

Farmacovigilancia en Pediatría

RESUMEN

La vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) en pediatría, es un aspecto que cada día gana mayor importancia, si tomamos en cuenta las características específicas de este grupo poblacional. En el presente trabajo, se hace un estudio para detectar y evaluar, mediante un estudio retrospectivo, las sospechas de reacciones adversas presentadas en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital del Niño DIF-Hidalgo, durante el periodo de octubre de 1998 a octubre de 1999.

Se analizó la relación de los medicamentos con la aparición de RAMs, la frecuencia de éstas y la influencia de algunos factores de riesgo como la edad, las patologías concomitantes, las interacciones medicamentosas y la politerapia, en su aparición. Se utilizó el Sistema de Farmacovigilancia Intensiva de ámbito total a partir de la revisión de historias clínicas y de las notas de farmacia. De un total de 175 historias clínicas revisadas, 20 pacientes presentaron sospecha de RAMs, en los cuales, se presentaron un total de 30. De éstas, el 93 % se clasificaron dentro de las de tipo posible (según el Algoritmo de Naranjo). Asimismo, la frecuencia mayor correspondió a la dicloxacilina (6.28 %) y a la difenilhidantoína (2.85 %). Los porcentajes más grandes de RAMs se observaron en el grupo de lactantes menores, en los pacientes que tuvieron politerapia y en los pacientes con esquemas terapéuticos donde existía una interacción potencial entre medicamentos. Los resultados nos muestran que la vigilancia de las reacciones adversas de tipo retrospectivo es muy importante para apoyar el uso racional de los Medicamentos.

Palabras claves.- Reacciones Adversas de los Medicamentos, Interacciones entre Medicamentos, Pediatría.

SUMMARY

The Postmarketing Surveillance of Adverse Drug Reactions (ADR) in pediatric patients, is an issue that everyday is more important, considering the specific characteristics of this population. In this study is detected and evaluated, by means of a retrospective study, the Adverse Drug Reactions that occur in pediatric patients that were hospitalized at the Infectology Service of the Hospital del Niño DIF Hidalgo during October 1998 to October 1999.

The relationship of the drugs and the occurrence of ADR was analyzed, as well as its frequency and the influence of risk factors such as age, concomitant pathologies, drug interactions and polytherapy. The Intensive Postmarketing Surveillance System of full enclosure was used revising clinical histories and pharmacy notes. From 175 clinical histories, 20 patients presented 30 ADR.

The results, after the use of Naranjo Algorithm, indicated that 93 % were possible. The highest frequency was founded in dicloxacilina (6.28 %) and phenytoin (2.85 %). The highest percentage of ADR occurred in breastfeeding children, in those with polytherapy and in those patients in which its treatment presented a potential drug interaction. The results demonstrated the importance of Postmarketing Surveillance in the hospital, specially in a pediatric hospital, since it supports in the Rational Use of Drugs.

Key words.- Postmarketing Surveillance, Adverse Drug Reactions, Drug Interactions, Pediatrics.

Elio Pedro López Sánchez*
Karla Maricela Félix-Rodríguez*
M. en C. Ivette Reyes**
Dra. Fela Viso-Gurvich***

*Pasantes de la Licenciatura en Farmacia. Área Académica de Farmacia. UAE. **Profesora Auxiliar de Biofarmacia y Farmacocinética Departamento de Farmacia Universidad de Oriente, Cuba. Profesora invitada del Área Académica de Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo. México. ***Coordinadora de los Servicios Farmacéuticos. Área Académica de Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

RAM.- Reacciones Adversas de los Medicamentos IM.- Interacción Medicamentosa. OMS.- Organización Mundial de la Salud. DIF.- Desarrollo Integral para la Familia DFH.- Difenilhidantoína.

Dra. Fela Viso Gurovich. Área Académica de Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Abasco #600. C.P. 42000. Pachuca, Hidalgo. México. E-mail: felavi Zhuaeh.reduaeh.mx. Telefono: 771-72000 ext. 5106. Fax: 771-72000 ext 5111.

INTRODUCCIÓN

El problema de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM), es un aspecto a analizar en forma constante, ya que la administración al humano de toda sustancia nueva tiene la posibilidad de producir efectos nocivos inesperados que ni aun con los estudios toxicológicos modernos en animales, acompañados de ensayos clínicos en el hombre, se logran descubrir.

