



Investigación original

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE CONSULTA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Erika Unfried

Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica.

Resumen

Objetivo: Estimar el número de reacciones adversas que son causa de consulta en el Servicio de Emergencias en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica por un periodo de estudio de 31 días.

Diseño: Estudio observacional prospectivo.

Lugar: Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

Pacientes: Pacientes ≥ 12 años de edad que fueron diagnosticados y/o consultaron debido a una reacción adversa a medicamentos en el Servicio de Emergencias durante el periodo de estudio.

Medidas principales: Número de consultas en el Servicio de Emergencias (ES) debido a una reacción adversas a medicamentos.

Resultados: Durante el periodo de estudio (31 días) se atendieron en el Servicio de Emergencias (ES) un total de 6342 pacientes ambulatorios. El 1% (63) de los pacientes manifestaron 76 síntomas los cuales fueron anotados por los médicos tratantes como reacciones adversas. El 90% de las reacciones adversas a medicamentos fueron de tipo A o dependientes de la dosificación, y el 80% fueron clasificadas como trastornos de la nutrición y el metabolismo, trastornos gastrointestinales, trastornos de las

plaquetas, trastornos de la piel y trastornos generales. Los síntomas con mayor número de casos fueron hipoglicemia, rash y tiempo de la coagulación aumentada. No se observaron efectos fatales o ingresos hospitalarios relacionados con reacciones adversas a medicamentos. El 70% (36 medicamentos) de los medicamentos que fueron relacionados a reacciones adversas, fueron clasificados en los grupos terapéuticos tales como aparato digestivo y metabolismo, sangre y órganos hematopoyéticos, terapia anti-infecciosa (sistémica), y aparato cardiovascular; los medicamentos hipoglicemiantes y anticoagulantes fueron los fármacos que mayormente estuvieron relacionados a las reacciones adversas. Ninguna de estas reacciones adversas se notificó en la "Tarjeta Amarilla" (Sistema de Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas).

Palabras claves: reacciones adversas a medicamentos (ADR), incidencia de ADR, Servicio de Emergencias, Sistema de Clasificación de Medicamentos ATC, WHO-ART.

Recibido: Enero 2008. Aprobado: marzo 2008. Publicado: marzo 2008.

Abstract

Objective: To estimate the number of adverse drug reactions causing consult in the Emergency Room in the San Juan de Dios Hospital in San José, Costa Rica for the period of the study (31 days).

Design: Prospective observational study.

Setting: Emergency Service in the San Juan de Dios Hospital. San José, Costa Rica.

Patients: Patients aged ≥ 12 years that were diagnostician and/or consulted due to an adverse drug reaction in the Emergency Service during the study period.

Main outcome measures: Number of consults in Emergency Service (ES) due to an adverse drug reaction

Results: There were 6342 outpatients attended in the ES during the study period. The 1% (63 outpatients) had altogether 76 symptoms that were classified as adverse drug reactions. Of these, 90% were Type A or dependent dosage. Approximately the 80% of the adverse drug reactions were classified as nutrition and metabolism disorder, gastrointestinal disorder, platelets disorder, skin disorders and general disorders. The symptoms with more cases were hypoglycemia, rash and coagulation time increased. No had fatality events or admissions related to an adverse drug reaction. The 70% (36 medications) of drug-related to adverse drug reactions were classified in the therapeutics groups as alimentary tract and metabolism, blood and blood forming organs, anti-infective for systemic use and cardiovascular system; the hypoglycemic and the anticoagulant drugs were the most common drugs-related adverse reactions. Any of these adverse drug reactions were notified in the "Yellow card" (Adverse Drug Reactions report system).

Key words: Adverse drug reactions (ADR), incidence of ADR, Emergency Service, ATC Classification System, WHO-ART.

