripción de la RAM, población de estudio y resultados, clasificación de la gravedad de la RAM (descrita en el artículo) y referencia bibliográfica.

Posteriormente:

- Se consolidó la información del total de artículos revisados.
- Los medicamentos o grupos farmacológicos se organizaron por orden alfabético.
- Se halló el promedio (porcentaje) de frecuencia de RAM para los medicamentos mencionados en varios artículos, y se registró el número de artículos en los cuales se hizo mención del medicamento.

Luego, se procedió a eliminar del listado los grupos farmacológicos sin mención del medicamento específico y los medicamentos en los que no se mencionaba la descripción de la RAM. Finalmente, en consenso con el grupo de investigación, los medicamentos de la revisión se depuró, utilizando los siguientes criterios: a) Reportes de RAM clasificadas, acorde con la gravedad, como moderada, grave o letal; y b) frecuencia de RAM mayor a 10%.

Elaboración del listado de medicamentos trazadores

La lista de medicamentos identificados en la revisión se comparó y complementó con los fármacos incluidos la lista de medicamentos de alta alerta de organismos o asociaciones internacionales (2, 7, 8) y con la de medicamentos utilizados como antídotos o para el tratamiento de RAM (9-66) (Anexo 1).

Resultados

En la búsqueda se identificaron 868 artículos, de los cuales, con la lectura del título y resumen, se excluyeron 492 y se seleccionaron 376 para revisión del texto completo. A partir de su lectura, se excluyeron otros 249 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y se procedió al análisis y clasificación de cada uno de los artículos seleccionados y a la inclusión de 17 citas relacionadas; con un resultado final de 144 artículos. En la Figura 1 se presenta el diagrama de la selección.

El listado inicial de la revisión incluyó 1476 ítems, posteriormente y aplicando la metodología descrita anteriormente, se depuró a 851 ítems, luego, al consolidar la frecuencia promedio y el número de citas con sus respectivas referencias bibliográficas, se redujo a 327

