

FARMACOVIGILANCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES AFILIADOS AL SISTEMA DE SALUD DE COLOMBIA

Jorge E. Machado Alba *
Claudia Giraldo Giraldo*

Resumen

Objetivos: determinar las posibles interacciones medicamentosas que generen problemas relacionados con medicamentos de seguridad, necesidad o efectividad, mediante la búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Métodos: a partir de las bases de datos de dispensación de medicamentos de Audifarma S.A, a unos 3,7 millones de usuarios del país, se hizo una revisión sistemática de estadísticas de una serie de medicamentos identificados por presentar interacciones.

Resultados: del total de pacientes que tomaban omeprazol se encontró que 12,3% recibían concomitantemente hidróxido de magnesio mas aluminio; 1,7% recibían ranitidina; 1,0% sucralfato, además 0,3% tomaban simultáneamente omeprazol + sucralfato + hidróxido de magnesio y aluminio y 0,4% omeprazol + ranitidina + hidróxido de magnesio y aluminio, que no potencian el efecto antiulceroso o pueden antagonizar sus acciones. También se halló que el 0,2% de pacientes que tomaban verapamilo recibían al mismo tiempo digoxina o metil digoxina con riesgo de aumentar la toxicidad y antagonizar el efecto inotrópico. Todos los casos fueron notificados a los responsables de su atención sanitaria.

Discusión: interacciones medicamentosas representan un riesgo potencial, el cual debe ser tenido en cuenta por los médicos prescriptores. La farmacovigilancia permite optimizar recursos y prevenir eventos adversos que puedan potencialmente causar morbilidad o letalidad. Se recomienda considerar la búsqueda en bases de datos para reforzar los programas de vigilancia de uso de medicamentos en el país.

Palabras clave: Omeprazol; Ranitidina; Verapamilo; Hidróxido de Magnesio; Digoxina; Reacción Adversa a Medicamentos; Farmacoepidemiología; Colombia (fuente: DeCS)

* Departamento de Fármaco epidemiología. Audifarma S.A., Pereira, Colombia.
Grupo de Investigación en Fármaco Epidemiología y Fármaco vigilancia. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.
Correspondencia: Jorge E Machado, Calle 105 No. 14-140 Pereira. Teléfono: 3137800 correo: machado@utp.edu.co

DRUG SURVEILLANCE OF MEDICATION INTERACTIONS IN PATIENTS AFFILIATED TO THE HEALTH SYSTEM IN COLOMBIA

Abstract

Objectives: to determine the possible medication interactions that generate problems related to safety medications, needs or effectiveness, throughout the active search in data bases of patients affiliated to the General Health System of Social Security.

Methods: based on the data base from Audifarma S.A. in regards to the distribution of medications to 3.7 million of users in the country, a systematic review of the statistics of a series of drugs identified for presenting interactions.

Results: out of the total of patients that were taking omeprazol, it was found that 12.3% at the same time received magnesium hydroxide plus aluminum; 1.7% received ranitidine; 1.0% sucralfate, and also 0.3% were at the same time taking omeprazol + sucralfate+magnesium hydroxide and aluminum and 0.4% omeprazol + ranitidine+magnesium hydroxide and aluminum, which do not maximize the anti ulcerous effect or may antagonize its actions. It was also found that 0.2% of the patients was taking verapamil and at the same time received digoxin or methyl digoxin with the risk of increasing the toxicity and antagonizing its inotropic effect. All these cases were notified to those responsible for their sanitary attention.

Discussion: medication interactions represent a potential risk, which has to be considered by the prescribing doctors. Drug surveillance allows the optimization of resources and the prevention of adverse events which may potentially cause mortality or be lethal. It is recommended that data bases be searched in order to reinforce the surveillance programs in relation to the use of medicines in the country.

Keywords: Omeprazol; Ranitidin; Verapamil; Magnesium Hydroxide; Digoxin; Adverse Reaction to Medicines; Drug Epidemiology; Colombia (Source: DeCS)

VIGILÂNCIA DE FÁRMACOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES AFILIADOS AO SISTEMA DE SAÚDE DE COLÔMBIA

Resumo

Objetivos: *determinar as possíveis interações medicamentosas que gerem problemas relacionados com medicamentos de segurança, necessidade ou efetividade, mediante a busca ativa em bases de dados de pacientes afiliados ao Sistema Geral de Seguridade Social em Saúde.*