Introduction

Cuando un fármaco es comercializado, los aspectos relacionados a su seguridad y eficacia, comúnmente están basados en las observaciones y experiencias obtenidas en varios miles de personas que han sido expuestas al mismo en estudios controlados, no obstante; los efectos adversos poco frecuentes, así como las posibles interacciones medicamentosas que se pueden presentar en presencia de otros fármacos utilizados en el tratamiento de diversas patologías en la práctica diaria, fácilmente pueden escapar a la detección [1], debido a que estos estudios no incluyen las poblaciones especiales tales como mujeres embarazadas, ancianos y niños. Un ejemplo, que ha quedado grabado en la historia de la humanidad, ha sido la tragedia de la talidomida [2], acontecida en los años sesenta, propició un ambiente que permitió concienciar la problemática de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como una causa significativa de morbi-mortalidad y la necesidad de establecer mecanismos adecuados para detectarlos en forma temprana.

La literatura reporta que una gran parte de las RAM que se presentan, son las causantes de ingresos hospitalarios o suceden durante el periodo de estancia hospitalaria del paciente. En el estudio de Pirmohamed y colegas [2], se detectaron 1225 ingresos relacionados a una reacción adversa, lo cual significó una prevalencia de un 6.5%, siendo las RAM directamente responsable del 80% de los casos. La tasa de fatalidad total debido a RAM fue de 0.15% [3]. Así mismo, se ha estimado que aproximadamente el 5% de todas las

admisiones en los Hospitales de Europa y Estados Unidos son debidos a reacciones adversas[4], mientras que en el estudio realizado por Lazarou y colegas[3], la incidencia total de reacciones adversas graves y fatales fue de un 6.7% y un 0.32% respectivamente, estimándose que para el año 1994 de 2.216.000 pacientes hospitalizados por reacciones adversas graves, 106.000 llegaron a ser fatales, esto ubica a las RAM entre la cuarta y sexta causa de muerte en los Estados Unidos[5]. Mjörndal y colegas [6], en su estudio demostraron que la prevalencia de problemas relacionados a fármacos, causaron o contribuyeron a la admisión al Departamento de Medicina Interna de un 12%, predominando las reacciones de tipo A; lo cual implica, que esas reacciones son en principio predecibles y prevenibles[6]. En Canadá, un estimado de 10.000 personas mueren anualmente a causa de las RAM, pero solo el 1%-5% de tales reacciones son reportadas a las autoridades de salud[7].

Las reacciones adversas tienen un considerable impacto, no solo en la salud de la población, sino también en los costos sanitarios[8] y por la experiencia a lo largo de los años, se reconoce que la seguridad no es un concepto absoluto y, para proteger la salud pública se hace necesario, la utilización de técnicas complementarias que contribuyan a detectar, verificar y cuantificar reacciones adversas; es aquí donde interviene la farmacovigilancia, la cual constituye una herramienta valiosa utilizada por muchos países para la vigilancia sanitaria y el control de los medicamentos. La farmacovigilancia

compete a todos los profesionales del área de la salud y contribuye en la protección de la salud pública, ya que; la población que está utilizando medicamentos, necesita estar segura de que los fármacos que están tomando, son lo más seguros y efectivos posibles.

Objetivo

Estimar el número de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que asisten al Servicio de Emergencias

Diseño: Observacional, prospectivo y descriptivo de registros médicos.

Método y Material

El estudio fue realizado del 1 al 31 de Agosto de 2006 en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios (SE-HSJD): un Hospital-Clase IV, que brinda servicio a una población directa de 610.101 habitantes e indirecta de 243.246 habitantes, todos mayores de 12 años.

Se revisaron todas las historias clínicas de cada uno de los pacientes atendidos en el SE-HSJD durante el periodo de estudio, de donde se obtuvieron aquellas cuya causa de la consulta fue una reacción adversa a un medicamento y que fue establecida en el diagnóstico final como tal, por el médico tratante. No se contempló la posibilidad de infra y/o supra-detección de reacciones adversas.