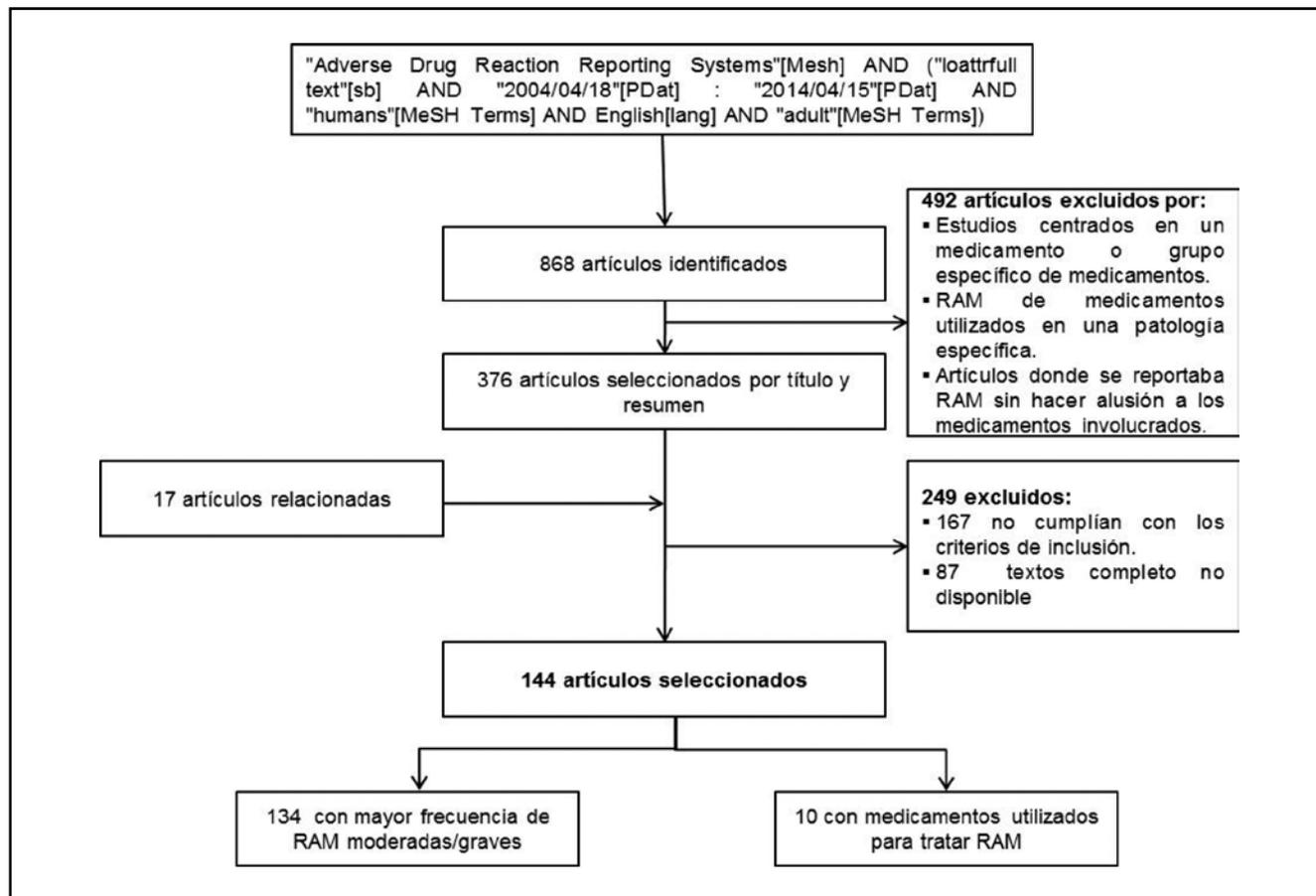


Figura 1. Diagrama de la selección de artículos para la revisión estructurada.

medicamentos. La aplicación del criterio de gravedad de la RAM (moderada – grave - letal), establecida en cada uno de los artículos revisados, y la complementación con el listado de “Alto Riesgo (alta alerta) del *Institute for Safe Medication Practices* – ISMP y los medicamentos utilizados para el tratamiento de RAM, generó un listado global de 139 medicamentos trazadores/señaladores. En el Anexo 1 se especifica el nombre de los medicamentos y la fuente que genera su inclusión: 1) revisión estructurada, 2) listado ISMP–2014, y/o 3) tratamiento de RAM). El detalle de la fuente para la inclusión del medicamento en el listado de medicamentos trazadores, precisando si fue una, dos o las tres, se ilustra en la Figura 2.

Discusión

A nivel mundial, los medicamentos se constituyen en una herramienta fundamental para el tratamiento y prevención de enfermedades y, por tanto, se requiere un uso adecuado de ellos. Por ello, desde hace ya varias décadas, organismos y asociaciones internacionales como la Organización Mundial de la salud - OMS (67) han diseñado estrategias para garantizar el uso seguro de los medicamentos. Por su parte, los programas de farmacoseguridad, farmacovigilancia y SFT, se han fortalecido en las instituciones de salud, con los aportes de químicos farmacéuticos y de los profesionales de la salud, los cuales han contribuido a la generación de procesos confiables sobre medicamentos (3).

Los resultados de esta revisión podrían brindar un aporte a las instituciones de salud, mediante la identificación de medicamentos trazadores y su utilidad en la selección de pacientes que deben ingresar a los programas de farmacoseguridad, especialmente como estrategia en la priorización y optimización de los recursos en salud.

El resultado más notorio de este trabajo fue la elaboración de un listado de medicamentos trazadores, donde el concepto “medicamento trazador/señalador” de pacientes con mayor probabilidad o riesgo de presentar RNM incluye tres aspectos: a) medicamentos con reportes de RAM de gravedad moderada, grave/letal) y con una prevalencia igual o superior al 10% (identificados por la revisión estructurada); b) los medicamentos de alto riesgo (alta alerta) definidos por el ISMP; y c) medicamentos utilizados para el tratamiento de efectos adversos causados por otros medicamentos (antídotos de medicamentos). Estos criterios se convierten en un soporte técnico-científico-clínico, al proceso de depuración de los 1476 medicamentos identificados inicialmente y, con ello, la generación de un listado con 139 medicamentos con posible utilidad para priorizar pacientes para programas de SFT o farmacoseguridad.

El listado global de medicamentos trazadores quedó constituido por: a) 111 (79.8%) medicamentos resultantes de la revisión estructurada; b) 56 (40.2%) medicamentos del listado ISMP; y c) 22 (15.8%) medicamentos utilizados para el tratamiento de RAM causadas por otros medicamentos, es el caso del biperideno, difenhidramina, hidroxicina, loperamida, protamina, fitomenadiona, glucagón, dextrosa 30-50%, naloxona, entre otros. Estos resultados podrían indicar que, durante los últimos 10 años, se han reportado un número significativo de RAM en la población general. En el caso de los 111 medicamentos identificados en la revisión, 68 (48.9%) son medicamentos no presentes en el listado ISMP o para tratar RAM, mientras que 36 (25.9%) son comunes a los definidos por el ISMP; cuatro (2.9%) (calcio poliestireno sulfonato, hidrocortisona, metilprednisolona y poliestireno sulfonato cálcico) coincidieron con el listado de medicamentos para el tratamiento de RAM, cuatro (2.9%) (dextrosa 30-50%, fosfato monopotásico, magnesio sulfato y vasopresina iv) fueron comunes entre el ISMP y tratamiento de RAM, y tres (2.1%) (potasio cloruro, prometazina y solución hipertónica) fueron comunes en las tres fuentes utilizadas (Figura 2). Se espera que este listado, además facilite la labor de priorización de los pacientes que más se pueden beneficiar de los programas de fármaco seguridad o SFT.