Métodos: *a partir das bases de dados da dispensa de medicamentos de Audifarma S.A, a 3,7 milhões de usuários do país, se fez uma revisão sistemática de estatísticas de uma série de medicamentos identificados por apresentar interações.*

Resultados: *do total de pacientes que tomavam omeprazol se encontrou que 12,3 % recebiam concomitantemente hidróxido de magnésio mais alumínio; 1,7% recebiam ranitidina; 1,0% sucralfato, e 0,3 % tomavam simultaneamente omeprazol + sucralfato + hidróxido de magnésio e alumínio; 0,4% omeprazol + ranitidina + hidróxido de magnésio e alumínio, que não potenciam o efeito anti-ulceroso ou podem antagonizar suas ações. Também se achou que 0,2% de pacientes que tomavam verapamilo recebiam ao mesmo tempo digoxina ou metil-digoxina com risco de aumentar a toxicidade e antagonizar o efeito inotrópico. Todos os casos foram notificados aos responsáveis de sua atenção sanitária.*

Discussão: *interações medicamentosas representam um risco potencial, que deve ser levado em conta pelos médicos que prescrevem. A fârmaco vigilância permite otimizar recursos e prevenir eventos adversos que possam potencialmente causar morbidade ou letalidade. Se recomenda considerar a busca em bases de dados para reforçar os programas de vigilância de uso de medicamentos no país.*

Palabras chave: Omeprazol; Ranitidina; Verapamilo; Hidróxido de Magnésio; Digoxina; Reação Adversa Medicamentosa; Fârmaco-Epidemiologia; Colômbia (Fonte: DeCS)

Introducción

Las interacciones medicamentosas se definen como las modificaciones medibles en magnitud o duración de la acción de un medicamento por la administración previa o concomitante de otra sustancia farmacológica, de origen natural, alcohol o droga (1). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son eventos que pueden afectar gravemente la salud de las personas que consumen fármacos con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos (2).

Diversos estudios ponen de manifiesto que hasta un 41% de los pacientes ambulatorios pueden presentar algún tipo de reacción adversa, que en ocasiones se muestra por la interacción entre diferentes fármacos (1, 3). Se calcula que entre el 59,0 y 81,0% de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles o completamente evitables (4, 7) y entre el 0,3% y el 23,0% de las RAM, pueden terminar en hospitalización (6, 7).

La farmacovigilancia contribuye para que se desarrollen medidas reguladoras relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos nuevos y además se vigile la aparición de posibles efectos indeseables después que han salido al mercado, y de esta forma se identifican interacciones, reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos, que no fueron visibles durante las fases de investigación clínica previas.

La literatura muestra ejemplos como el de cisapride, y arritmias letales asociadas al uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QT (8), el consumo de antiinflamatorios COX-2 selectivos o de terapia hormonal sustitutiva (9, 10)

y recientemente el retiro del mercado de la rosiglitazona y la sibutramina por los riesgos cardiovasculares que conlleva su empleo (11, 12).

A través del tiempo se ha hecho farmacovigilancia mediante notificaciones espontáneas de casos individuales de sospechas de RAM, estudios post autorización de fármacos, publicaciones en la literatura médica, pero la búsqueda en bases de datos sistematizadas de eventos sugestivos es una herramienta nueva, que tiene los mismos objetivos fundamentales de identificar interacciones potenciales, efectos indeseados no descritos o desconocidos, generar alertas y proponer medidas de salud pública para reducir su incidencia e informar a prescriptores, otros profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias para que se tomen medidas correctivas (13).

Se observa en distintos lugares el empleo concomitante de diferentes antiulcerosos, lo cual no demuestra que potencie la efectividad de la terapia, pero se asocia con incremento en los costos de la atención sanitaria, alteraciones en la absorción y el metabolismo de otros medicamentos, disminuye su efecto y el riesgo de aparición de RAM (14, 16). También existen reportes del uso de antagonistas de los canales de calcio cardiodepresores como el verapamilo en pacientes que utilizan digoxina o metildigoxina, donde se observa un claro antagonismo de los primeros frente a la función inotrópica de las segundos, que no solo se asocia con disfunción sistólica y precipitación de la insuficiencia cardíaca, sino con el riesgo de bloqueos aurículoventriculares e incluso muerte, como lo hallado por *Launiainen y col.* en bases de datos de toxicología post mortem, sumado al hecho que el verapamilo prolonga la

vida media de eliminación de la digoxina e incrementa el riesgo de intoxicación digitálica (1, 17, 18).