La definición de reacción adversa a medicamentos utilizada, fue la de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2002). De acuerdo a esta definición, no

En nuestro país no se encontraron trabajos que hayan evaluado el número de RAM a nivel hospitalario o que demuestren cual es la problemática en el ámbito sanitario nacional en esta materia en cuanto a la notificación, detección y/o prevención de las mismas.

en el Hospital San Juan de Dios del 1 al 31 de Agosto de 2006.

se incluyeron aquellos pacientes con sobredosis intencional o accidental. Las reacciones adversas fueron codificadas y clasificadas según el Diccionario de Reacciones Adversas (WHO Adverse Reaction Dictionary WHO-ART), mientras que los medicamentos se clasificaron de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Clasification System) ambos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Aunque el objetivo del estudio es muy limitado, de igual manera lo fue el periodo de investigación, lo anterior se justifica debido a factores organizacionales y de tiempo. No obstante, se consideró necesario tener una perspectiva de la problemática a la que se enfrenta a diario el Servicio de Emergencias en cuanto a la atención de pacientes con sospechas de reacciones adversas a medicamentos; lo cual

podría contribuir en un futuro facilitar el diseño de un estudio más amplio que refleje un diagnóstico certero de esta problemática.

Pacientes

Todos los pacientes mayores de 12 años, pertenecientes al área de atracción del hospital, atendidos durante el periodo de estudio por causa de una RAM, de acuerdo al diagnóstico realizado por el médico tratante en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios. El diagnóstico de RAM fue aceptado tal y como fue anotado en el expediente, sin más comprobación.

Definiciones

1. **Área de atracción:** grupo poblacional ubicado en determinado espacio geográfico, adscrito teóricamente a un establecimiento de salud. Existen dos tipos de áreas de atracción: Directa e Indirecta.

Resultados:

Durante el periodo estudio de 31 días, el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios, atendió 6342 pacientes, detectándose 63 pacientes que acudieron por causa de una reacción adversa a medicamentos (RAM) o que se les descubrió durante su consulta; esto representa aproximadamente el 1% del total de pacientes atendidos y un promedio de 2 pacientes con RAM por día. De estos pacientes 8 tenían historia previa de haber consultado por causa de la RAM, 3 de haber estado internados por causa la RAM y 3 de los pacientes diagnosticados con RAM fueron referidos de la Clínica Periférica al

- **Directa:** grupo poblacional ubicado en determinado espacio geográfico, que utiliza los servicios de salud en X establecimiento de salud en forma Directa.
- **Indirecta:** grupo poblacional ubicado en determinado espacio geográfico, que utiliza los servicios en salud en X establecimiento de salud pasando por otro de la red de menor nivel de complejidad.

2. **Reacción adversa a Medicamentos (RAM)** [9]: de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, una reacción adversa es definida como “una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre”.