Sólo cuando los medicamentos son expuestos a grandes poblaciones y por largos periodos de tiempo, pueden medirse de forma adecuada las reacciones adversas, pues en ocasiones aparecen como efectos retardados o como efectos tóxicos impredecibles, dado que pueden estar determinados por variables genéticas, la edad, la interacción entre la enfermedad y el medicamento o entre los propios medicamentos. Por lo tanto, cada vez es más importante conocer mejor, no sólo la eficacia terapéutica de un medicamento, sino las reacciones adversas que pueda causar.

La Farmacovigilancia es la encargada de llevar a cabo este trabajo, a través de un conjunto de procedimientos de detección, registro y evaluación de reacciones adversas, para la determinación de su incidencia, su gravedad y la relación de causalidad con la forma de dosificación de un medicamento, con el objetivo de prevenirlas o minimizarlas.

Las reacciones adversas se definen como aquella respuesta que es nociva y no deseada y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano, para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de alguna función fisiológica^{1, 2, 5} de acuerdo al tipo de RAM, éstas se clasifican en:

Predecibles.- Sobredosificación o intoxicación, efectos colaterales, efectos secundarios e interacciones medicamentosas.

Impredecibles.- Reacciones de intolerancia, reacciones de idiosincrasia y reacciones alérgicas y pseudoalérgicas.

OBJETIVO GENERAL

Detectar y evaluar, mediante un estudio retrospectivo, las Sospechas de Reacciones Adversas presentadas en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital del Niño DIF-Hidalgo, durante el periodo octubre de 1998- octubre de 1999.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la imputabilidad de las reacciones adversas detectadas, su frecuencia y analizar la influencia de algunos factores de riesgo como la edad, las patologías concomitantes, las interacciones medicamentosas y la politerapia, en su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, basado en el Sistema de Farmacovigilancia de ámbito total en una muestra de pacientes hospitalizados. Esto comprendió a todos los pacientes que permanecieron hospitalizados en el Servicio de Infectología durante el periodo octubre de 1998- octubre de 1999. La recolección de los datos se realizó a partir de las notas de farmacia y de las historias clínicas de los pacientes que presentarían sospecha de reacciones adversas. Sin embargo, debido a que existe la posibilidad de sesgos en este método y para disminuir la posibilidad de los mismos, se incluyeron todos aquellos expedientes que en la nota de farmacia presentaron datos de politerapia (más de un medicamento prescrito).

- Revisión de las notas de farmacia ya mencionadas, para la detección de RAM.
- Revisión de los expedientes clínicos con sospechas de reacciones adversas.
- Recolección de los datos necesarios, mediante un formato (anexo 2), para la evaluación de la posible RAM a partir de la historia clínica del paciente.
- Asignación de la imputabilidad de las posibles reacciones adversas basándose en el Algoritmo de Naranjo (anexo 3).
- Se determinó la incidencia y frecuencia de las reacciones adversas detectadas mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Frecuencia} = \frac{\text{No. de pacientes que presentaron la RAM (100)}}{\text{No. de pacientes de la muestra}}$$

- Se analizó la presencia y ausencia de RAM en relación a la edad, patología y presencia de interacciones farmacológicas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con la finalidad de mantener la confidencialidad de la información de los expedientes clínicos y las notas de farmacia, sólo se utilizaron las iniciales del nombre de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

La muestra objeto de estudio estuvo conformada por un total de 175 pacientes, los cuales estuvieron hospitalizados durante el período de octubre de 1998 a octubre de 1999, representa por un total de 106 pacientes de género masculino y 69 del género femenino.

IMPUTABILIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS

De los 175 expedientes revisados, 20 pacientes representaron sospecha de reacciones adversas a los medicamentos, siendo éstas un total de 30.

DISCUSIÓN

La presencia de reacciones adversas de los medicamentos en los 175 pacientes analizados, alcanzó una frecuencia de 17.4 %, tales RAM detectadas se distribuyeron en un total de 20 pacientes.

En este estudio se observó, que después de evaluar la imputabilidad de las sospechas de RAM, mediante la aplicación del Algoritmo de Naranjo, de las 30 RAM detectadas, el 93 % de éstas, se clasificaron como RAM de tipo posible, las cuales se definen como, aquéllas que presentan una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, pueden o no seguir un patrón de respuesta conocido.