Cualquier intervención destinada a reducir el riesgo de la aparición de problemas relacionados con los medicamentos, puede ayudar a garantizar que el empleo de los fármacos se haga de manera más segura, con mayor confianza por parte del prescriptor; que se reduzcan costos de atención como consecuencia de las interacciones, se detecten faltas de eficacia RAM y se reduzca la morbilidad y mortalidad asociada con el empleo de los fármacos. Se pretende determinar los posibles resultados negativos asociados a la medicación, mediante la metodología de búsqueda activa de posibles interacciones medicamentosas, entre antiulcerosos y antagonistas de los canales de calcio cardiopresores y digitálicos, en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

Materiales y métodos

Audifarma S.A es un operador logístico que se encarga de la dispensación institucional de medicamentos e insumos a diferentes clientes que prestan servicios de salud en Colombia. Actualmente dispensa aproximadamente 1,2 millones de fórmulas al mes a cerca de 3.764.891 usuarios en promedio en diferentes regiones del país, que corresponde aproximadamente al 20,3% de la población afiliada activa del régimen contributivo del SGSSS en el país. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos es almacenada sobre una plataforma LINUX en una base de datos POSTGRESQL. Utilizando el aplicativo DELPHI para Windows,

se obtiene una serie de estadísticas por cliente institucional (por ejemplo Empresas Promotoras de Salud – EPS o Instituciones Prestadoras de Servicios - IPS) por ciudad, por usuario y por medicamento.

El equipo de profesionales que participan del departamento de farmacoepidemiología de dicha empresa, incluye médicos, enfermeros, epidemiólogos, químicos farmacéutas, farmacólogos y farmacoepidemiólogos, se encargan de revisar las estadísticas generadas en búsqueda de medicamentos que podrían relacionarse en casos específicos con resultados negativos asociados al empleo de la medicación (RNM) que incluyen problemas de necesidad, efectividad y seguridad (19). Una vez identificados los medicamentos que se pudiesen asociar con RNM, se procede a realizar una búsqueda activa de la dispensación de todos los fármacos de ese paciente, empleando la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle a lo largo del último año y visualizando las fórmulas previamente puestas en un formato digital. Adicionalmente se revisan de manera periódica las alertas emitidas por las agencias reguladoras como Food and Drugs Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) además de revisiones sistemáticas y meta-análisis que den información nueva sobre los medicamentos en uso (11, 12).

Las búsquedas están enfocadas en localizar interacciones de riesgo clínico para el paciente, porque se potencien o antagonicen los efectos, o porque no ofrezcan ninguna ventaja terapéutica, pero puedan elevar los costos en

atención. Se estableció la búsqueda de usuarios de algunos medicamentos identificados por la frecuencia de uso, y se incluyeron: omeprazol, ranitidina, sucralfate, antiácidos, digoxina, metildigoxina y verapamilo. El caso reconocido es documentado y socializado con los responsables de la prestación del servicio, para que la información llegue directamente al médico prescriptor y todos ellos puedan tomar decisiones frente al posible problema identificado.

Los prestadores de servicios de salud revisan cada caso con su equipo de trabajo, considerando la pertinencia del reporte toman decisiones que pueden implicar la modificación de la prescripción, incrementar las medidas de control que apoyen en la valoración del riesgo del paciente, la incorporación en un programa de seguimiento farmacoterapéutico, o la intervención para que la familia se involucre en el tratamiento del paciente. Finalmente retroalimentan al equipo de farmacovigilancia con las medidas tomadas.

Se hizo una documentación de los hallazgos realizados en el periodo de búsqueda comprendido entre el 1° de septiembre de 2009 al 31 de agosto de 2010, los casos más representativos. El trabajo cuenta con el aval de las instituciones prestadoras de servicios y del departamento de farmacoepidemiología de la empresa dispensadora de los medicamentos. El trabajo se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Resultados

Se presentan los resultados para cada uno de los fármacos identificados y buscados sistemáticamente:

Asociación hidróxido de magnesio y aluminio – omeprazol

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado como anti ulceroso en pacientes con enfermedad ácido péptica, incluyendo la ulcera péptica, gastritis, esofagitis, reflujo gastro-esofágico con bastante éxito. El hidróxido de magnesio y aluminio es un antiácido, usado en las mismas indicaciones: Sin embargo, los estudios realizados sobre la eficacia de estos dos medicamentos demuestran la superioridad del primero y no evidencian que el uso simultáneo potencie o cree sinergismo haciendo de la asociación una medida más efectiva. Por lo tanto, no se recomienda su uso combinado al no ofrecer ventajas terapéuticas y generar sobrecostos al sistema sanitario (1, 20-23).

