

ANÁLISIS DE LAS NOTIFICACIONES RECIBIDAS EN LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA 1990-1998

Molina Castiella, M. J., *Becaria del Servicio de Farmacia. Hospital de Navarra (Pamplona).*
Napal Lecumberri, V., *Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la farmacovigilancia es promover la mayor seguridad en la utilización de los medicamentos. Para ello se requiere el trabajo conjunto de los profesionales sanitarios sin excepción.

En España los primeros pasos para organizar un programa de farmacovigilancia se dan en 1973 con la publicación de una orden ministerial (1). En dicha orden se establecían las finalidades del programa, el origen de las notificaciones de reacciones adversas, el tipo de reacciones adversas que debían comunicarse y el procedimiento de notificación, de forma que se asegurase la confidencialidad de los datos, la recogida de comunicaciones se hacía a través de las Jefaturas Provinciales de Sanidad y el Centro Nacional de Farmacobiología era el organismo encargado de las funciones de farmacovigilancia.

Esta orden sentaba las bases para un sistema de farmacovigilancia organizado. Sin embargo, los resultados fueron muy pobres: alrededor de 200 notificaciones en doce años.

En el año 1988 se puso en funcionamiento en nuestro país un programa de farmacovigilancia basado en la notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Se optó por un modelo descentralizado, se crearon centros especializados en farmacovigilancia en cada comunidad autónoma (2).

Aunque los servicios de farmacia de hospital (SFH) han llevado a cabo tradicionalmente tareas relacionadas con la farmacovigilancia, reflejadas en la OM de febrero de 1977 (3), la incorporación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el Sistema Español de Farmacovigilancia tiene lugar en 1989 con la aprobación en la Asamblea General de la SEFH del documento «Análisis de la incorporación de la SEFH al

Sistema Español de Farmacovigilancia» (4), que tiene como objetivo canalizar, a su través, la incorporación oficial de los servicios farmacéuticos de la red hospitalaria estatal en el referido Programa Nacional de Farmacovigilancia.

La Ley del Medicamento publicada a finales de 1990 recoge el deber de comunicar los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causadas por los medicamentos para todos los profesionales de la salud (5).

Los SFH dentro del hospital se encuentran en una situación óptima para la detección y seguimiento de RAM (distribución de medicamentos en dosis unitarias, información de medicamentos, etc.).

Esta incorporación de los SFH al Sistema Español de Farmacovigilancia se pone en marcha en abril de 1990. Se impulsa en todos los centros sanitarios la notificación voluntaria a reacciones adversas mediante la implantación de la tarjeta amarilla, especialmente modificada y adaptada al medio hospitalario por la propia SEFH, con carácter común para toda la red de hospitales. Se recomienda que sea el propio servicio farmacéutico el que cumplimente en todos sus extremos el contenido de la tarjeta amarilla, con la ayuda de los profesionales clínicos responsables del paciente.

RESULTADOS

Se han recogido los siguientes datos:

- Número de tarjetas amarillas recibidas.
- Número de reacciones adversas.
- Demanda asistencial.
- Órganos y sistemas implicados en las RAM.
- Reacciones adversas más frecuentes.
- Exploraciones complementarias realizadas para confirmar la sospecha de RAM.
- Gravedad y desenlace de las RAM.
- Tratamiento de las reacciones adversas.
- Sexo, edad y peso del paciente.
- Procedencia de las notificaciones.

Correspondencia: M. J. Molina Castiella, Hospital de Navarra. Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona.

Fecha de recepción: 5-4-1999

- Imputabilidad de las RAM mediante la aplicación de algoritmos.
- Grupo de fármacos sospechosos de haber producido las reacciones adversas.

Para los cálculos estadísticos se ha empleado la hoja de cálculo Corel Word Perfect.

Número de notificaciones

Desde la puesta en marcha del sistema (abril de 1990) hasta la fecha se ha recibido en la Unidad de Farmacovigilancia de la SEFH un total de 2.550 tarjetas amarillas, de las que se ha estudiado 2.150. En la figura 1 aparece el número de tarjetas recibidas por año.

De las 400 tarjetas restantes, la mayoría no se ha podido estudiar por carecer de algún dato o no ser RAM a pesar de su notificación. Se está procediendo a una nueva revisión de las mismas.

La mayoría de las 2.150 tarjetas amarillas estaban totalmente cumplimentadas, tanto con la información obligatoria como con la información adicional para la SEFH.

Número de reacciones adversas

Las 3.523 reacciones adversas a medicamentos notificadas suponen 1,63 reacciones por tarjeta.