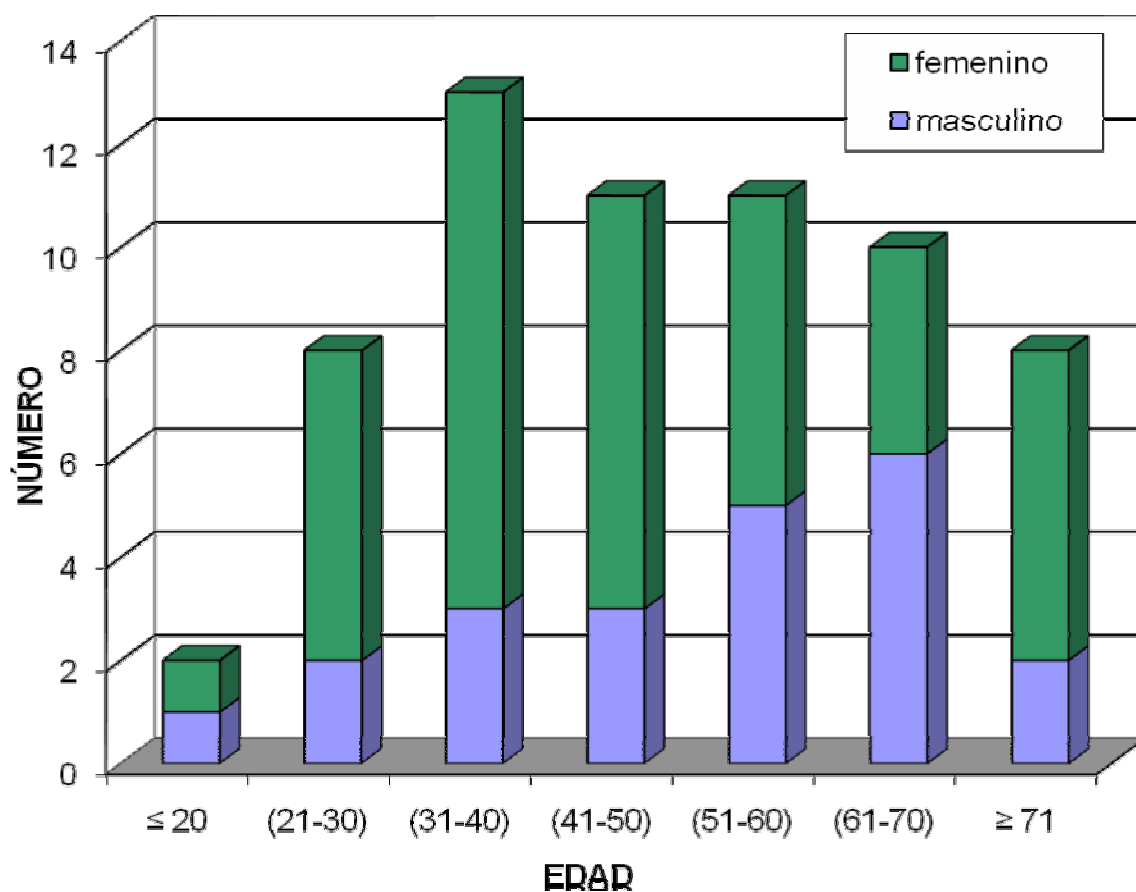
Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios para su tratamiento. Ninguno de los pacientes requirió internamiento hospitalario. Con respecto al desenlace de la RAM, el 20.6% de las consultas fue desconocido, 54% recuperado sin secuelas y el 25.4% todavía no recuperado. No se presentó ningún desenlace fatal durante el periodo de estudio.

La edad de este grupo de pacientes que presentaron RAM, oscila entre los 19 y 90 años, con una mediana de 47.5 años y una media de 49 años. El 65% son mujeres y el 35% hombres. El estrato de edad con mayor frecuencia de RAM (71%) corresponde al comprendido

entre las edades de 31 y 70 años y de este grupo el 53% de las RAM fue

mayor en el grupo de mujeres comprendido entre los 31 y 61 años.

Gráfico 1. Distribución de pacientes con reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM por grupo etáreo y género).



Ninguno de los pacientes con RAM detectado en el Servicio de Emergencias, fue reportado en la "Tarjeta Amarilla" utilizada para el reporte de sospecha de reacciones adversas. Las razones de ese comportamiento no se conocen en

detalle, no obstante; el Servicio de Farmacia de este hospital ha emitido boletines informativos relacionados al tema del proceso de reporte de sospechas de reacciones adversas, asimismo; ha distribuido los formularios en las diferentes áreas de

Hospitalización y de la Consulta Externa, para que estén a disposición del personal de salud.

Se identificaron un total de 34 medicamentos sospechosos (en 2 diagnósticos no se especificó el principio activo, pero fueron clasificados por el médico tratante en el grupo terapéutico de los AINEs) y un total de 76 RAM, de las cuales el 90% se identificó como Tipo A o dosis dependientes, de acuerdo a la clasificación de Rawlins y Thompson [10].

Con base en la clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) de la OMS, los grupos anatómicos con mayor frecuencia de sospecha de reacción adversa son: aparato digestivo y metabolismo (25%), sangre y órganos hematopoyéticos (19.4%), terapia infecciosa (uso sistémico) (14.92%), aparato cardiovascular (11.9%), aparato respiratorio (10.45%). Por grupo terapéutico son los antidiabéticos (19.4%), antitrombóticos (19.4%),

antibacterianos de uso sistémico (13.43%), AINE (8.95%) y antiasmáticos (8.95%) como se observa en la Tabla 1. La warfarina fue el agente causal de RAM en el 19.4% de los casos mientras que la insulina NPH lo fue en el 14.9%, seguido por atenolol, bromuro de ipratropio y salbutamol con 6%, 4.5% y 4.5% respectivamente.