En la base de datos se encontraron en promedio 101.338 pacientes que mensualmente les prescribieron omeprazol y 38.385 con hidróxido de magnesio más aluminio; de estos, un total de 15.350 pacientes recibieron la asociación cada mes. La prevalencia de la asociación mensual fue de 12,3% de los casos e incluso, un total de 809 pacientes recibieron los dos medicamentos 10 o más meses del año. Los casos fueron reportados a los responsables de la atención sanitaria.

Asociación ranitidina – omeprazol

La ranitidina es un antagonista de los receptores H₂ de la histamina utilizado

como antiulceroso en pacientes con enfermedad ácido péptica, al igual que el omeprazol. Diferentes estudios demuestran eficacias similares de los dos medicamentos en úlcera péptica, pero superioridad del segundo en esofagitis y reflujo gastro-esofágico. Tampoco existen evidencias que muestren que tal asociación mejora la efectividad de la terapia y no se sugiere su uso combinado (1, 20-23). En la búsqueda se encontraron en promedio 101.338 pacientes que mensualmente les prescribieron omeprazol y 22.344 con ranitidina; de estos, un total de 2067 pacientes recibieron los dos medicamentos de manera simultánea al mes (1,7% de los casos). Incluso a 19 pacientes se les recetaron los dos fármacos concomitantemente durante los 12 meses del análisis. Los casos fueron reportados a los responsables de la atención sanitaria.

Asociación sucralfato – omeprazol

El sucralfato es un complejo de sucrosa sulfatada e hidróxido de aluminio que al contacto con el medio ácido del estómago (requiere de un pH menor de 4) se disocia en moléculas ricas en sulfato, las cuales se polimerizan y forman una película protectora con atracción por las cargas positivas del tejido del nicho ulceroso gástrico y duodenal. El omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, bloquea la liberación del ácido clorhídrico y eleva el pH hasta por 24 horas. El uso concomitante de sucralfato con medicamentos que eleven el pH, reduce la disociación y activación del sucralfato y disminuye su eficacia como protector de la mucosa gastrointestinal para evitar la retrodifusión de los hidrogeniones (1, 20). Durante el periodo de estudio se encontró un total de 1.012 pacientes que recibieron tal asociación de un total de 101.338 pacientes que en promedio cada mes tomaron omeprazol y 5.152 que

tomaron sucralfato, con una prevalencia del uso combinado de estos dos fármacos del 0,96%; además 112 de los pacientes recibieron los dos fármacos durante 10 o más meses. Los casos también fueron reportados a los responsables de la atención sanitaria.

Asociación hidróxido de magnesio y aluminio – sucralfato – omeprazol

Estos tres medicamentos han sido empleados como antiulcerosos en las diferentes presentaciones de la enfermedad ácido péptica, pero como se ha mencionado antes, no hay evidencias suficientes que el uso combinado pueda mejorar la eficacia de la terapia, pero sí aumenta el riesgo de efectos indeseables y los costos de la atención (1, 20-23). A lo largo del año se encontró que en promedio 438 pacientes recibían cada mes los tres medicamentos de forma simultánea. La prevalencia del uso combinado de los tres fue de solo 0,3%, pero es una muestra clara de uso poco racional de medicamentos.

Asociación hidróxido de magnesio y aluminio – ranitidina – omeprazol

En el transcurso del año se encontró que en promedio 604 pacientes recibían cada mes los tres medicamentos de forma simultánea. La prevalencia del uso combinado de los tres fue de 0,37%, siendo otra muestra de uso poco racional de medicamentos.

Asociación verapamilo - digoxina

El verapamilo es un antagonista de los canales de calcio no vasoselectivo que tiene entre sus propiedades reducir la frecuencia cardíaca, la conducción de los impulsos eléctricos en el nódulo aurículo- ventricular y la fuerza de contracción ventricular. La digoxina

es un inotrópico positivo que además disminuye el automatismo, la frecuencia cardíaca y la conducción en el nódulo aurículo - ventricular. Se ha documentado que el empleo de ambos medicamentos incrementa el riesgo de bradicardia sinusal, bloqueos AV e incluso antagonizar el inotropismo buscado en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva (17, 18, 20). En una búsqueda activa de pacientes que recibieran tal asociación en la misma base de datos, se encontraron 23.021 usuarios que en promedio al mes tomaban verapamilo de 80 y 120 mg y 2033 que ingerían digoxina en tabletas de 0,25 mg o metildigoxina en tabletas de 0,1 mg; de estos, un total de 39 pacientes (0,16% de los usuarios de los dos fármacos) se encontró que recibían el calcio antagonista y el digitálico de manera simultánea. Considerando el riesgo potencial que puede traer tal asociación, se notificaron todos los casos a los prestadores de servicios de salud. Los responsables de la atención sanitaria informaron que revisarán los casos individualmente.