Demanda asistencial

En 1.290 pacientes la demanda asistencial, como consecuencia de la RAM, fue desconocida o no necesitaron ingreso hospitalario. Doscientos treinta y tres pacientes fueron atendidos en urgencias, no necesitando ingreso, y 627 pacientes sí lo necesitaron.

Afección por órgano o sistema

En la tabla 1 se observa que el porcentaje mayor de reacciones adversas afectan a la piel y anejos cutáneos, así como al aparato digestivo.

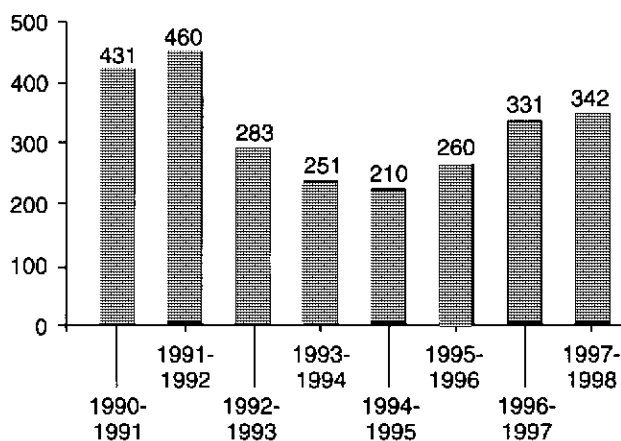


Figura 1.—Número de tarjetas recibidas en la SEFH.

La relación de RAM comunicadas presenta una gran diversidad dentro de cada órgano o sistema; en la tabla 2 aparecen las RAM comunicadas que afectan a la piel.

Reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas que han aparecido con más frecuencia son prurito, erupción eritematosa y hemorragia gastrointestinal (tabla 3).

Exploraciones complementarias

En la tabla 4 se indican las exploraciones complementarias realizadas para confirmar la sospecha de RAM y concluir si hay o no relación causal con el fármaco sospechoso.

Gravedad y desenlace de las RAM

Gravedad

El mayor número de reacciones adversas corresponde a reacciones leves que han necesitado tratamiento (tabla 5).

Desenlace

El 74% de las reacciones tuvieron una recuperación total (tabla 6).

Tabla 1. Afección por órgano o sistema

Órgano	RAM	%
Piel y anejos cutáneos	958	27,19
Aparato digestivo	722	20,49
Generales	343	9,74
Sistema nervioso central, periférico ...	325	9,23
Hepáticas	151	4,30
Cardiovasculares, alteraciones del ritmo .	149	4,23
Respiratorias	138	3,92
Hematológicas, serie blanca	109	3,09
Aparato urinario	81	2,30
Psiquiátricas	69	1,96
Metabólicas y nutricionales	65	1,84
Cardiovasculares, alteraciones vasculares extracardíacas	65	1,84
Hematológicas, plaquetas y coagulación .	57	1,62
Cardiovasculares general	54	1,53
Visión	48	1,36
Sistema nervioso autónomo	39	1,11
Hematológicas, serie roja	37	1,05
Musculoesqueléticos	33	0,94
Endocrinas	22	0,62
Audición y sistema vestibular	18	0,51
Lesiones en el punto de aplicación	15	0,42
Otros	25	0,71
Total	3.523	100

Tabla 2. Recuento de RAM: piel y anejos cutáneos

— Acné: 5.
— Alopecia: 6.
— Alteración de la piel: 1.
— Angioedema: 12.
— Cabello, decoloración: 1.
— Dermatitis: 6.
— Dermatitis exfoliativa: 1.
— Dermatitis liquenoide: 1.
— Dermografismo: 1.
— Descamación piel: 1.
— Eczema: 3.
— Eritema exudativo: 2.
— Eritema indurado: 1.
— Eritema multiforme: 13.
— Eritema nodoso: 4.
— Erupción cutánea: 140.
— Erupción eritematosa: 213.
— Erupción maculopapular: 89.
— Erupción purpúrica: 2.
— Erupción psoriasiforme: 1.
— Erupción pustular: 1.
— Exfoliación de la piel: 1.
— Fotosensibilidad: 1.
— Fotosensibilidad alérgica: 2.
— Hiperpigmentación piel: 2.
— Hipertrichosis: 1.
— Hipopigmentación cutánea: 1.
— Necrólisis epidérmica: 4.
— Piel, alteración: 1.
— Piel, exfoliación: 3.
— Prurito: 224.
— Exantema: 24.
— Rubefacción: 1.
— Síndrome de Stevens Johnson: 15.
— Síndrome de Lyell: 6.
— Sudoración, aumento: 24.
— Toxicodermia: 2.
— Urticaria: 96.

