

Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo

Adverse drug events in hospitalized patients: prevalence, causes and risk factors.

María del Rocío Hernández-Morales,¹ Jorge Manuel Ramírez-Sánchez,² Eleazar Mancilla-Hernández,³ Norma Lara-Dávalos,⁴ Samara Nazarala-Sánchez,¹ Margarita Aguirre-Barbosa⁵

¹ Servicio Alergia e Inmunología, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

² Área de Investigación, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

³ Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México.

⁴ Servicio de Farmacovigilancia, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

⁵ CEMEVI, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

Correspondencia

María del Rocío Hernández Morales
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 29-03-2023

Aceptado: 21-04-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1117

ORCID

María del Rocío Hernández Morales

0000-0002-5779-138X

Jorge Manuel Ramírez Sánchez

0000-0003-2813-1865

Eleazar Mancilla Hernández

0000-0001-9870-8039

Norma Lara Dávalos

0000-0002-5738-9235

Samara Nazarala Sánchez

0000-0002-1393-2435

Margarita Aguirre Barbosa

0000-0001-9637-0054

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia, causas y factores de riesgo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos.

Métodos: Estudio de casos y controles, observacional y analítico, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos, atendidos en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México, entre junio de 2019 y junio de 2021. Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, frecuencias, promedios, razón de momios, χ^2 y regresión logística binaria múltiple. Los datos se analizaron con el programa Statistical Package, for the Social Sciences 23.

Resultados: Se registraron 132 pacientes (66 casos y 66 controles). Del grupo de casos se informaron 26 pacientes atendidos por error de medicación y 40 con reacción adversa a medicamentos. La prevalencia de eventos adversos a medicamentos fue del 3.6%. Los medicamentos y factores asociados con eventos adversos más reportados fueron: antibióticos, antiinflamatorios; edad promedio de 35 años (DE: 17.41); sexo: 39.3% hombres, 60.7% mujeres; servicios reportados con mayor atención: Urgencias y Cirugía; vía administración frecuente: intravenosa (32.3%); síntomas principales: cutáneos; síntomas asociados con reacciones adversas a medicamentos: tipo A prurito [RM: 8.5, $p = 0.001$ (IC95%: 0.035-0.393)], tipo B prurito [RM: 11, $p = 0.001$ (IC95%: 0.021-0.368)]; urticaria [RM: 19, $p = 0.005$ (IC95%: 0.007-0.412)]. Los factores riesgo asociados con eventos adversos fueron: género femenino [RM: 2.6, $p = 0.05$ (IC95%: 1.33-5.43)], antecedente de alergia [RM: 3.4, $p = 0.033$ (IC95%: 1.04-8.40)] y estancia intrahospitalaria prolongada [RM: 5.4, $p = 0.023$ (IC95%: 3.82-6.74)].

Conclusiones: La mayor parte de los eventos adversos a medicamentos se originan por errores de medicación o reacciones adversas a fármacos tipo A; sin embargo, ambos pueden prevenirse. La seguridad del paciente debe ser prioridad al momento de prescribir cualquier tipo de medicamento.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamentos; error de medicación; hipersensibilidad a los fármacos.

Abstract

Objective: To determine prevalence, causes and risk factors of ADE in hospitalized patients of a General Hospital.

Methods: Observational and analytical case-control study, carried out in patients hospitalized for adverse drug events, treated at the Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, in Puebla, Mexico, between, June 2019 to June 2021. For the statistical analysis, percentages, frequencies, means, odds ratio, χ^2 , and multiple binary logistic regression were used. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 23 program.

Results: A total of 132 patients (66 cases and 66 controls) were registered. Of the group of cases, 26 patients treated for medication error and 40 with adverse drug reaction were reported. The prevalence of adverse drug events was 3.6%. The drugs and factors associated with the most reported adverse events were: antibiotics, anti-inflammatories; average age of 35 years (SD: 17.41); gender: 39.3% men, 60.7% women; services reported with the greatest attention: Emergencies and Surgery; frequent route of administration: intravenous (32.3%); main symptoms: skin; symptoms associated with adverse drug reactions: type A pruritus [OR: 8.5, $p = 0.001$ (CI95%: 0.035-0.393)], type B pruritus [OR: 11, $p = 0.001$ (CI95%: 0.021-0.368)]; urticaria [OR: 19, $p = 0.005$ (CI95%: 0.007-0.412)]. Risk factors associated with adverse events were: female gender [OR: 2.6, $p = 0.05$ (CI95%: 1.33-5.43)], history of allergy [OR: 3.4, $p = 0.033$ (CI95%: 1.04-8.40)] and prolonged hospital stay [OR: 5.4, $p = 0.023$ (CI95%: 3.82-6.74)].