El 7 % restante de las reacciones evaluadas, se clasificaron, según el Algoritmo, dentro del tipo probable. Tales reacciones, son aquellas que presentan una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, siguen un patrón de respuesta conocido y son

confirmadas por que desaparecen después de la suspensión del medicamento, además de que no pueden ser explicadas por las características de la enfermedad del paciente¹¹.

Es importante aclarar la posible influencia que puede tener en estos resultados la realización de un estudio retrospectivo, pues para tal estudio se deben considerar dos factores, el primero es el número de pacientes expuestos a medicamentos (denominador) y segundo, el número de casos de reacciones adversas detectadas (numerador). En estos casos los dos tipos de datos pueden correlacionarse al dar de alta al paciente. Con relación al denominador, éste puede calcularse con precisión, sin embargo, la exactitud del numerador depende del grado de detalle y exactitud de las anotaciones realizadas por médicos y enfermeras en las historias clínicas de los pacientes. A lo antes mencionado, se debe sumar la imposibilidad de aplicar el Algoritmo en toda su magnitud¹², es decir, no todas las preguntas pueden ser contestadas al ser un estudio retrospectivo, lo que hace que la puntuación final se vea afectada y por lo tanto, la clasificación de las RAM.

Por otro lado, se observa que de las 30 RAM detectadas, 24 de éstas se clasificaron como reacciones adversas tipo A, en relación a que son reacciones que dependen de la dosis, son predecibles de acuerdo al mecanismo de acción o actividad del medicamento, presenta una morbilidad alta (su frecuencia es alta), sin embargo su mortalidad es baja y por lo general sólo necesitan un ajuste de dosis. En relación a las 6 RAM restantes, fueron clasificadas dentro del tipo B, obedeciendo a que son impredecibles, de morbilidad baja, no dependen de la dosis, son de mortalidad alta (pero de frecuencia baja), además de relacionarse con la idiosincrasia del paciente^{3 44}

Al analizar la frecuencia de las reacciones adversas detectadas, se observa que dentro de los medicamentos con mayor número de reacciones adversas se encuentra la dicloxacilina y la difenilhidantoina, sin embargo debe destacarse que esta última presentó una variedad mayor de reacciones adversas, ya que fue el único medicamento que causó tres tipos diferentes de reacciones adversas posibles, esto puede estar relacionado con la presencia de interacciones medicamentosas en las que se encontró involucrada la difenilhidantoina.

Retomando el caso de las reacciones causadas por la administración de dicloxacilina, es importante señalar que la flebitis se reporta⁷ como una de las RAM ocasionadas por la administración IV de las penicilinas resistentes a las beta lactamasas (dicloxacilina). En este caso es una de las reacciones adversas con mayor frecuencia (33.3 %), esto tal vez se relacione, en primer lugar, al número de pacientes expuestos al medicamento (44.5 %), y en segundo lugar, debe analizarse si la técnica incorrecta de administración por parte del personal de enfermería, es un factor predisponente, pues a pesar de que en los expedientes revisados se observa la indicación de administrarse en 30 minutos, este tipo de estudio (retrospectivo) no nos permite asegurar que haya sido administrado correctamente.

En este estudio se observó que algunos factores que pudieron predisponer a la aparición de reacciones adversas fueron la edad, la politerapia y las interacciones medicamentosas (IM), así como las patologías presentes en cada paciente.

Atendiendo al número de pacientes en cada grupo etáreo, que es una variable que por las características de nuestro estudio no es posible controlar, el grupo de lactantes menores presenta el mayor porcentaje (57 %) de sospecha de reacciones adversas, lo que puede explicarse en relación a que una de las características de este grupo de edad es la inmadurez de los sistemas metabólicos encargados del metabolismo y eliminación de los medicamentos, lo que trae como consecuencia una mayor predisposición a que ocurran reacciones adversas^{14, 15}. Nótese además, que el grupo etáreo que mayor cantidad de enfermedades concomitantes presentó, fue el lactante menor, y se encontró un valor promedio de 2.4 enfermedades concomitantes por cada paciente, siendo este valor el más alto entre los demás grupos etáreos. De esta manera, se puede concluir que el factor patología concomitante pudo ser, un factor predisponente más, en la aparición de reacciones adversas, debido

a que éste provocó una prescripción con mayor número de medicamentos.