Tratamiento de las reacciones adversas

El 39% de las RAM notificadas precisaron ser tratadas, a pesar de la interrupción del tratamiento con el fármaco sospechoso. En la figura 2 aparece la proporción de los tratamientos recibidos.

Tabla 3. Tipos de reacciones adversas más frecuentes

Reacción adversa	Número
Prurito	229
Erupción eritematosa	222
Hemorragia GI	181
Erupción cutánea	144
Vómitos	119
Náuseas	114
Urticaria	101

Tabla 4. Tipos de exploración complementaria para confirmar la sospecha de RAM

Tipo de exploración complementaria	N.º de exploraciones
Pruebas bioquímicas y hematológicas	784
Pruebas anatomopatológicas	26
Pruebas radiológicas	16
Pruebas de alergia	23
Endoscopia	84
Otros	153

Sexo, edad y peso del paciente

Sexo

De las 2.150 tarjetas recibidas, la proporción de hombres y mujeres es la que muestra la tabla 7.

Edad

De las 2.150 tarjetas estudiadas, 241 no han informado sobre la edad de los pacientes. Las 1.295 restantes indican que el grupo más afectado es el de mayores de setenta años (tabla 8).

Peso

De 2.150 tarjetas estudiadas, 1.347 no informaron del peso de los pacientes, del resto de tarjetas estudiadas el grupo de 61 a 70 kg de peso son los que con mayor frecuencia presentan reacciones adversas. La distribución de los pesos se indica en la tabla 9.

Procedencia de las notificaciones

En la tabla 10 se indica el número de tarjetas amarillas recibidas según la comunidad autónoma de procedencia y revisadas hasta la fecha.

Imputabilidad de las RAM

Las tarjetas se han codificado mediante la aplicación del algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Laporte por ser dicho algoritmo el que se aplica a nivel nacional.

Tabla 5. Gravedad de las RAM

Gravedad	N.º reacciones	%
Leve	986	28,00
Leve con tratamiento	1.189	33,75
Moderada	1.057	30,00
Grave	233	6,62
Mortal	58	1,64
Total	3.523	100

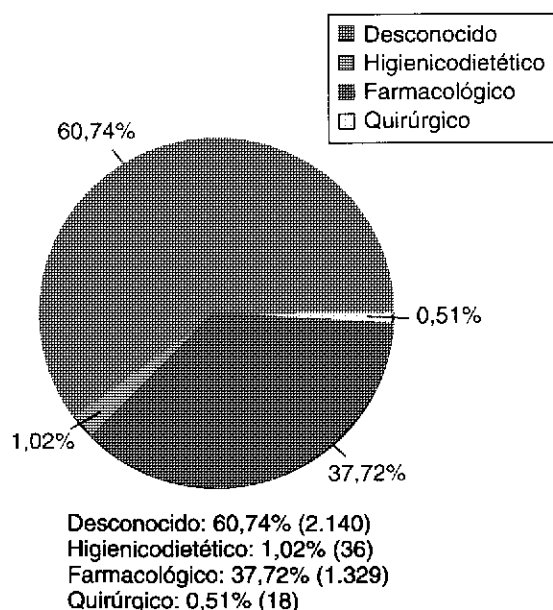


Figura 2.—Reacciones adversas tratadas.

(6). También se han aplicado los algoritmos de Naranjo y Kramer (7, 8). El resultado es el que muestra la tabla 11.

Grupo de fármacos sospechosos de haber producido las reacciones adversas

La tabla 12 presenta la distribución de los medicamentos implicados según su grupo farmacológico. Ocupan el primer lugar los antibióticos y las vacunas, seguidos de los medicamentos que actúan sobre el aparato cardiovascular y en tercer lugar los analgésicos no narcóticos y antimigrañosos.

DISCUSIÓN

En los dos primeros años de implantación del sistema de notificación de RAM a la SEFH (1990-1991) el número de notificaciones fue muy alto. En su mayoría se

Tabla 7. Distribución del sexo

Sexo	N.º tarjetas amarillas	%
Hombres	1.146	45,42
Mujeres	990	39,24
Sin notificar	387	15,33

trataba de reacciones adversas leves y que ya estaban descritas. En los cuatro años sucesivos (1992, 1993, 1994 y 1995) disminuyó el número de notificaciones, pero se comunicaron reacciones adversas de mayor gravedad, y muchas de ellas no se habían descrito previamente. En los tres últimos años (1996, 1997 y 1998) creció de nuevo el número de notificaciones, debido lo más probable a la consolidación del sistema de farmacovigilancia en los SFH.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre sexo y RAM (45% hombres respecto a 39% mujeres).