Las interacciones fueron responsables de las RAMs en 4 de los pacientes (7%). Ejemplo de las mismas incluyen interacciones entre warfarina con fluoxetina y aspirina y warfarina y efavirenz, causando aumento en el tiempo de coagulación en estos pacientes.

En cuanto a los signos y síntomas, las RAM reportadas con mayor frecuencia son la hipoglicemia (17.1%), erupción cutánea (13.2%), tiempo de coagulación aumentado (13.2%), dolor de abdomen (5.3%) y síncope (5.3%), según se demuestra en la Tabla 2.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos causantes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) según grupo anatómico/terapéutico y RAM reportada.

Grupo anatómico/Grupo terapéutico.	No / (%) de casos	Fármacos individuales sospechosos de RAM (No)	RAMs reportadas
APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO			
Antidiabéticos	13 (19.4)	Insulina NPH (10), insulina rápida (1), Glibenclamida (2)	Hipoglicemia
Antiácidos, antiulcerosos y antiflatulentos	1 (1.5)	Hidrox Al y Mg y Simeticona (1)	Erupción cutánea
Antiespasmódicos, anticolinérgicos y procinéticos	2 (3.0)	Metoclopramida (1), tegaserod (1)	Síndrome serotoninérgico, histeria
Laxantes	1 (1.5)	Sulfato de Magnesio (1)	Diarrea sanguinolenta
SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS			
Antitrombóticos	13 (19.4)	Warfarina (13)	Tiempo coagulación aumentado
APARATO CARDIOVASCULAR			
Diuréticos	2 (3.0)	Hidroclorotiazida (2)	Hiponatremia
Beta-bloqueantes adrenérgicos	4 (6.0)	Atenolol (4)	Síncope
Fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina	1 (1.5)	Enalapril (1)	Síncope
Agentes modificadores de lípidos	1 (1.5)	Lovastatina (1)	Creatinina fosfoquinasa aumentada
TERAPIA DERMATOLÓGICA			
Otros preparados dermatológicos	1 (1.5)	Minoxidil (1)	Erupción cutánea
TERAPIA GENITOURINARIA (INCL HORMONAS SEXUALES)			
Hormonas sexuales y moduladores genitales	1 (1.5)	Antigestágenos orales (1)	Hemorragia uterina
TERAPIA ANTIINFECCIOSA (USO SISTÉMICO)			
Antibacterianos, uso sistémico	9 (13.4)	Amoxicilina(2), cefalexina (2), Trimetoprim-sulfametoxazol(1), eritromicina (1), levofloxacina (1), vancomicina (1), claritromicina (1)	Erupción cutánea, diarrea, edema racial, reacción alérgica, abdomen- dolor, dispepsia, hígado función alterada, pielonefritis.
Vacunas	1 (1.5)	Vacuna DT (1)	Zona inyección, inflamación; Zona de inyección, reacción
TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES			
Citostáticos	2 (3.0)	Cisplatino (1), oxaliplatino (1)	Fiebre, vértigo
APARATO LOCOMOTOR			
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	6 (9.0)	Sulindaco (1), indometacina (1), diclofenaco (1), ibuprofeno (1), AINE (2)	Gastritis, abdomen-dolor, erupción cutánea, náusea, vómito, disnea, erupción, reacción alérgica.
SISTEMA NERVIOSO			
Analgésicos	1 (1.5)	Morfina (1)	Dependencia de fármacos
Antiepilépticos	1 (1.5)	Difenilhidantoína (1)	Respuesta terapéutica disminuida
APARATO RESPIRATORIO			
Antiasmáticos	6 (9.0)	Salbutamol (3), Bromuro de ipratropio (3).	Urticaria, taquicardia, taquicardia supraventricular, erupción cutánea.
Antihistamínicos sistémicos	1 (1.5)	Fexofenadina (1)	Erupción cutánea

- No: número de casos, (%) : porcentaje, RAM: Reacción adversa a medicamentos.

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de reacciones adversas reportadas.

REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Hipoglicemia	13	(17.1)
Erupción cutánea	10	(13.1)
Tiempo coagulación aumentado	10	(13.1)
Abdomen, dolor	4	(5.3)
Síncope	4	(5.3)
Bradycardia	3	(4.0)
Hiponatremia	2	(2.6)
Reacción alérgica	2	(2.6)
Respuesta terapéutica disminuida	2	(2.6)
Creatinin fosfoquinasa aumentada	1	(1.3)
Dependencia de fármacos	1	(1.3)
Diarrea	1	(1.3)
Diarrea sanguinolenta	1	(1.3)
Disnea	1	(1.3)
Dispepsia	1	(1.3)
Edema facial	1	(1.3)
Fiebre	1	(1.3)
Gastritis	1	(1.3)
Hemorragia gastrointestinal	1	(1.3)
Hemorragia oral	1	(1.3)
Hemorragia uterina	1	(1.3)
Hemorragia vaginal	1	(1.3)
Histeria	1	(1.3)
Hígado, función alterada	1	(1.3)
Melena	1	(1.3)
Náusea	1	(1.3)
Pielonefritis	1	(1.3)
Síndrome serotoninérgico	1	(1.3)
Taquicardia	1	(1.3)
Taquicardia supraventricular	1	(1.3)
Urticaria	1	(1.3)
Vértigo	1	(1.3)
Vómito	1	(1.3)
Zona de inyección, reacción	1	(1.3)
Zona inyección, inflamación	1	(1.3)
TOTAL	76	(100)

En la Tabla 3, se observa la distribución de los signos y síntomas de las RAM agrupados por órganos y sistemas; entre los más frecuentes se encuentran los trastornos de la nutrición y metabolismo (22.4%), sistema

gastrointestinal (17.1%), trastornos de las plaquetas (14.5%), trastornos de la piel y anejos (13.2%), trastornos generales (11.8%) y trastornos del ritmo (5.3%).

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos agrupados por órganos y sistemas según la clasificación WHO-ART.

ÓRGANO/SISTEMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Nutrición y metabolismo, trastornos de la	17	22.4
Sistema gastrointestinal, trastornos	13	17.1
Plaquetas, trastornos de las	11	14.5
Piel y anejos, trastornos de la	10	13.2
Generales, trastornos	9	11.8
Ritmo, trastornos del	4	5.3
Psiquiátricos, trastornos	2	2.6
Sistema nervioso central y periférico, trastornos	2	2.6
Zona de aplicación, trastornos en la	2	2.6
Aparato respiratorio, trastornos	1	1.3
Aparato urinario, trastornos del	1	1.3
Cardiovasculares (General), trastornos	1	1.3
Hígado y vías biliares, trastornos del	1	1.3
Reproductivos de la mujer, trastornos	1	1.3
Sistema nervioso autónomo, trastornos	1	1.3
TOTAL	76	100

-WHO-ART: Adverse Reaction Terminology- World Health Organization [11].

Discusión

Ninguna de las reacciones adversas diagnosticadas en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios durante el periodo de estudio, fue notificada mediante la "Tarjeta Amarilla", lo cual refleja la gran problemática existente en cuanto a la infranotificación. No hubo ingresos hospitalarios por causa de las RAM pero si consultas

posteriores a la atención en el Servicio de Emergencias, unas por la continuidad de la RAM otras por readecuación de dosificación del fármaco relacionado a la RAM, ejemplo es el caso de los anticoagulantes orales, donde se realizaba el control de los niveles de INR (Índice Internacional Normalizado) en este mismo Servicio.

Lo anterior conlleva a reflexionar sobre los posibles motivos de la infranotificación, la posibilidad de prevenir reacciones adversas como en el caso de las de tipo A (dosis dependientes) o las producidas por interacciones medicamentosas, los costos que podría producir las múltiples consultas (actualmente no se cuenta con ningún estudio que analice el costo monetario de estas RAM) por causa de

una reacción adversa, los posibles casos de reacciones adversas que podrían llegar a ser fatales o a ser motivo de ingreso hospitalario, ¿cuántas veces se presentaron algunas de estas situaciones en un pasado? y a cuestionarse actualmente ¿cuál es el lugar o el papel de la farmacovigilancia en los profesionales sanitarios y en la política nacional de salud?.