Discusión

La búsqueda activa mediante sistemas de computación en la prescripción de medicamentos es una herramienta útil para encontrar casos en los cuales se presentan interacciones entre fármacos, que pueden asociarse con problemas de seguridad, efectividad y necesidad, lo cual refleja la situación de racionalidad en la formulación en el país. Se anota que este trabajo recoge información de más del 20% de la población afiliada al régimen contributivo del SGSSS y los problemas identificados pueden asociarse con fallas en la formación universitaria, carencia de programas de educación médica, falta

de interés y tiempo de los prescriptores podrán capacitarse con el fin de conseguir un uso racional de medicamentos.

La justificación de este tipo de búsquedas se sustenta en los frecuentes hallazgos de interacciones, con resultados negativos asociados al uso de los fármacos, como el hecho de potenciar toxicidad con riesgo de hospitalización e incluso muerte, y el aumento de costos para los sistemas sanitarios (17).

Debe considerarse que a los dispensadores de medicamentos les corresponde velar por la adecuada utilización del uso del recurso farmacéutico, que incluye almacenamiento, la provisión, entrega completa y oportuna, tener en cuenta a quién se le entrega, cómo se hace la dispensación, qué instrucciones recibe el paciente para su consumo, almacenamiento y posibles RAM que puedan presentarse, como también quien lo prescribe, contribuyendo a su actualización sobre las condiciones de uso, cambios o alertas sobre el empleo de los medicamentos, emitidas por los entes reguladores (24).

Conforme a esta necesidad, el Departamento de Farmacoepidemiología de Audifarma S.A, periódicamente realiza la búsqueda activa de problemas asociados con el uso de medicamentos para notificar los hallazgos a sus clientes, con el fin de alertarles sobre los riesgos que puedan presentarse y brindar herramientas para la toma de decisiones, que reduzcan la probabilidad de eventos adversos a los medicamentos.

El frecuente hallazgo de la asociación de diferentes antiulcerosos, si bien no reviste riesgos importantes para los pacientes, es una muestra clara del desconocimiento

de la efectividad de cada uno de los fármacos disponibles para uso en el país, porque no hay suficiente evidencia que demuestre que esta combinación mejore los resultados de la terapia en pacientes con úlcera péptica, gastritis, esofagitis por reflujo o reflujo gastro-esofágico, en los cuales, los inhibidores de la bomba de protones solos, son superiores a cualquier otra terapia (16, 21-23, 25, 26).

El hallazgo del uso del antagonista de los canales de calcio verapamilo de forma concomitante con un digitálico (digoxina o metil digoxina), también evidencia la falta de conocimientos y controles para la prescripción de medicamentos que potencian sus efectos sobre la conducción cardíaca como el riesgo de bradicardia o de bloqueos aurículo ventriculares, y además antagonizan los efectos inotrópicos asociados en diferentes países con toxicidad grave e incluso mortalidad (3, 17, 27). Queda claro que estrategias de este tipo facilitan la optimización de los recursos farmacéuticos, al permitir el hallazgo de pacientes con riesgo de presentar eventos adversos a los medicamentos y que no fueron percibidos o detectados por el prescriptor y pueden potencialmente causar morbilidad importante o incluso letalidad (17,18, 28).

El dispensador institucional de medicamentos debe estar en continua actualización sobre estos, para notificar a sus clientes de manera oportuna las nuevas condiciones de uso, además garantizar

el seguimiento de casos hasta que se determine la mejor conducta a seguir en cada paciente, de manera coordinada con los prestadores de servicios de atención médica, para brindar recomendaciones al usuario sobre la utilización adecuada del medicamento, y hacer búsqueda activa de interacciones medicamentosas que pongan en riesgo la efectividad de la terapia o aumenten la probabilidad de generar toxicidad en el paciente.

Las entidades prestadoras del servicio de salud tienen la obligación de revisar los casos que les sean reportados y en lo posible adoptar las recomendaciones realizadas, con el fin de garantizar la seguridad en el uso del medicamento.