Conclusions: The majority of ADEs were EM or ADR type A, both preventable reactions, so patient safety should be a priority when prescribing.

Keywords: Adverse drug reaction; Medication error; drugs hypersensitivity.

ANTECEDENTES

Los eventos adversos provocados por medicamentos comprenden la categoría más grande de reacciones farmacológicas experimentadas por pacientes hospitalizados, y representan aproximadamente el 19% de todas las lesiones. Se asocian con elevada morbilidad y mortalidad, hospitalizaciones prolongadas y altos costos médicos.^{1,2}

Los eventos adversos a medicamentos incluyen, principalmente: 1) reacciones adversas por los fármacos y 2) errores de medicación. Las reacciones adversas por medicamentos o eventos adversos no prevenibles se originan por las propiedades de los fármacos. Estas, a su vez, se clasifican en reacciones adversas a medicamentos tipo A, algunas veces denominadas reacciones aumentadas, que son “dosis dependientes” y predecibles de la base farmacológica del medicamento;³ y las reacciones tipo B, que no pueden evitarse porque son inherentes al paciente, y representan reacciones idiosincrásicas y no predecibles acerca de la base farmacológica. Los errores de medicación ocurren durante el periodo de consumo del fármaco, independientemente

de si se produjo una lesión o si el potencial de lesión estaba presente, y pueden originarse por prescripción, dosis, vía de administración, horario, preparación, técnica de administración, etc.⁴ Los eventos adversos a medicamentos pueden ocurrir en cualquier área del hospital. Dos de los entornos más comunes son durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en las horas libres (noches y fines de semana).⁵ Los pacientes pediátricos, adultos mayores y sujetos con múltiples comorbilidades tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos a medicamentos.

Los eventos adversos en pacientes hospitalizados se han asociado con diferentes clases de medicamentos: anticoagulantes, anti-hiperglucémicos, sedantes, narcóticos, antibióticos, antipsicóticos y agentes quimioterapéuticos; no obstante, aunque pueden originarse por cualquier fármaco.⁶ Existen diversos estudios acerca de los factores de riesgo de eventos adversos a medicamentos; sin embargo, su cobertura es limitada.

En México, los reportes de eventos adversos a medicamentos son muy pocos, quizá debido al deficiente sistema de farmacovigilancia. Se sabe que cada institución

médica debe reportar 120 eventos a COFEPRIS al año, y cada país informar un mínimo de 22,000 eventos al Programa Internacional de la OMS. La mala calidad de reportes ubica a México por debajo de los estándares internacionales. Los eventos adversos a medicamentos son un problema de salud pública que involucran la participación de varios elementos, la mayor parte podrían evitarse o prevenirse, principalmente los errores de medicación. Desafortunadamente, las reacciones adversas a medicamentos tipo B no pueden evitarse, porque son inherentes al paciente. En México existen pocos estudios que mencionan o cuantifican los eventos adversos a medicamentos, por lo que es importante conocer su frecuencia, categorizarlos por tipos, identificar los principales errores de medicación y los fármacos implicados, además de los factores de riesgo asociados.

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia, causas y factores de riesgo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos.

MÉTODOS

Estudio de casos y controles, observacional y analítico, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos, atendidos en el servicio de Farmacovigilancia del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. de Puebla, entre junio de 2019 y junio de 2021.

Los *criterios de inclusión* fueron: informes con sospecha de eventos adversos a medicamentos atendidos en el servicio de Farmacovigilancia, y expediente clínico completo con variables a estudiar (grupo de casos); y pacientes hospitalizados en el mismo periodo, sin reporte de eventos adversos a medicamentos (grupo control); la selección de pacientes fue en relación 1:1 (por la contingencia de pandemia). *Criterios de exclusión*: informes de eventos adversos a medicamentos de pacientes que se hubieran trasladado a otra institución médica o pertenecieran a otra dependencia de seguridad social. *Criterios de eliminación*: sujetos que hubieran registrado altas voluntarias durante su internamiento, cuya causa no se relacionara con eventos adversos a medicamentos.