Conclusiones

Aproximadamente el 1% de los pacientes atendidos en el Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de Dios durante el periodo de estudio (31 días) presentaron reacciones adversas a medicamentos. Las RAM se presentaron más frecuentemente en el grupo etario comprendido entre los 31 y 70 años y mayormente en las mujeres con edades comprendidas entre los 31 y 61 años. El 90% de las RAM fueron clasificadas como Tipo A o dosis dependientes. Al clasificar los fármacos sospechosos de RAM de acuerdo a la clasificación ATC, aproximadamente el

70% de los medicamentos se encuentran distribuidos en los grupos del aparato digestivo y metabolismo, sangre y órganos hematopoyéticos, anti-infecciosos y cardiovascular; siendo los antidiabéticos y los antitrombóticos los más frecuentemente involucrados en las reacciones adversas. En tanto que las reacciones adversas, casi el 80% se encuentra distribuido entre los sistemas nutrición y metabolismo, gastrointestinal, plaquetas, piel y anejos y generales, siendo la hipoglicemia, la erupción cutánea y el tiempo de coagulación aumentado los de mayor frecuencia.

Bibliografía

1. Van Grootheest A.C; van Puijenbroek E.P; de Jong-van den Berg L.T.W. Contribution of pharmacist to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2002; 11: 205-10.
2. Pirmohamed M et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Admission to Hospital: Propective Analysis of 18 820 Patients. *BMJ*. 2004; 324: 15-9.
3. Lazarou J, Pomeranz B.H, Corey P.N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patient: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 1998; 279(15): 1200-5.
4. Adverse Reaction Database has Minimal Information. *Canadian Medical Association Journal*. 2005; 173(2):137.
5. HCh B, Psaty B. Detection, Verification, and Quantification of Adverse Drug Reaction. *BMJ*. 2004; 329:44-7.
6. Mjörndal T et al. Adverse Drug Reactions as a Cause of Admissions to

- a Department of Internal Medicine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2002; 11: 65-72.
7. Tejal K et al. Patient Safety. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *NEJM*. 2003; 348(16): 1556-64.
 8. Brewer T, Colditz G. Postmarketing Surveillance and Adverse Drug Reactions. Current Perspectives and Future Needs. *JAMA*. 1999; 281(9):824-9.
 9. Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring – Cost and Benefit Considerations Part II: Cost and Preventability of Adverse Drug Reactions Leading to Hospital Admission. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1997; 6 Suppl 3: S79-90.
 10. Talbot J, Waller P (editors). Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions. John Wiley & Sons, Ltd. 5th edition. 2004, pp.60-61.
 11. Diccionario de Reacciones Adversas. OMS (WHO-ART). Versión Órgano-Sistema. Junio, 1996.
 12. Trontell A. Expecting the Unexpected – Drug Safety, Pharmacovigilance, and the Prepared Mind. *NEJM*. 2004; 351(14): 1385-7.
 13. Pirmohamed M and Darbyshire J. Collecting and sharing information about harms. Appropriate Strategies to Communicate this Information are Essential. *BMJ*. 2004; 329:6-7.
 14. Otero M.J, Domínguez-Gil A, Bajo A, Maderuelo J. Characteristics Associated with Ability to Prevent Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients – A Comment. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(19): 1185-7.
 15. Tierney W. Adverse Outpatient Drug Events – A Problem and an Opportunity. *NEJM*. 2003; 348(16): 1587-9.
 16. *The Importance of Pharmacovigilance*. The Uppsala Monitoring Centre. WHO. 2002.
 17. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse Drug Reactions in Hospital Patients. A Systematic Review of the Prospective and Retrospective Studies *Bandolier Extra*. June 2002. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/ADRPM.pdf>. Revisada 30 julio 2007.
 18. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring Cost and Benefit Considerations part I: Frequency of Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1997; 6 Suppl 3: S71-7.

Correspondencia:

Erika Unfried

Correo electrónico: eunfried@ccss.sa.cr.

Teléfono/Fax: (506) 2223-6854.