Este tipo de estrategias no resuelve los problemas de seguridad del medicamento, pero aporta herramientas para anticiparse a la aparición de posibles riesgos en el paciente o grupos de pacientes, por lo cual se recomienda considerarlas para reforzar los programas de farmacovigilancia en las instituciones que cuentan con bases de datos sistematizadas sobre la dispensación de fármacos.

Financiación

El trabajo de investigación recibió financiación por parte de Audifarma S.A.

Agradecimientos

A Andrés Felipe Quintero, por su apoyo en la búsqueda sistematizada de la información.

REFERENCIAS

- 1 Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T. *Fundamentos de farmacología en Terapéutica*. Quinta edición. Pereira; Postergraph; 2008.
- 2 Laporte J.R, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Salvat Medicina. 2 edición; 1993. pp. 95-107.
- 3 Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. *Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans*. Br J Clin Pharmacol. 2010;70:252-7
- 4 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scout A, Walley T, Farrar K, Park K, Breckenridge A. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients*. BMJ 2004; 329:15-19.
- 5 Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Carles P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. *Preventability of adverse effects in a medical emergency service*. Therapy 2001; 56:275-8.
- 6 Patel P, Zed PJ. *Drug-related visits to emergency department: how big is the problem?* Pharmacotherapy. 2002; 22:915-23.
- 7 Ruedy J, Ogilvie R. *Adverse events: past and future*. CMAJ. 2004; 171:10.
- 8 Cubeddu LX. *Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance*. Curr Cardiol Rev. 2009 Aug; 5:166-76
- 9 Capone ML, Tacconelli S, Rodríguez LG, Patrignani P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. Pharmacol Rep. 2010; 62:530-5
- 10 Antonicelli R, Olivieri F, Morichi V, Urbani E, Mais V. *Prevention of cardiovascular events in early menopause: a possible role for hormone replacement therapy*. Int J Cardiol. 2008; 130:140-6
- 11 INVIMA. *Alerta sanitaria 006-2010*. Invima suspende en Colombia la comercialización y uso del medicamento rosiglitazona. Acceso: octubre 2010. Hallado en: http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/Prensa/2010/Alerta%2006%20%2029-sept_Suspension%20Rosiglitazona.pdf
- 12 INVIMA. *Alerta sanitaria 009-2010*. Invima cancela registro sanitario de la sibutramina en Colombia. Acceso: octubre 2010. Hallado en: http://www.dssa.gov.co/index.php/documentos/doc_details/515-alerta-009-2010-invima-cancela-registro-sanitario-de-la-sibutramina-
- 13 Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. *Atención Farmacéutica conceptos, proceso y casos prácticos* Ergon., Madrid, 2008 pp:139-62
- 14 Humphries T, Merritt G. *Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases*. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13:18-26
- 15 Pettit M. *Treatment of gastroesophageal reflux disease*. Pharm World Sci. 2005; 27: 432-435
- 16 Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD002095. Review
- 17 Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. *Prevalence of adverse drug combinations in a large post-mortem toxicology database*. Int J Legal Med. 2009; 123:109-15
- 18 Magro L, Conforti A, Del Zotti F, Leone R, Iorio ML, Meneghelli I, et al. *Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database*. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:303-9
- 19 Sabater D, Silva M, Faus M, "Guía de seguimiento farmacoterapéutico, Método Dader", Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, Tercera edición 2007.
- 20 Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L, "Drug information Handbook" 17 Edition 2009;p 958-9
- 21 Cross LB, Justice LN. *Combination drug therapy for gastroesophageal reflux disease*. Ann Pharmacother. 2002; 36:912-6
- 22 Khoury RM, Katz PO, Hammod R, Castell DO. *Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second daily dose of omeprazole to suppress nocturnal gastric pH*. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13:675-8
- 23 Reynolds JC. *The clinical importance of drug interactions with antiulcer therapy*. J Clin Gastroenterol. 1990;12 Suppl 2:S54-63

- 24 Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. *Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system*. Rev Salud Publica. 2010; 12:580-588
- 25 Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, Sharma N. *Withdrawn: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17;(2):CD003245. Review
- 26 Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. *Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD003244. Review
- 27 Fux R, Greiner D, Geldmacher M, Mörke K, Gleiter CH. *Multiple drug prescribing by general practitioners in a German region: Implications for drug interactions and patient safety*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44:539-47
- 28 Chen YF, Avery AJ, Neil KE, Johnson C, Dewey ME, Stockley IH. *Incidence and possible causes of prescribing potentially hazardous/contraindicated drug combinations in general practice*. Drug Saf. 2005; 28:67-80