Procedimiento

Se revisaron los informes de sospecha de eventos adversos a medicamentos y expedientes clínicos por

dos observadores, el primero fue el encargado del Departamento de Farmacovigilancia, quien informó al segundo para que en consenso se determinara el tipo de evento adverso. Se recabaron las variables de peso, edad, género, descripción del evento adverso (tipo de reacción, vía de administración, horario de administración, inicio de la reacción tras su administración), síntomas, clasificación de gravedad de la reacción según la OMS, datos relacionados con el medicamento (causalidad con el algoritmo naranja), fármacos asociados con la enfermedad por la que fue administrado, medicamentos concomitantes y factores de riesgo (alteración de la función renal o hepática, exposición previa al mismo fármaco, comorbilidades, alergias, polifarmacia). Los casos identificados con “errores de medicación” fueron evaluados por el personal implicado, y se determinaron el tipo de error e interacción medicamentosa.

Análisis estadístico

El cálculo de la muestra para estudios epidemiológicos se realizó para población no finita, con una confiabilidad del 95% y margen de error del 5%. Las variables categóricas y cuantitativas se representaron en porcentajes y frecuencias, e IC95% (intervalos de confianza del 95%). Para las variables numéricas se calcularon promedios, desviación estándar y medianas. Se implementaron medidas de asociación a través de la razón de momios (RM), mediante la prueba de productos cruzados, y χ^2 para el análisis bivariado, con la intención de comparar los casos *versus* controles; además de la prueba de correlación de Pearson para dos variables numéricas. Se analizó un modelo de regresión logística binaria múltiple para identificar los factores de riesgo en forma grupal y regresión logística multinomial para variables dependientes de más de dos opciones. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Sciences) versión 23.

Principios éticos

La investigación se ajustó a las normas éticas, el reglamento de la ley General de salud en materia de investigación en salud, y la declaración de Helsinki.⁷ El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General de Puebla, con el número 9/ENS/INV/REV.

RESULTADOS

Se registraron 132 pacientes: 66 casos (26 con errores de medicación y 40 con reacciones adversas a medicamentos) y 66 controles. El total de pacientes atendidos durante el periodo de estudio fue de 1800, y se estimó una prevalencia de eventos adversos a medicamentos del 3.6%.

La frecuencia de eventos adversos a medicamentos por grupos de edad, con intervalos de 10 años, y la distribución de eventos (%) por sexo y servicio médico, además de la duración, administración y horario del fármaco se enlistan en el **Cuadro 1**. Los síntomas más frecuentemente relacionados con eventos adversos a medicamentos fueron las manifestaciones cutáneas, el prurito y eritema. **Figura 1**

Cuadro 1. Características de los pacientes con eventos adversos a medicamentos (errores de medicación y reacciones adversas a fármacos).