En lo referente al factor politerapia, se observa que en el 93 % de los casos donde se presentó una reacción adversa hubo más de un medicamento prescrito y que sólo el 7 % recibió tratamiento con monoterapia, lo que permite afirmar que la presencia de varios medicamentos en un esquema terapéutico predispone a la aparición de RAM, esto debido a la posibilidad tan alta de que se presenten interacciones medicamentosas.

Finalmente, debe hacerse énfasis en el factor interacción medicamentosa, pues en la muestra de estudio se observó que en el 53 % de los casos se detectó una interacción. Destaca la difenihidantoína como el medicamento que más presentó interacciones, lo que explica además la variedad de las reacciones adversas provocadas por la misma. Debe comentarse que dentro de las interacciones encontradas en la muestra de estudio, el 50 % de ellas pudo influir de manera importante en el desarrollo de RAM's y que 9 resultaron ser de significancia clínica moderada.

Aunque no se señaló anteriormente, debe destacarse otro factor predisponente en la presencia de reacciones adversas, que es la vía de administración, ya que en este caso, por tratarse de pacientes hospitalizados, a la mayoría de ellos se les administraron medicamentos por vía intravenosa. Se ha señalado que durante la administración de difenihidantoína, por vía intravenosa, se pueden presentar una mayor variedad, así como una mayor frecuencia de reacciones adversas^{7, 14}, esto debido a que la biodisponibilidad de esta vía de administración es del 100 %, lo que resulta en una mayor concentración de fármaco en sangre y en una posibilidad mayor de desarrollar una RAM, por lo tanto, este factor pudo influir de manera importante en el desarrollo de reacciones adversas en nuestra población de estudio, pues de las 30 RAM detectadas el 93.3 % de los casos, la vía de administración fue la intravenosa.

Reacciones Adversas detectadas y sus características (imputabilidad según el Algoritmo de Naranjo, clasificación, y medicamentos causantes de cada una de ellas)^{7, 8, 9}.

CUADRO 1

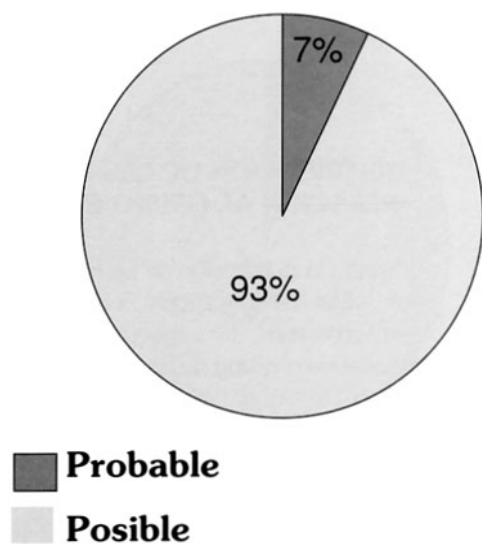
MEDICAMENTO	RAM	EVALUACION	CLASIFICACION	MECANISMO DE ACCION
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Fenobarbital	Somnolencia	Posible	TIPO A	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Difenilhidantoina	Somnolencia	Posible	TIPO A	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Penicilina G Sódica Cristalina	Colitis Pseudomembranosa	Probable	TIPO A	Por alteración de la flora bacteriana normal
Dicloxacilina	Flebitis	Probable	TIPO A	Se desconoce
Ampicilina	Leucopenia,	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático. Posiblemente por inhibición de la granulocitopoiesis.
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Exantema generalizado	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático Posiblemente por inhibición de la granulocitopoiesis.
Amfotericina	Fiebre	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático
Imipenem	Neutropenia	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático
Furosemida	Neutropenia	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático
Fenobarbital	Somnolencia	Posible	TIPO A	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Amikacina	Albuminuria	Posible	TIPO A	Por acumulación del fármaco en la corteza renal y por una alteración de la ultraestructura glomerular.
Pseudoefedrina	Hiperreflexia	Posible	TIPO A	Estimulación simpaticomimética
Penicilina G Sódica Cristalina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Ac. Valproico	Exantema	Posible	TIPO B	Mecanismo idiosincrático.
Difenilhidantoina	Sedación	Posible	TIPO A	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Difenilhidantoina	Tromboflebitis	Posible	TIPO A	Debido a la alcalinidad de la solución de difenilhidantoina sódica.
Penicilina G Sódica Cristalina	Tromboflebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Difenilhidantoina	Nistagmo	Posible	TIPOA	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Difenilhidantoina	Somnolencia	Posible	TIPO A	Posiblemente por una alteración del flujo sanguíneo cerebral.
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Dicloxacilina	Flebitis	Posible	TIPO A	Se desconoce
Cisaprida	Taquicardia	Posible	TIPO A	Debido a que presenta acción agonista sobre los receptores de la serotonina (en tejido cardíaco)
Ranitidina	Taquicardia	Posible	TIPO A	Se desconoce (en ocasiones por la administración rápida de la infusión)

Características importantes de las IM observadas en los pacientes con presencia de RAM¹⁰.