Es conocido que las RAM son más frecuentes en personas de mayor edad (9, 10). En el presente estudio fueron más frecuentes en personas mayores de sesenta años; esto se debe a los cambios fisiológicos que acompañan al proceso de envejecimiento, así como a la patología propia de esta etapa y a la polimedicación que la acompaña.

En los pacientes que necesitaron ingreso las RAM afectaron en una importante proporción al aparato digestivo (hemorragias digestivas altas). También destacaron por su importancia las RAM de tipo neurológico, hepático, hematológico, cardiovascular y respiratorias.

Los pacientes que tuvieron RAM y no precisaron ingreso hospitalario (60%), las RAM más frecuentes fueron las de tipo cutáneo (en su mayoría de naturaleza presuntamente alérgica).

Los dos órganos más afectados han sido piel y aparato digestivo, no habiendo diferencia significativa entre los dos (27 vs 20%). Otros autores (9, 10) citan al siste-

Tabla 6. Desenlaces de las RAM

Desenlace	N.º reacciones	%
Desconocido	618	17,54
Recuperación sin secuelas ..	2.622	74,42
Recuperado con secuelas ...	57	1,62
Todavía no recuperado	151	4,29
Muerte (por causa de la RA) ..	24	0,68
Muerte (el fármaco puede haber contribuido)	46	1,30
Muerte (no relacionada con el fármaco)	5	0,14
Total	3.523	100

Tabla 8. Distribución de edades

Edad	Número	%
0-10 años	53	2,47
11-12 años	121	5,63
21-30 años	206	9,58
31-40 años	259	12,05
41-50 años	208	9,67
51-60 años	262	12,19
61-70 años	372	17,30
Mayores de 71 años	428	19,91
Desconocida	241	11,21
Total	2.150	100

Tabla 9. Distribución de peso

Peso	Número	%
0-10 kg	23	2,86
11-20 kg	25	3,11
21-30 kg	16	1,99
31-40 kg	31	3,86
41-50 kg	65	8,09
51-60 kg	176	21,92
61-70 kg	229	28,52
71-80 kg	141	17,56
Más de 81 kg	97	12,08
Total	803	100

ma gastrointestinal como el que más frecuentemente se ve afectado.

En cuanto a la gravedad, el 62% de las reacciones han sido de gravedad leve y el 38% de gravedad moderada, grave y mortal. Esta última cifra es más elevada y alcanza hasta el 50% cuando en las notificaciones participan activamente los servicios de urgencias.

Además de la gravedad de las RAM, es importante considerar la recuperación de las mismas, de las que un 74% tuvieron una recuperación total, hubo 618 reacciones en las que la recuperación no se conoció en el momento de la notificación.

Los fármacos sospechosos más frecuentemente implicados en las RAM notificadas fueron los antibióticos, seguidos por los fármacos que actúan sobre el aparato circulatorio y en tercer lugar aparecen los analgésicos, estos datos coinciden con ligeras variaciones con otros estudios (11, 12).

Tabla 10. RAM/comunidades autónomas

Comunidad autónoma	N.º de tarjetas amarillas	%	N.º de hospitales
Andalucía	527	24,51	22
Aragón	2	0,09	1
Asturias	52	2,42	5
Canarias	20	0,93	2
Castilla-La Mancha	22	1,02	4
Castilla y León	136	6,32	6
Cataluña	366	17,02	38
Galicia	44	2,05	4
La Rioja	131	6,09	1
Madrid	75	3,49	8
Murcia	433	20,14	5
Navarra	148	6,88	5
País Vasco	37	1,72	3
Valencia	91	4,23	10
Baleares	8	0,37	3
Extremadura	3	0,14	1
Desconocidas	55	2,56	—
Total	2.150	100	118

Tabla 11. Imputabilidad de las RAM

Imputabilidad de la reacción al fármaco	Naranjo	Kramer	Karch-Lasagna
Desconocida	7	8	22
Definitivo	47	65	110
Probable	2.780	2.524	2.623
Posible	676	903	528
Improbable	13	33	240

CONCLUSIONES

Se observa que la aparición de RAM es más frecuente en personas de mayor edad y en pacientes que toman más de un fármaco.