Variable		EM	RAM	Total
Grupo de edad	1 día-10a*	6 (9%)	5 (7.5%)	11 (16.6%)
	11-21 a	4 (6%)	7 (10.6%)	11 (16.6%)
	22-32a	4 (6%)	12 (18.1%)	16 (24.2%)
	33-43a	4 (6%)	10 (15.1%)	14 (21.2%)
	44-54a	6 (9%)	5 (7.5%)	11 (16.6%)
	55-65a	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3%)
	66-75a	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
	Total	26	40	66 (100%)
Edad promedio	35a DS (17.4)			
Sexo	Hombre	12 (18.1%)	14 (21.2%)	26 (39.3%)
	Mujer	13 (19.6%)	27 (40.9%)	40 (60.6%)
Servicio que atendió el evento adverso	Pediatría	4 (6%)	7 (10.6%)	11 (16.6%)
	Cirugía	9 (13.6%)	11 (16.6%)	20 (30.3%)
	Medicina Interna	3 (4.5%)	12 (18.1%)	15 (22.7%)
	Urgencias	8 (12.1%)	9 (13.6%)	17 (25.7%)
	UCI**	-	1 (1.5%)	1 (1.5%)
	Urgencias Pediatría	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
	UCIN ‡	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
Duración del evento adverso				
	< 1 h	6 (9%)	7 (10.6%)	13 (19.6%)
	1 h - 24 h	17 (25.7%)	29 (43.9%)	46 (69.6%)
	> 24 h	3 (4.5%)	4 (6%)	7 (10.6%)
Vía de administración del fármaco causal				
	Oral	3 (4.5%)	11 (16.6%)	14 (21.2%)
	Intravenosa	22 (33.3%)	27 (40.9%)	49 (74.2%)
	Tópica	-	2 (3%)	2 (3%)
	Nebulización	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
Horario de aplicación del fármaco causal				
	Matutino	10 (15.1%)	22 (33.3%)	32 (48.4%)
	Vespertino	4 (6%)	8 (12.1%)	12 (18.1%)
	Nocturno	12 (18.1%)	10 (15.1%)	22 (33.3%)

*a: años, **UCI: unidad de cuidados intensivos, ‡UCIN: cuidados intensivos neonatales.

De los pacientes con errores de medicación ($n = 26$) se identificaron: prescripción 4, omisión 1 y administración 21. Respecto del grupo de reacciones adversas a medicamentos ($n = 40$) se identificaron 22 casos con reacciones tipo A y 18 tipo B. Los medicamentos que generaron más efectos adversos fueron los antibióticos y antiinflamatorios.

El **Cuadro 2** muestra los síntomas con significación estadística ($p < 0.05$) respecto al tipo de reacción adversa a medicamento (tipo A y tipo B).

En los pacientes con reacciones de tipo B, el prurito, urticaria, cefalea y ansiedad informaron un valor predictivo del 51% mediante el método de Nagelkerge.

Los factores de riesgo asociados con eventos adversos a medicamentos con mayor significación estadística se exponen en el **Cuadro 3**. La polifarmacia (más de

dos medicamentos) mostró ser un factor predisponente de reacciones adversas a medicamentos ($OR = 2.8$; $p = 0.08$), cerca de ser significativamente estadística.

Al analizar la variable “cantidad de fármacos” se encontró una correlación de Pearson de 0.86 en cuanto a la cantidad eventos adversos ($p = 0.139$).

DISCUSIÓN

La prevalencia de eventos adversos a medicamentos de este estudio fue del 3.6%, muy cercana al valor publicado en un estudio emprendido en 2080 pacientes en México, Perú, Brasil y Colombia, que reportó una prevalencia del 5.2%.⁸ Este dato difiere de lo reportado en un ensayo efectuado en Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú, con el auspicio del Ministerio de Salud Español, OPS y OMS, que reportó una prevalencia del 10.5%.⁹ En España, el estudio EPIDEA de 2017, citado por Mollar y sus colaboradores,¹⁰ informó una prevalencia menor del 1%.

Cabe mencionar que en nuestro estudio, la selección de pacientes se vio afectada por la pandemia de COVID-19, porque la institución médica solo permitió el ingreso de quienes requirieran hospitalización extrema, y esto pudo influir en los resultados.

Los eventos adversos a medicamentos incluyen las reacciones adversas y los errores de medicación. En esta investigación se encontraron menos errores de medicación que reacciones adversas, sobre todo de tipo A. Estos datos difieren de lo reportado por Benkirane y su grupo,¹¹ en su estudio multicéntrico de pacientes adultos y pediátricos marroquíes, quienes encontraron 108 incidentes (80 errores de medicación y 52 reacciones adversas a medicamentos). Nuestros resultados pueden ser alentadores, porque los errores de medicación implicados en la seguridad del paciente son prevenibles, y al identificar o registrar menos de estos eventos, supone mejores acciones preventivas.

Al respecto, el tipo de error de mediación más frecuente reportado en esta investigación fue la “administración”, similar a lo descrito por Benkirane y cols;¹² por lo tanto, es importante tomar en cuenta este factor para disminuir los errores de medicación.