CUADRO 2

Interacción medicamentosa.	Posible mecanismo de la Interacción.	Significancia clínica reportada en la literatura.	Significancia clínica en la muestra.	Frecuencia (en número).
Dicloxacilina-Cloramfenicol	Se puede desarrollar un efecto de sinergismo en el tratamiento de infecciones por ciertos microorganismos	Mayor		5
Difenilhidantoina-Cloramfenicol	Se incrementan las concentraciones séricas de difenilhidantoina con la posibilidad de producirse toxicidad por ésta, debido a una alteración en el metabolismo de la difenilhidantoina	Moderada	Pudo ser factor predisponente en la presencia de somnolencia y nistagmo como reacciones adversas de la difenilhidantoina.	3
Difenilhidantoina-Ranitidina	Pueden aumentar las concentraciones séricas de la difenilhidantoina, produciendo un aumento de los efectos farmacológicos y tóxicos de la difenilhidantoina, esto debido a una inhibición de su metabolismo hepático	Moderada	Pudo haber influido en la aparición de somnolencia como reacción adversa a la difenilhidantoina.	1
Cisaprida-Ranitidina	Pueden aumentar las concentraciones séricas de la Cisaprida, esto debido a la inhibición de su metabolismo	Moderada	Pudo ser factor predisponente en la presencia de taquicardia como reacciones adversas de la cisaprida.	1
Difenilhidantoina-Fenobarbital	La administración concomitante de estos medicamentos puede provocar un aumento de las concentraciones séricas de fenobarbital, debido a una alteración del metabolismo del mismo.	Moderado	Pudo haber influido en la aparición de la reacción adversa de somnolencia.	3
Ampicilina-Amikacina	La administración de ampicilina puede inactivar el efecto farmacológico de la amikacina	Moderado		1
Ampicilina-cloramfenicol	Se puede desarrollar un efecto de sinergismo en el tratamiento de infecciones por ciertos microorganismos	Mayor		1
Amikacina-Furosemida	Puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, lo que puede desarrollar una pérdida de la capacidad auditiva en varios grados, la cual puede ser irreversible.	Mayor		1

FIGURA 1



CLASIFICACION DE LAS RAM DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE NARANJO.

Se muestran los resultados de la aplicación del Algoritmo de Naranjo, a las 30 RAM detectadas en la muestra objeto de estudio, para la determinación de la relación causa-efecto de la aparición de la reacción adversa. Resultando un mayor porcentaje de reacciones adversas de tipo posible (93 %).

FIGURA 2

FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se muestra la frecuencia e incidencia de las reacciones adversas estudiadas, notándose que la mayor frecuencia corresponde a la dicloxacilina (6.28 %) y a la difenilhidantoina (2.85 %).