Los fármacos más implicados en las RAM han sido los antibióticos, seguidos de los fármacos que actúan sobre el aparato circulatorio y en tercer lugar los analgésicos.

Los órganos más afectados como consecuencia de las RAM han sido piel y aparato digestivo. La RAM que se ha encontrado con mayor proporción ha sido prurito, erupción eritematosa y hemorragia GI en tercer lugar.

En pocas notificaciones se ha obtenido una relación fármaco-efecto definida, ya que para que ésta sea así es necesario volver a administrar el fármaco sospechoso por segunda vez.

El número de tarjetas amarillas notificadas a lo largo de estos años indica que los servicios de farmacia de hospital han asumido la notificación de sospecha de RAM dentro de las tareas de farmacovigilancia que tradicionalmente venían llevando a cabo.

Tabla 12. Fármacos sospechosos de producir RAM

Fármacos	N.º	%
Antibióticos y vacunas	576	26,80
Aparato cardiovascular	296	13,76
Analgésicos no narcóticos y antimigra- ñosos	269	12,51
Antiinflamatorios y antirreumáticos ...	186	8,65
Aparato digestivo y metabolismo	172	8,00
Psicofármacos	99	4,60
Sangre y órganos hematopoyéticos	98	4,56
Antiepilépticos y antiparkinsonianos ..	73	3,39
Antigripales, antitusígenos y antiasmá- ticos	57	2,65
Antineoplásicos	56	2,60
Hormonas no sexuales	48	2,23
Aparato genitourinario y hormonas se- xuales	28	1,30
Antiparasitarios	21	0,98
Otros	171	7,95
Total	2.150	100

Hospitales y centros de atención primaria que han participado en las notificaciones de RAM**Andalucía**

- Centro de Atención Primaria. Melilla.
- Centro Fremap.
- Hospital Carlos Haya.
- Hospital Comarcal de la Axarquía.
- Hospital Comarcal San Agustín. Linares.
- Hospital de la Merced de Osuna.
- Hospital del S. A. S. El Tomillar (Complejo Hospitalario de Valme).
- Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén.
- Hospital General de Huelva.
- Hospital Infanta Elena.
- Hospital Juan Ramón Jiménez.
- Hospital Municipal Línea de la Concepción.
- Hospital Psiquiátrico Nuestra Señora del Sagrado Corazón.
- Hospital Psiquiátrico San Francisco de Asís.
- Hospital Río Tinto.
- Hospital San Juan de Dios.
- Hospital Universitario Reina Sofía.
- Hospital Universitario de Valme.
- Hospital Virgen del Rocío.
- Hospital Victoria Eugenia-Cruz Roja Española.
- Patronato Municipal. Hospital de San Sebastián.

Aragón

- Hospital Miguel Servet.

Asturias

- Complejo Hospitalario de Oviedo.
- Hospital de Cabueñes.
- Hospital Narcea Carmen y Severo Ochoa.
- Hospital Nuestra Señora de Covadonga.
- Hospital Valle del Nalón.

Baleares

- Clínica Mare Nostrum.
- Hospital Psiquiátrico.
- Hospital Son Dureta.

Canarias

- Hospital Nuestra Señora de Candelaria.
- Hospital Nuestra Señora del Pino.

Cataluña

- Centro Médico Teknon, S. L.
- Clínica de Lleida l'Aliança.
- Clínica Nuestra Señora del Pilar.
- Clínica Nuestra Señora del Perpetuo Socorro.
- Clínica Plato. Fundació Privada.
- Clínica Sagrada Família.
- Clínica Tres Torres.
- Consorcio Hospitales Mataró.
- Consorci Hospitalario de Parc Taulí.
- Clínica Girona.
- Fundació Hospital de Sant Pau i Santa Tecla.
- Hospital Bellvit Princeps d'Espanya.
- Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- Hospital Comarcal de Sant Antoni Abat.
- Hospital Comarcal de Mora d'Ebre.

- Hospital Cruz Roja. Hospitalet.
- Hospitals de Barcelon (Hospital L'Aliança y Hospital Sagrat Cor).
- Hospital de la Creu Roja de Barcelona.
- Hospital de Lleida Arnau de Villanova.
- Hospital de Sant Jaume de Olot.
- Hospital de San Juan de Dios.
- Hospital de San Rafael.
- Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.
- Hospital General de Granollers.
- Hospital General Vall d'Hebron.
- Hospital Infantil C. Sanitaria V. Hebron.
- Hospital Materno-Infantil.
- Hospital Mutua de Tarrasa.
- Hospital Provincial Santa Caterina.
- Hospital San Cam.
- Hospital Universitari Joan XXII.
- Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta.
- Instituto Dexeus, S. A.
- Instituto Guttmann.
- La Alianza Mataronense.
- Quinta de Salut L'Aliança.
- San. y Clín., S. A. Clínica Quirón.