Cuadro 2. Síntomas relacionados con el tipo de reacción adversa a medicamentos

Tipo de reacción adversa	Síntoma	OR*	IC95%‡		p**
Tipo A	Prurito	8.5	5.5-	11	.001
Tipo B	Urticaria	19	12-	28	.005
	Prurito	11	4.3-	15.6	.001
	Cefalea	45	24-	59	.012
	Ansiedad	11.3	4.5-	16	.039

RM*: razón de momios; IC95%‡: intervalo de confianza del 95%; p**: significación estadística.

Cuadro 3. Factores asociados con eventos adversos a medicación

Variable	Sig.*	RM**	IC95%‡	
			Inferior	Superior
Sexo femenino	.005	2.692	1.332	5.432
Comorbilidades	.000	0.036	0.008	0.174
Antecedente de alergia	.033	3.4	1.049	8.408
Estancia hospitalaria prolongada	.023	5.4	3.82	6.74
Polifarmacia (más de dos medicamentos)	.08	2.8	0.89	4.2

*Sig.: significación estadística; **RM, EXP (B): razón de momios; C95%‡: intervalo de confianza del 95%.



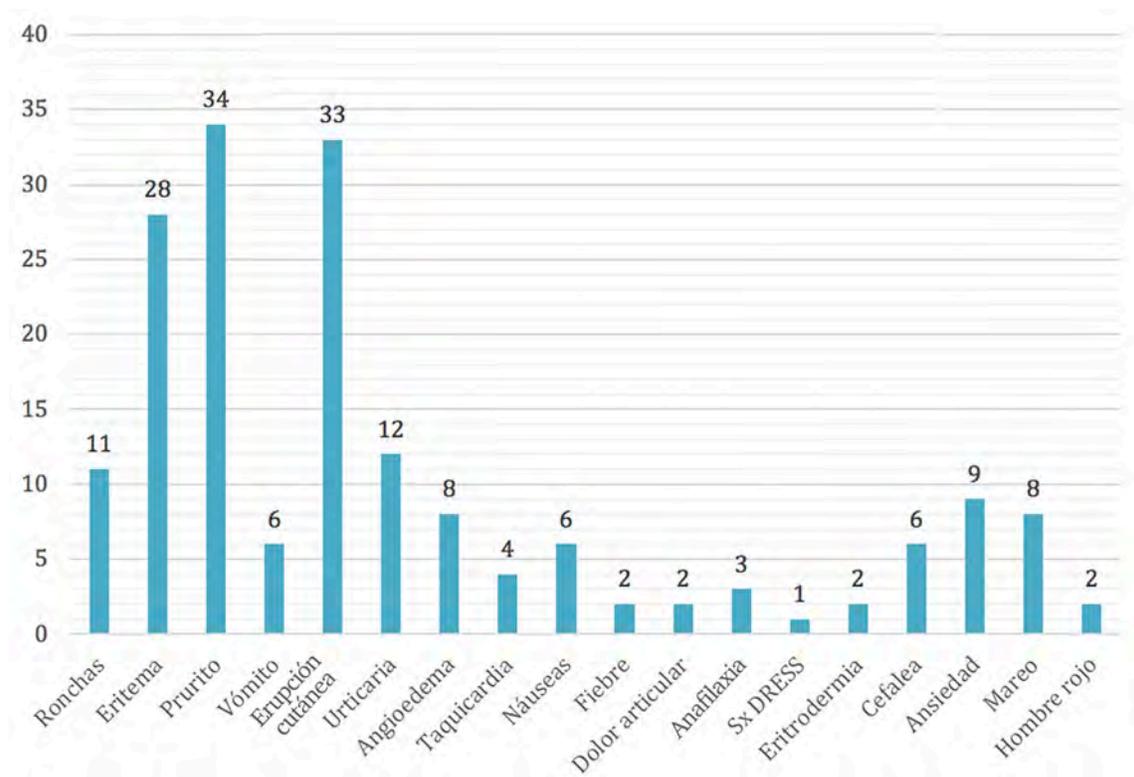


Figura 1. Frecuencia de síntomas provocados por eventos adversos a medicamentos.