El listado de medicamentos de “Alta Alerta”, propuesto por el ISMP (2) como medicamentos que presentan mayor riesgo de causar daños significativos en los pacientes, se acompaña de la recomendación de establecer estrategias para identificar estos medicamentos en las instituciones, con el fin de disminuir los riesgos en su uso. Por tanto, la presente propuesta de “medicamentos trazadores/señaladores” podría hacer parte de estrategias de identificación y contextualización de pacientes susceptibles de SFT, de esta forma se generaría mayor conocimiento de estos medicamentos y se lograría disminuir el riesgo de daños en los pacientes, además el listado se enfoca en medicamentos específicos, y no en grupos farmacológicos para evitar las confusiones en los profesionales clínicos al momento de definir y priorizar la atención.

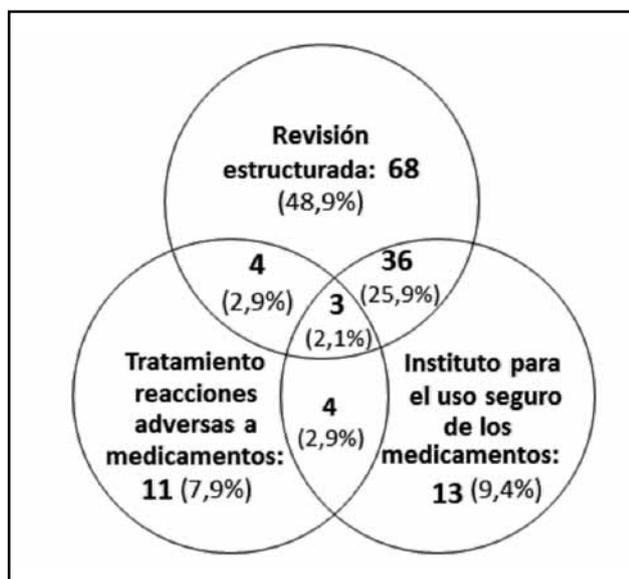


Figura 2. Distribución de los medicamentos trazadores, acorde con la fuente de su inclusión: revisión estructurada, listado Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP), tratamiento de reacciones adversas o sus posibles combinaciones.

Sin embargo, la funcionalidad y utilidad práctica del listado, para identificar y priorizar los pacientes que más se pueden beneficiar de los programas de farmacoseguridad o SFT debe ser evaluada en un estudio realizado con dicho objetivo.

Conclusiones

Se definió un listado de 139 medicamentos con mayor probabilidad de causar problemas de seguridad o trazadores para identificar y seleccionar los pacientes que más se pueden beneficiar de los programas de SFT o farmacoseguridad. Sin embargo, se requiere la realización de estudios diseñados para evaluar la utilidad práctica de dicho listado en el cumplimiento de dicha finalidad.

Limitaciones

En la revisión bibliográfica se utilizó solo la base de datos PubMed/Medline para llevar a cabo la búsqueda estructurada de la literatura. En general, se recomienda que la búsqueda

estructurada incluya el uso de dos o más bases de datos; sin embargo, esta limitación pudo disminuirse mediante la búsqueda en las referencias de los artículos seleccionados y en la inclusión de artículos publicados en inglés y español con artículos relacionados.

El listado de medicamentos trazadores definido está compuesto por medicamentos de uso global, algunos de ellos no comercializados y disponibles en países como Colombia; por ello, cada institución debería realizar la contextualización del listado a las características del respectivo país y tipo de pacientes atendidos.

Fuentes de financiación

El Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia ha recibido apoyo del Programa de Sostenibilidad del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia. 2014-2015

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés con este artículo.

Anexo 1. Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada (Referencia)	ISMP-2014 (Referencia)	Tratamiento de RAM (Referencia)
1. Abacavir	Antiretroviral (anti-VIH/SIDA)	X		
		(9)		
2. Abciximab	Inhibidor de agregación plaquetaria	X		
		(7)		
3. Acenocumarol	Anticoagulante	X		
		(7, 8)		
4. Acetaminofén	Analgésico - antipirético	X		
		(10-20)		
5. Ácido acetilsalicílico	Antiinflamatorio no esteroideo	X		
		(11- 14, 19, 21-33)		
6. Adenosina	Terapia cardiaca	X		
		(8)		
7. Albuterol	Agonista beta-2 adrenérgico (broncodilatador)	X		
		(11, 28)		
8. Alfentanilo	Analgésico opioide	X	X	
		(34)	(2)	
9. Alprazolam	Ansiolítico - benzodiacepina	X		
		(10)		
10. Alteplasa	Enzimas – agente antitrombótico	X	X	
		(7, 8)	(2)	
11. Amiodarona	Antiarrítmico	X	X	
		(7, 14, 16, 28, 30, 33)	(2)	
12. Amoxicilina	Antibiótico	X		
		(11, 13, 21, 25, 35-37)		