Castilla y León

- Complejo Hospitalario S. S. de Segovia.
- Hospital de Soria del Insalud.
- Hospital del Río Hortega.
- Hospital General de Segovia.
- Hospital General Yagüe.
- Hospital Provincial San Telmo. Palencia.

Castilla-La Mancha

- Hospital Gutiérrez Ortega.
- Hospital Nuestra Señora de Sonsoles.
- Hospital Provincial de La Misericordia.
- Hospital Virgen de la Altagracia.

País Vasco

- Hospital de Basurto-Osakidetza.
- Hospital de Cruces.
- Hospital Nuestra Señora de la Antigua.

Extremadura

- Hospital de Llerena del Insalud.

Galicia

- Complejo Hospitalario Xeral-Calde.
- Cristal Piñor Hospitais.
- Hospital Comarcal Valdeorras.
- Sanatorio Psiquiátrico de Conjo.

Madrid

- Centro de Salud Monovar.
- Centro de Salud Las Rozas.
- Clínica Nuestra Señora de Loreto, S. A.
- Clínica Puerta de Hierro.
- Hospital de Móstoles.
- Hospital 12 de Octubre.
- Hospital Militar Central Gómez Ulla.
- Hospital Severo Ochoa.

Hospitales y centros de atención primaria que han participado en las notificaciones de RAMs (continuación)**Murcia**

- Centro Sanitario Virgen de Arrixaca.
- Hospital Comarcal del Noroeste. Caravaca de C.
- Hospital General Universitario de Murcia.
- Hospital Naval del Mediterráneo.
- Hospital Santa María del Rosell.

Navarra

- Clínica San Miguel.
- Hospital Comarcal García Orcoyen.
- Hospital de Navarra.
- Hospital Reina Sofía.
- Hospital Virgen del Camino.

La Rioja

- Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro.

Comunidad Valenciana

- Hospital Dr. Moliner.
- Hospital Francisco de Borja.
- Hospital General de Elche.
- Hospital General Universitario de Alicante del S. V. S.
- Hospital General Universitario de Denia Marina Alta.
- Hospital General de Valencia.
- Hospital General Universitario.
- Hospital La Fe.
- Hospital Marina Baixa de Villajoyosa.
- Hospital S. V. S. Orihuela.

BIBLIOGRAFÍA

1. OM de 12 de noviembre de 1973. BOE 287 (30 de noviembre de 1973).
2. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto Carlos III; 1992.
3. Orden de 1 de febrero de 1977 por la que se regulan los Servicios Farmacéuticos de Hospitales. BOE (19 de febrero de 1977).
4. Marcotegui F, Mas P, Napal V, Planells C. Análisis de la incorporación de la SEFH al Sistema Español de Farmacovigilancia. Comité Técnico de Farmacovigilancia; 1989.
5. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE (22 de diciembre de 1990).
6. Karch FE, Lassagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977;21:247-54.
7. Naranjo CA, Busto V, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45.
8. Kramer MS, Hutchinson TA, Rudnick SA, Leventhal JM, Feinstein AR. Operational criteria for adverse drug reactions in evaluating suspected toxicity of a popular scabicide. Clin Pharmacol Ther 1980;27:149-55.
9. Planells Herrero C, Rodríguez Sasiain JM, Jiménez Torres NV. Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectadas mediante el diagnóstico de ingreso. Farm Hosp 1993;17:133-43.
10. Viñuales A, Napal V, Iruin A et al. Monitorización intensiva de reacciones adversas medicamentosas en el medio hospitalario: estudio previo. Farm Clin 1987;4:693-710.
11. Gómez Germá P, Beltrán García M, Martín Muñoz R, Bejarano Rojas D, Miguel del Corral M. Evaluación de la inclusión del Servicio de Documentación Clínica en la detección de reacciones adversas de medicamentos. Farm Hosp 1995;19 (Esp Congr):29.
12. García Fernández ML, Rubio Barbón S, Blanco Zorroza B. Reacciones adversas a fármacos detectadas a través del sistema de notificación voluntaria durante el período 1993-1995. Farm Hosp 1995;19:362-3.