Los medicamentos causales de eventos adversos informados en este estudio fueron los antibióticos (vancomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, imipenem, amoxicilina) y antiinflamatorios (ketoprofeno, ibuprofeno, clonixinato de lisina, paracetamol), similar a lo reportado por Kunac y sus colaboradores.¹² En relación con estos resultados, consideramos que los fármacos implicados varían en las diferentes instituciones. De acuerdo con el tipo de pacientes a los que se atiende, nuestro hospital es un nosocomio de segundo nivel, lo que justifica el tipo de medicamentos identificados.

Al analizar los síntomas de los pacientes se encontró que las manifestaciones cutáneas fueron las más comunes, como sucedió en el ensayo de Haile y cols,¹³ quienes encontraron que las alteraciones metabólicas, gastrointestinales, hematológicas y cutáneas fueron las más reportadas. Es importante recalcar que las manifestaciones clínicas, independientemente del tipo de reacción que las provoca, también se asocian con el tipo de medicamento al que se haya expuesto el paciente. Esto puede hacer que los síntomas varíen en los distintos estudios.

Los síntomas relacionados con las reacciones adversas a medicamentos también pueden variar. Al analizar las reacciones tipo B de nuestra investigación, el prurito, urticaria, cefalea y ansiedad reportaron un valor predictivo del 51% por el método de Nagelkerge, lo que permite considerar la posibilidad diagnóstica de reacciones adversas a medicamentos de este tipo, según la manifestación de los síntomas. Respecto a las reacciones tipo A, solo se encontró asociación con el prurito; por tanto, se requieren más investigaciones para evaluar esta variable.

La mayor parte de los eventos adversos a medicamentos aparecieron de forma aguda, es decir, en los primeros minutos u horas de recibir el tratamiento, y en cuanto al grado de severidad se informó “leve”; sin embargo, 6 casos tuvieron grados de severidad grave, con riesgo de muerte: 3 pacientes evolucionaron a anafilaxia, 1 a síndrome de DRESS y 2 a eritrodermia. No se informaron defunciones, empero es fundamental reducir este tipo de riesgos, incluso cuando son pocos los pacientes que pueden padecerlos.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con eventos adversos a medicamentos, al analizar la variable “polifarmacia” en las reacciones adversas a medicamentos tipo A, ésta representó un factor de riesgo, pero no alcanzó significación estadística, quizá debido al tamaño de la muestra, porque en la bibliografía no se encuentra bien descrita esta relación.^{14,15,16,17}

En cuanto a las comorbilidades, estas pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, y considerarse posibles factores de riesgo para eventos adversos a medicamentos. Las más reportadas en este estudio fueron: diabetes, hipertensión, alteraciones neurológicas y cardíacas, y neoplasias. Sin embargo, al analizar la variable “comorbilidades” como factor de riesgo de eventos adversos a medicamentos, no se encontró significación estadística. No obstante, Giordani y sus colaboradores^{18,19} informaron que los factores de riesgo intrínsecos para eventos adversos a medicamentos más prevalentes fueron: hipertensión, diabetes y neoplasias. Nuestro estudio no encontró esta relación, quizá también por el tamaño de muestra.

Cuando un paciente permanece hospitalizado por tiempo prolongado aumenta el riesgo de sufrir eventos no deseables. La estancia intrahospitalaria prolongada fue otra variable analizada en esta investigación y se encontró significación estadística para considerarse factor de riesgo. Este dato es similar a lo reportado por Vitorino y su grupo,²⁰ quienes demostraron que los eventos adversos a medicamentos están directamente asociados con la estadía hospitalaria prolongada.

Otras variables analizadas como factores de riesgo fueron el antecedente de alergia y el sexo femenino. Respecto a esta última, se sabe que los parámetros farmacocinéticos son diferentes en mujeres y hombres, y las características farmacodinámicas también muestran diferencias en el género. Incluso, desde el punto de vista genómico, las diferencias relacionadas con el sexo pueden afectar directa e indirectamente la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, lo que contribuye con las reacciones adversas a medicamentos. Los resultados de esta variable indicaron ser un factor de riesgo y coinciden con lo reportado en otros estudios.^{21,19}

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas de esta investigación es que existen pocos estudios en México que evalúen los errores de medicación y las reacciones adversas a medicamentos, lo que representa un precedente en este campo poco explorado; también hay pocas instituciones que trabajen en coordinación para evaluar las reacciones adversas a medicamentos, entre el servicio de Inmunología-Alergia y farmacovigilancia, lo que implica una mejor categorización de los eventos adversos a medicamentos.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño pequeño de la muestra, pues se llevó a cabo durante la pandemia de COVID-19, lo que disminuyó la afluencia de pacientes que comúnmente ingresan al hospital; por este motivo no se seleccionaron más casos y controles para las respectivas comparaciones, lo que influyó en los resultados.