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
13. Amoxicilina/ clavulánico	Antibiótico	X		
		(13, 15, 18, 19, 28)		
14. Anfotericina B	Antifúngico	X	X	
		(7, 15, 28, 38)	(2)	
15. Apixaban	Agente antitrombótico - inhibidor directo Factor Xa	X	X	
		(8)	(2)	
16. Apomorfina	Emético – agonista dopaminérgico no ergótico	X		
		(10)		
17. Argatroban	Agente antitrombótico - inhibidor directo de trombina		X	
			(2)	
18. Atenolol	Bloqueante beta-2	X		
		(12, 21, 37, 39)		
19. Atracurio	Relajante muscular de acción periférica	X		
		(8)		
20. Atropina	Agente contra padecimientos funcionales de estómago e intestino - antiespasmódico	X		
		(8)		
21. Bicarbonato sódico	Solución electrolítica			X
				(8)
22. Biperideno	Anticolinérgico			X
				(40)
23. Bivalirudin	Agente antitrombótico - inhibidor directo de trombina		X	
			(2)	
24. Bromocriptina	Antiparkinsoniano – agonista dopaminérgico no ergótico	X		
		(10)		
25. Butalbital	Ansiolítico - barbitúrico	X		
		(10)		
26. Cafeína	Alcaloide - xantinas	X		
		(10, 41)		
27. Calcio cloruro	Solución electrolítica			X
				(8)
28. Calcio gluconato	Suplemento mineral			X
				(8)
29. Calcio poliestireno sulfonato	Electrolito - resina de intercambio catiónico	X		X
		(28, 42)		(8)
30. Carbamazepina	Anticonvulsivante	X		
		(9, 10, 15, 17, 43, 44)		
31. Cefalexina	Antibiótico - cefalosporinas	X		
		(11, 13, 19, 35)		
32. Cefazolina	Antibiótico - cefalosporinas	X		
		(11, 16, 35)		

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
33. Cisatracurio	Relajante muscular de acción periférica	X		
		(8)		
34. Cisplatino	Antineoplásico – derivados de platino	X	X	
		(9, 18, 28, 45, 46)	(2)	
35. Citarabina	Antineoplásico – antimetabolito	X	X	
		(28, 45)	(2)	
36. Clometiazol	Hipnótico - sedante	X		
		(10)		
37. Clozapina	Antipsicótico atípico	X		
		(10, 17, 31, 32)		
38. Codeína	Analgésico opioide	X		
		(10)		
39. Dabigatran	Agente antitrombótico - inhibidor directo de la trombina	X	X	
		(7, 8)	(2)	
40. Dabigatran etoxilato	Agente antitrombótico - inhibidor directo de trombina		X	
			(2)	
41. Dalteparina	Heparina de bajo peso molecular	X	X	
		(32)	(2)	
42. Dantroleno	Relajante muscular de acción directa	X		
		(8)		
43. Dexmedetomidina	Hipnótico, sedante		X	
			(2)	
44. Dextrosa 30-50%	Nutriente		X	X
			(2)	(47, 48)
45. Diazepam	Ansiolítico - benzodiacepina	X		
		(10, 16, 23, 30, 48-50)		
46. Difenhidramina	Antihistamínico de primera generación			X
				(47, 48)
47. Digoxina	Inotrópico positivo – antiaritmico	X	X	
		(7, 14, 24, 27, 28, 30, 33, 42, 51-56)	(2)	
48. Dipiridamol	Inhibidor de agregación plaquetaria	X		
		(8)		
49. Dipirona (metamizol)	Analgésico - antipirético	X		
		(10, 14)		
50. Dobutamina	Inotrópico positivo - agonista B1-adrenérgico	X		
		(8)		
51. Donepezilo	Inhibidor de la enzima colinesterasa (antidemencia)	X		
		(57)		
52. Dopamina	Estimulante cardíaco – agente adrenérgico y dopaminérgico	X		
		(7)		