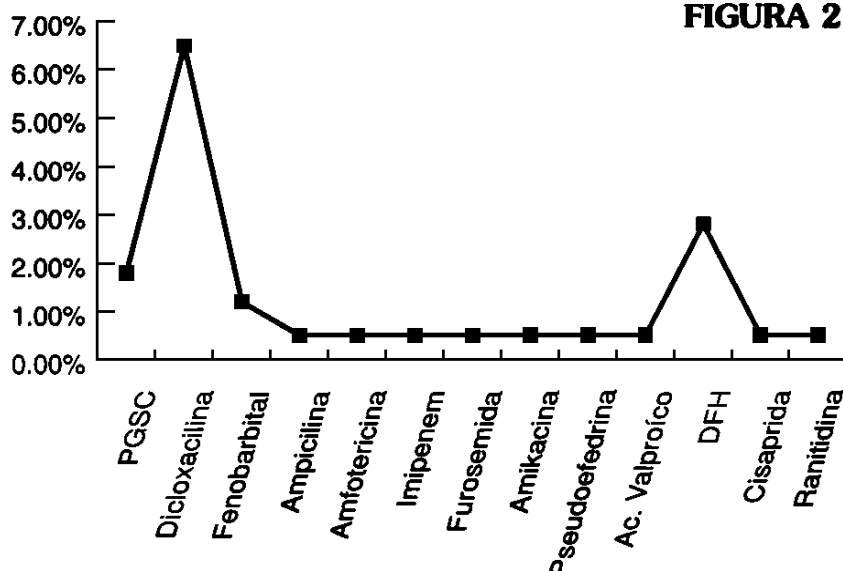


FIGURA 3

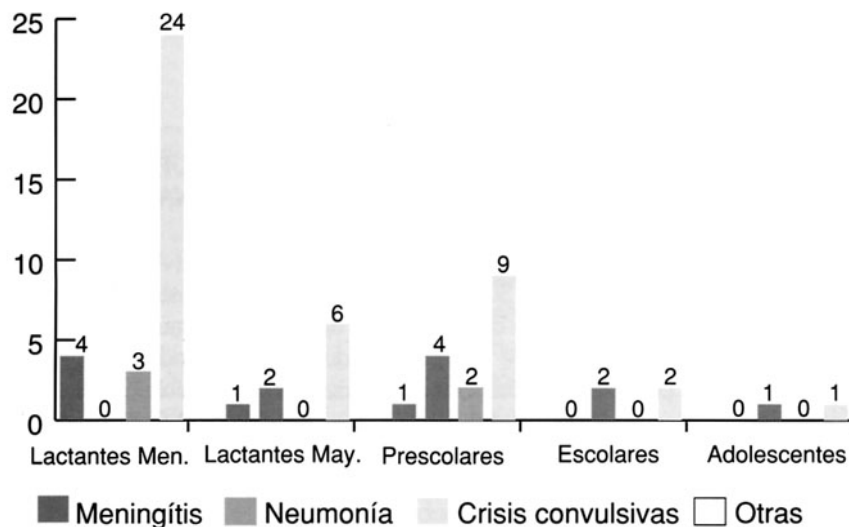


FIGURA 4

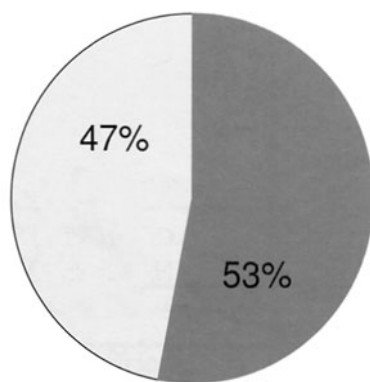
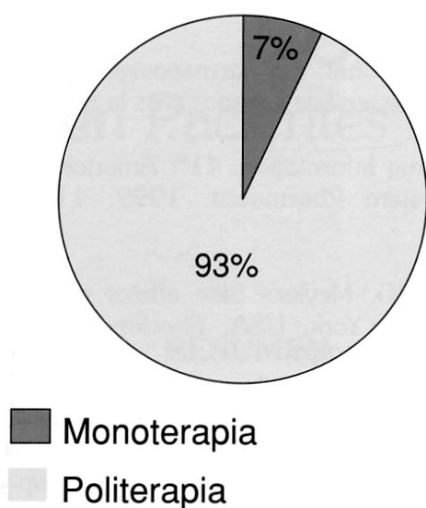