CONCLUSIONES

La prevalencia de eventos adversos a medicamentos fue del 3.6%. Los medicamentos causales más frecuentes fueron los antibióticos y antiinflamatorios, y los factores de riesgo con significación estadística: sexo femenino, antecedente de alergia y estancia hospitalaria prolongada. Los principales eventos adversos a medicamentos fueron los errores de medicación y las reacciones adversas a fármacos tipo A, ambos pertenecientes a eventos previsibles. Con base en lo anterior, la seguridad del paciente debe ser prioritaria al momento prescribir cualquier fármaco, y de esta forma prevenir los desafortunados eventos adversos a medicamentos.

REFERENCIAS

1. Leape L, Brennan T, Laird N. The Nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-384. doi: 10.1056/NEJM199102073240605.
2. Song H, Pei X, Liu Z, Shen C, ET AL. Pharmacovigilance in China: Evolution and future challenges. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89 (2): 510-522. doi: 10.1111/bcp.15277.
3. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016;16(5):481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.

4. Wittich C, Burkle C, Lanier W. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.007>.
5. Wilmer A, Louie K, Dodek P, et al. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2010; 19 (5): e7. doi: 10.1136/qshc.2008.030783.
6. Evans R, Lloyd J, Stoddard G, et al. Risk factors for adverse drug events: a 10 -year analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1161-8. doi: 10.1345/aph.1E642.
7. WM A. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
8. Montserrat-Capella D, Suárez M, Ortiz L, et al. AMBEAS Group Frequency of ambulatory care adverse events in Latin American countries: the AMBEAS/PAHO cohort study. *Int J Qual Health Care* 2015; 27 (1): 52-9. doi: 10.1093/intqhc/mzu100.
9. European Medicines Agency. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors [Online]. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf.
10. Mollar J, Aranaz J, Martin J, et al. Eventos adversos relacionados con la medicación en los hospitales de la comunidad Valenciana. Estudio EPIDEA 2005-2013. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30 (5): 319-326.
11. Benkirane R, Abouqal R, Haimeur C, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Intensive Care Units: A prospective multicenter study. *J Patient Saf* 2009; 5: 16-22. doi: 10.1097/PTS.0b013e3181990d51.
12. Kunac D, Tatley M. Detecting Medication Errors in the New Zealand pharmacovigilance Database A retrospective Analysis. *Drug Saf* 2011; 34 (1): 59-71. doi: 10.2165/11539290-000000000-00000.
13. Haile D, Ayen W, Tiwari P. Prevalence and Assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci* 2013; 23 (1): 39-48.
14. de Vries E, Ramrattan M, Smorenburg S, et al. The incidence y nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008; 17 (3): 216-23. doi: 10.1136/qshc.2007.023622.
15. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J* 2014; 22 (2): 83-94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.003.
16. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, et al. Systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (2): 202-217. doi: 10.1111/bcp.12293.
17. Milhajlovic S, Gauthier J, MacDonald E. Patient Characteristics Associated with Adverse Drug Events in Hospital: An Overview of Reviews. *Can J Hosp Pharm* 2016; 69 (4): 294-300. doi: 10.4212/cjhp.v69i4.1583.
18. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drugs events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15 (1): 71. doi: 10.1186/2050-6511-15-71.
19. Demoly PBJ. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1 (4): 305-10. doi: 10.1097/01.all.0000011031.16814.e0.
20. Vitorino M, Aguiar P, Sousa P, et al. In-hospital adverse drug events: analysis of trend in Portuguese public hospitals. *Cad Saúde Pública* 2020; 36 (3): e00056519. doi: 10.1590/0102-311x00056519.
21. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, et al. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (24): 13302. doi: 10.3390/ijms222413302.