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
53. Enoxaparina	Heparina de bajo peso molecular	X	X	
		(7, 19, 23, 28)	(2)	
54. Entacapona	Inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (antiparkinsoniano)	X		
		(10)		
55. Epinefrina	Simpaticomimético - estimulante alfa y beta-adrenérgico	X	X	
		(7, 19)	(2)	
56. Epoprostenol	Agente antitrombótico		X	
			(2)	
57. Eptifibatida	Inhibidor de la agregación plaquetaria - inhibidor glicoproteína IIb/IIIa		X	
			(2)	
58. Esmolol	Bloqueante beta-1	X		
		(7)		
59. Etilefrina	Estimulante cardíaco – Agente adrenérgico y dopaminérgico	X		
		(8)		
60. Etomidato	Anestésico general	X		
		(8)		
61. Fenilefrina	Agonista alfa-1 selectivo	X	X	
		(7, 8)	(2)	
62. Fenitoína	Antiepiléptico	X		
		(8, 10, 13, 15-17, 25, 54, 56)		
63. Fentanilo	Opioide anestésico	X		
		(10, 16, 17, 28, 34)		
64. Flecainida	Antiarrítmico	X		
		(8)		
65. Flumazenilo	Antídoto benzodiazepina	X		
		(8)		
66. Fondaparinux	Agente antitrombótico - Inhibidor directo factor Xa	X	X	
		(7, 8)	(2)	
67. Fosfato monopotásico	Solución electrolítica		X	X
			(2)	(8)
68. Furosemida	Diurético del ASA	X		
		(11, 16, 23, 28, 37, 58)		
69. Galantamina	Inhibidor de la enzima colinesterasa (antidemencia)	X		
		(57)		
70. Glibenclamida	Antidiabético oral	X	X	
		(7, 8, 20, 32, 59)	(2)	
71. Glicazida	Antidiabético oral	X	X	
		(8)	(2)	
72. Glucagón	Hormona glicogenolítica			X
				(48, 52)

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
73. Heparina	Anticoagulante parenteral	X	X	
		(7, 11, 25, 31, 32, 39, 42, 60, 61)	(2)	
74. Hidrato de cloral	Hipnótico y sedante		X	
			(2)	
75. Hidrocortisona	Corticosteroide	X		X
		(28)		(8)
76. Hidroxicina	Antihistamínico de primera generación			X
				(52, 56)
77. Ibuprofeno	Analgésico antiinflamatorio no esteroideo	X		
		(11-13, 19, 24, 25, 28)		
78. Iloprost	Inhibidor de agregación plaquetaria	X		
		(8)		
79. Insulina	Antidiabético	X	X	
		(11, 12, 17-19, 22, 25, 28, 42, 51, 59, 60-63)	(2)	
80. Isoprenalina	Simpaticomimético agonista beta-1 y beta-2	X		
		(8)		
81. Ketamina	Anestésico general	X	X	
		(2, 19)	(2)	
82. Ketorolaco	Analgésico antiinflamatorio no esteroideo	X		
		(34)		
83. Labetalol	Bloqueante beta no selectivo (bloquea receptores beta-1 y beta-2)	X	X	
		(7, 8)	(2)	
84. Lepirudina	Agente antitrombótico - inhibidor directo de trombina	X		
		(7)		
85. Levodopa/carbidopa	Antiparkinsoniano	X		
		(10)		
86. Lidocaína	Antiarrítmico	X	X	
		(7, 42, 56, 64)	(2)	
87. Loperamida	Antidiarreico			X
				(56)
88. Lorazepam	Benzodiazepina	X		
		(10, 25, 30)		
89. Magnesio Sulfato	Aditivo para soluciones intravenosas - solución electrolítica		X	X
			(2)	(42)
90. Memantina	Antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (antidemencia)	X		
		(10, 57)		
91. Meperidina (Petidina)	Analgésico narcótico	X	X	
		(34)	(2)	
92. Metformina	Antidiabético oral	X	X	
		(8)	(2)	

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
93. Metilfenidato	Estimulante del sistema nervioso central	X		
		(10)		
94. Metilprednisolona	Corticosteroide	X		X
		(18, 19, 28, 38, 47, 48)		(8)
95. Metoprolol	Bloqueante beta-1 selectivo	X	X	
		(14, 23, 38)	(2)	
96. Metotrexato	Antineoplásico – antimetabolito	X	X	
		(9, 16, 25, 28, 31, 45, 59)	(2)	
97. Metronidazol	Antiparasitario- antiamebiano	X		
		(18, 56, 64)		
98. Midazolam	Benzodiazepina - inductor de anestesia	X	X	
		(7, 16, 38)	(2)	
99. Milrinona	Inotrópico positivo – antiarrítmico		X	
			(2)	
100. Morfina	Analgésico opiáceo	X	X	
		(10, 11, 17, 19, 24, 28, 34, 39, 62)	(2)	
101. Nalbufina	Analgésico opioide	X		
		(34)		
102. Naloxona	Antídoto morfina			X
				(48)
103. Nicotina	Parasimpaticomimético	X		
		(10)		
104. Nitroprusiato de sodio	Antihipertensivo	X	X	
		(7, 8)	(2)	
105. Noradrenalina	Simpaticomimético estimula receptores alfa y beta	X	X	
		(7,8)	(2)	
106. Olanzapina	Antipsicótico atípico	X		
		(10, 12, 16,-18, 25, 32, 44)		
107. Oxitocina	Hormona hipofisaria, hipotalámica	X	X	
		(7, 8)	(2)	
108. Papaveretum	Analgésico opioide	X	X	
		(34)	(2)	
109. Poliestireno sulfonato cálcico	Resina de intercambio iónico	X		X
		(47, 48, 56)		(8)
110. Potasio cloruro	Electrolito	X	X	X
		(2, 7, 11, 53, 60, 61)	(2)	(8)
111. Pregabalina	Anticonvulsivante	X		
		(10, 12, 23)		
112. Prometazina	Antihistamínico de primera generación	X	X	X
		(7, 30)	(2)	(51)