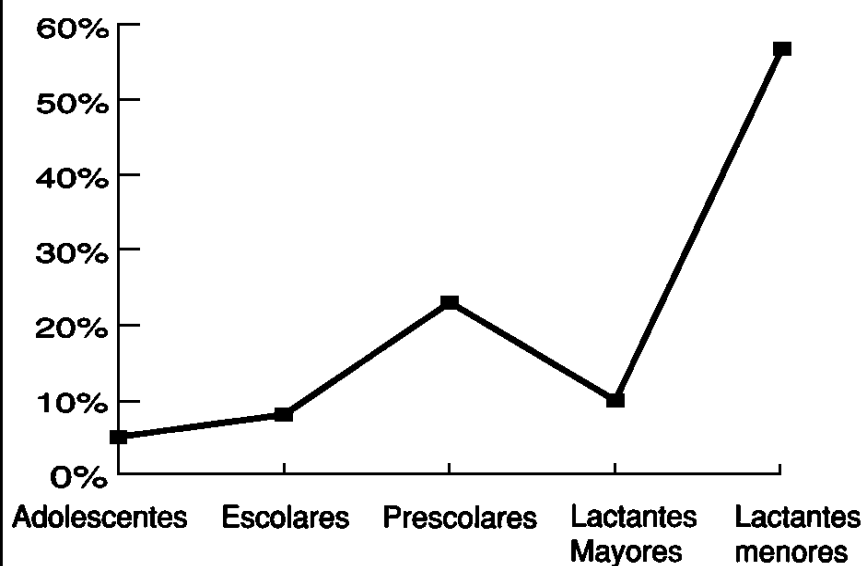
FIGURA 5



POLITERAPIA

Muestra la relación de la politerapia y la aparición de la RAM, aunque predomina la politerapia en la presencia de RAM, se observa también, la presencia de reacciones adversas en pacientes que recibieron monoterapia (7 %).

FIGURA 6



**INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS (IM)**

Muestra la relación de las IM respecto a la presencia de RAM, nótese que en el 53 % de las RAM detectadas se presentó una IM.

CONCLUSIONES

En este caso, no se encontraron diferencias significativas en lo referente a la aparición de reacciones adversas en relación a el género.

Los resultados mostraron que los factores de riesgo, tales como: edad y politerapia, sí contribuyeron en la aparición frecuente de reacciones adversas.

Dado que los resultados indicaron que la mayor frecuencia de reacciones adversas detectadas se encontró en aquellos pacientes tratados con dicloxacilina y difenihidantoína, se recomienda que se realice un seguimiento estrecho de éstos, sobre todo si consideramos, la gran cantidad de interacciones medicamentosas que pueden presentarse durante la politerapia con difenihidantoína.

Es importante recordar, la importancia de la inmadurez de los sistemas metabólicos y de excreción de los medicamentos, lo cual explica claramente, por que el grupo de lactantes menores, presentó un mayor porcentaje de reacciones adversas.

Finalmente, es importante recordar que en el caso de que sea posible se utilice el menor número de medicamentos, para con ello proporcionar el uso racional de los Medicamentos, el cual debe señalarse como uno de los objetivos principales de la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Davies, D.M. "Davies's Textbook of Adverse Drug Reaction". 5th ed. London, UK. Ed. Chapman & F Hall Medical. 1998: 1-19.
2. Rodriguez, S. J. y Cols. "El Farmacéutico y La Farmacovigilancia en el Hospital". Barcelona, España. Edic. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. 1984: 15-19, 29.
3. Departamento Internacional De Farmacovigilancia. UFarmacovigilancia Una Responsabilidad Compartida". España. Ed. Churchill Livingstone. 1992:1-12

4. Oficinas Sanitarias. "Clasificación de reacciones adversas". 106 (ó). Panamá. 1989: 1-4.
5. "Evaluación De Riesgos Y Beneficios Con El Uso De Analgésicos". (Documento). México. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM. México, D.F.
6. Centro Nacional de Farmacovigilancia. México. Dirección General de Insumos para la Salud. 1995: 1.
7. AHFS. Drug Information. 41th. American Society of Health-system Pharmacist. 1999: 1140, 1862, 1891.
8. Dukes, MNG. Meyler's Side effects of Drugs. 13th edition. New York, USA. Elsevier Science. 1996: 141, 683, 698, 749.
9. Base de Datos, Drug Evaluation. Micromedex. Junio, 2000.
10. Tatro, SD. Drug interaction Facts. USA. Facts and Comparisons A Wolters Kluwers Company. F. 1998: 270, 591, 813.
11. OMS. "Vigilancia Farmacológica internacional función del hospital". Ginebra, Suiza. Informe de una reunión de la OMS. 1969. pag. 15.
12. Castro, J. "Farmacovigilancia". En: Farmacia Hospitalaria. 2da ed. Madrid, España. Ed. Médica Intemacional. 1993.
13. Naranjo CA y Busto UE. "Reacciones Adversas a Medicamentos". En Farmacología Clínica, Programa Regional de los medicamentos Esenciales. OPS. 1992: 330-350.
14. Glazener F. Adverse Drug reactions. En Melmon and Morelli's. Clinical Pharmacology. Basis Principles Therapeutics. 3.th ed. USA. Ed McGraw-Hill. 1992:977-1011