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
113. Propafenona	Antiarrítmico	X		
		(8)		
114. Propofol	Inductor de anestesia	X	X	
		(10, 19)	(2)	
115. Propranolol	Bloqueante - beta no selectivo	X	X	
		(28, 30, 32)	(2)	
116. Protamina	Antagonista de la heparina			X
				(19, 47, 48)
117. Recteplasa	Enzimas – agente antitrombótico		X	
			(2)	
118. Remifentanilo	Anestésico opioide	X		
		(8)		
119. Rivaroxaban	Agente antitrombótico - inhibidor directo Factor Xa		X	
			(2)	
120. Rivastigmina	Psicoanaléptico –anticolinesterasa	X		
		(10, 57)		
121. Rocuronio	Relajante muscular de acción periférica	X	X	
		(7, 8)	(2)	
122. Solución salina hipertónica	Electrolito - disminución de la presión intracraneana con beneficios sobre la macro y microcirculación	X	X	X
		(7, 61)	(2)	(42)
123. Succinilcolina	Relajante muscular de acción periférica		X	
			(2)	
124. Suxametonio	Relajante muscular de acción periférica	X		
		(7, 8)		
125. Tenecteplasa	Enzimas – agente antitrombótico	X	X	
		(7, 8)	(2)	
126. Teofilina	Xantina	X		
		(18, 43)		
127. Tintura de opio	Analgésico opioide		X	
			(2)	
128. Tirofiban	Inhibidor de agregación plaquetaria	X		
		(7)		
129. Trimetoprim/sulfametoxazol	Antibiótico	X		
		(11-13, 28, 31, 65)		
130. Urokinasa	Enzimas – agente antitrombótico	X		
		(7)		
131. Vancomicina	Antibiótico	X		
		(11, 16, 18, 28, 38, 39, 52, 56, 64, 66)		
132. Vareniclina	Agonista parcial de la nicotina	X		
		(10, 12)		

Anexo 1 (continuación). Listado general de medicamentos trazadores.

Medicamentos	Grupo farmacológico	Fuente de inclusión del medicamento		
		Revisión estructurada [Referencia]	ISMP-2014 [Referencia]	Tratamiento de RAM [Referencia]
133. Vasopresina	Hormona antidiurética		X	X
			(2)	(8)
134. Vecuronium	Relajante muscular de acción periférica		X	
			(2)	
135. Verapamilo	Antihipertensivo – bloqueador canales de calcio	X		
		(8)		
136. Vitamina – K1 (fitomenadiona)	Antídoto warfarina- coagulantes y hemostáticos			X
				(35, 47, 48, 52, 56, 62)
137. Warfarina	Anticoagulante oral	X	X	
		(9, 11, 13, 17, 21, 22, 24, 25, 31, 32, 42, 52, 54, 58, 62)	(2)	
138. Zolpidem	Hipnótico	X		
		(10, 21, 23)		
139. Zopiclona	Hipnótico	X		
		(10)		

ISMP: Institute for Safe Medication Practices; **RAM:** reacción adversa a medicamento.

Referencias

- Cohen H, Mandrack MM. Application of the 80/20 rule in safeguarding the use of high-alert medications. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2002 Dec; **14** (4): 369-74. (Huntingdon – USA).
- ISMP. List of High Alert Medications in Acute Care Setting. Report actual and potential medication errors to the ISMP National Medication Errors Reporting Program (ISMP MERP). 2014. Website (www.ismp.org).
- Amariles P, Hincapié J, Jiménez C, Gutiérrez F, Giraldo N. Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico. Medellín: 2011. ISBN: 978-958-99075-5-9.
- Otero, M.J. Domínguez-Gil, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: Una patología emergente. *FarmHosp* 2000; **24** (4): 258-266.
- Díaz Mato I, Manchón EF, Díaz Robbio I. Farmacovigilancia vs Reacciones Adversas a Medicamentos. Revisión. Disponible en www.ilustrados.com/tema/7547/farmacovigilancia-reaccion-adversa-medicamentosa-Trabajo-revision-html.
- Bryan R, Aronson JK, ten Hacken P, Williams A, Jordan S. Patient Safety in Medication Nomenclature: Orthographic and Semantic Properties of International Nonproprietary Names. *PLoS ONE.* 2015; **10** (12): 1-16.
- ISMP - España. Lista de Medicamentos de Alto Riesgo. Septiembre 2012. Website (<http://www.ismp-espana.org/ficheros/cuestionario.pdf>)
- España - Gerencia de Atención Integrada, Alcazar de San Juan, SESCAM, España. Servicio de Farmacia, Hospital de la Mancha. Listado de medicamentos del alto riesgo. Version 1 junio 2014, Revisión Junio 2015. Website (http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/docinteres/2014/medicamentos_alto_riesgo_junio2014.doc)
- Shaw K, Amstutz U, Castro-Pastrana L, Loo TT, Ross CJ, Ito S, et al. Pharmacogenomic investigation of adverse drug reactions (ADRs): the ADR prioritization tool, APT. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013; **20** (2): e110-27.
- Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013 Jun **13**; 14:30.
- Lefkowitz A, Zarowitz B. Top 10 lists—medications associated with adverse events and medications involved with errors. *Geriatr Nurs*, 2007; **28** (5).
- Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011 May; **15** (20): 1-234, iii-iv.
- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annett JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006 Oct 18; **296** (15): 1858-66.
- 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 Oct; **21** (5): 453-7.
- Kwon H, Lee SH, Kim SE, Lee JH, Jee YK, Kang HR, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. *J Korean Med Sci.* 2012 Mar; **27** (3): 268-73.
- Lobo MG, Pinheiro SM, Castro JG, Momenté VG, Pranchevicius MC. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013 Jan 8; **14**: 5.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10; **167** (16): 1752-9.
- Rehan HS, Chopra D, Sah RK, Mishra R. Adverse drug reactions: trends in a tertiary care hospital. *Curr Drug Saf.* 2012 Nov 1; **7** (5): 384-8.
- Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013 Jul; **68** (7): 929-37.
- Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, et al. Medication safety: are we there yet?: Comment on "Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients". *Int J Dermatol.* 2011 Jul; **50** (7): 877-80.
- Bäckström M, Ekman E, Mjörndal T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Jun; **63** (6): 613-8.
- Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol.* 2009 May 4; **9**: 8.
- Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Mar; **110** (13): 213-9.

24. **Hopf Y, Watson M, Williams D.** Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci.* 2008 Dec; **30** (6): 854-62.
25. **Jose J, Rao PG.** Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res.* 2006 Sep; **54** (3): 226-33.
26. **Kanaan AO, Donovan JL, Duchin NP, Field TS, Tjia J, Cutrona SL, et al.** Adverse drug events after hospital discharge in older adults: types, severity, and involvement of Beers Criteria Medications. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Nov; **61** (11): 1894-9.
27. **Michenot F, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL.** French Network of Pharmacovigilance Centres. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: A study from the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Oct; **15** (10): 735-40.
28. **Ramírez E, Rossignoli T, Campos AJ, Muñoz R, Zegarra C, Tong H, et al.** Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Jan; **69** (1): 97-110.
29. **Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Thuermann PA, Hasford J.** Drug-induced blood consumption: the impact of adverse drug reactions on demand for blood components in German departments of internal medicine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Oct; **111** (4): 240-7.
30. **Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PC.** Safety assessment of potentially inappropriate medications use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Sci.* 2011; **14** (2): 283-90.
31. **Wester K, Jönsson A, Spigset O, Hägg S.** Spontaneously reported fatal suspected adverse drug reactions: a 10-year survey from Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Feb; **16** (2): 173-80.
32. **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 Apr; **65** (4): 573-9.
33. **Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, et al.** Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Dec; **68** (12): 1667-76.
34. **Richardson J, Holdcroft A.** Results of forty years Yellow Card reporting for commonly used perioperative analgesic drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jun; **16** (6): 687-94.
35. **Chen CJ, Cheng CF, Lin HY, Hung SP, Chen WC, Lin MS.** A comprehensive 4-years survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec; **37** (6): 647-51.
36. **Meropol SB, Chan KA, Chen Z, Finkelstein JA, Hennessy S, Lautenbach E, et al.** Adverse events associated with prolonged antibiotic use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 May; **17** (5): 523-32.
37. **Tsang C, Majeed A, Banarsee R, Gnani S, Aylin P.** Recording of adverse events in English general practice: analysis of data from electronic patient records. *Inform Prim Care.* 2010; **18** (2): 117-24.
38. **Park S, In Y, Suh GY, Sohn K, Kim E.** Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Jan; **69** (1): 119-31.
39. **Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, et al.** Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *J Gen Intern Med.* 2010 Jan; **25** (1): 31-8.
40. **Martinez F, Forcen F, Shapov A, Martinez Moya A** Biperiden dependence: case report and literature review. *Case Rep Psychiatry.* 2012; **2012**: 949256.
41. **No authors listed.** Adverse drugs reactions in Canada. *Can Fam Physician.* 2005 May; **51**: 710-2.
42. **Cohen H, Mandrack MM.** Application of the 80/20 rule in safeguarding the use of high-alert medications. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2002 Dec; **14** (4): 369-74.
43. **Danza A, López M, Vola M, Alvarez-Rocha A.** Adverse cutaneous reactions to drugs among hospitalized patients: a one year surveillance). *Rev Med Chil.* 2010 Nov; **138** (11): 1403-9.
44. **Greil W, Häberle A, Schuhmann T, Grohmann R, Baumann P.** Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jul 2; **143**: w13772.
45. **Egbring M, Far E, Knuth A, Roos M, Kirch W, Kullak-Ublick GA.** Performance of different data sources in identifying adverse drug events in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Sep; **67** (9): 909-18.
46. **Park CS, Kim TB, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, et al.** The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Sep; **17** (9): 919-25.
47. **Kane-Gill SL, Bellamy CJ, Verrico MM, Handler SM, Weber RJ.** Evaluating the positive predictive values of antidote signals to detect potential adverse drug reactions (ADRs) in the medical intensive care unit (ICU). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec; **18** (12): 1185-91.
48. **McIntosh ST, Petropoulos JB.** Using data from automated dispensing units to identify adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Nov 15; **62** (22): 2397-400.
49. **Ackroyd-Stolarz SA, MacKinnon NJ, Murphy N, Gillespie E, Zed PJ.** Adverse events related to medications identified by a Canadian poison centre. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011; **18** (2): e250-6.
50. **Schubert I, Küpper-Nybelen J, Ihle P, Thümann P.** Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Jul; **22** (7): 719-27.
51. **Almut G, Winterstein, Randy C, Hatton, Ricardo Gonzalez-Rothi, Thomas E. Johns, Richard Segalam.** Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's Database of adverse drug reaction reports. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002 sep; **15**: 59.
52. **Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild JM, Debellis K, Seger AC, et al.** Strategies for detecting adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2004 Nov-Dec; **11** (6): 492-8.
53. **Handler SM, Wright RM, Ruby CM, Hanlon JT.** Epidemiology of medication-related adverse events in nursing homes. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Sep; **4** (3): 264-72.
54. **Leonard CE, Haynes K, Localio AR, Hennessy S, Tjia J, Cohen A, et al.** Diagnostic E-codes for commonly used, narrow therapeutic index medications poorly predict adverse drug events. *J Clin Epidemiol.* 2008 Jun; **61** (6): 561-71.
55. **Sommet A, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL.** A comparative study of adverse drug reactions during two heat waves that occurred in France in 2003 and 2006; Association of French Pharmacovigilance Centres. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Mar; **21** (3): 285-8.
56. **Steven M. Handler, Richard L. Altman, Subashan Perera, Joseph T. Hanlon, Stephanie A. Studenski, James E. Bost, et al.** A Systematic Review of the Performance Characteristics of Clinical Event Monitor Signals Used to Detect Adverse Drug Events in the Hospital Setting. *J Ameri Med Inform Associ.* 2007 July-August; **14** (4).
57. **Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD.** Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jun; **59** (6): 1019-31.
58. **Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, Bradley T, Hägg S.** A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Aug; **68** (8): 1183-9.
59. **Pourseyed S, Fattahi F, Pourpak Z, Gholami K, Shariatpanahi SS, Moin A, et al.** Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Feb; **18** (2): 104-10.
60. **Cohen H.** Protecting patients from harm: reduce the risks of high-alert drugs. *Nursing.* 2007 Sep; **37** (9): 49-55.
61. **Cohen M, No authors listed.** 'High-alert' medications and patient safety. *Int J Qual Health Care.* 2001 Aug; **13** (4): 339-40.
62. **Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL.** Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9; **162** (16): 1897-903.
63. **Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER.** Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar; **69** (3): 673-81.
64. **Baniasadi S, Fahimi F, Shalviri G.** Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Apr; **102** (4): 408-11.
65. **Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F.** Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res.* 2005 Mar; **51** (3): 269-74.
66. **Shin YS, Lee YW, Choi YH, Park B, Jee YK, Choi SK, et al.** Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; **18**(10): 910-5.
67. **Organización Mundial de la Salud.** Resolución WHA55.18. Ginebra: 2002.