

Artículo

La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después

Francisco Debesa García F.¹ y Susana Llovet Alcalde S.²

Resumen

Se presentó una revisión sobre la farmacovigilancia, las principales definiciones y términos de uso común, según clasificación de la Unión Europea y el Centro Internacional de Uppsala, así como algunas de las principales reacciones ocurridas en el mundo después de la tragedia de la focomelia con la talidomida. Se analizó como ha sido el trabajo del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de Cuba desde su inicio en 1976 hasta el cierre del 1er. semestre de 1998.

Antecedentes

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente recientes. En el siglo XIX y aún a comienzos del XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas.¹

Durante las últimas décadas, la medicina moderna ha incorporado a su arsenal terapéutico un gran número de medicamentos mucho más eficaces que los de cualquier época anterior, aunque ello se ha revertido en una mejor calidad asistencial, también ha introducido un mayor riesgo de yatrogenia debido a efectos adversos.²

Vivimos en un mundo polarizado donde el consumo de medicamentos se manifiesta de forma que el 25 % de la población

mundial consume el 79 % de los medicamentos, los más utilizados son los de uso en afecciones cardiovasculares y los antiinfecciosos, seguidos de los de acción gastrointestinal y los que actúan sobre el SNC, entre otros.

El conocimiento incompleto sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos es una de las mayores debilidades de la terapéutica moderna, no solo en nuestro país sino internacionalmente.

Un metaanálisis reciente de estudios de farmacovigilancia en servicios hospitalarios de urgencias realizado en los Estados Unidos indica que los efectos indeseados de los medicamentos que dan lugar a ingreso en servicios de urgencia constituyen 1/4 causa de muerte (106 000 defunciones en 1994), tras la cardiopatía

¹ Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Especialista del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

² Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.

isquémica, el cáncer y el accidente vascular cerebral,³ a esta cifra debe añadirse las patologías que causan morbimortalidad sin provocar ingreso hospitalario y sobre todo, la que pasa desapercibida desde el punto de vista del diagnóstico.⁴

Tan elevado número de muertes podría relacionarse con el hecho de que la venta de medicamentos bajo prescripción se ha duplicado en los últimos 8 años. En 1990 en los Estados Unidos se gastaron US\$ 37,7 mil millones en medicamentos prescritos; en 1997 el gasto alcanzó 78,9 mil millones.⁵

El problema de los efectos adversos de los medicamentos no es nuevo. Desde el año 42 a.e., la sabiduría popular afirmaba que "hay remedios peores que la enfermedad". Está claro que las RAM son tan antiguas como la historia y es lógico que así sea, si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno. En cualquier caso las primeras encuestas formales de la era contemporánea sobre problemas de se-

guridad de medicamentos datan de finales del siglo pasado, entre algunos ejemplos que ilustran esto tenemos:

- Casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo.
- Casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales.¹

Esto no significa que las reacciones adversas a medicamentos (RAM), fueran descubiertas de manera más o menos rápida; transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetil salicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal. La tragedia de las muertes producidas por el jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol (décadas del 30 y 40) y la epidemia de focomelia y otras malformaciones (década del 60) son los hechos que más han contribuido al desarrollo de esta actividad a nivel internacional.¹

A partir de éstos se han producido en el mundo otras tragedias en diferentes lugares del mundo (tabla 1).

TABLA 1. Algunos de los principales eventos de RAM producidos en el mundo después de la tragedia de la talidomida

RAM	Medicamento
Dermatitis	Practolol
Tromboembolismo	Anticonceptivos orales
Infarto del miocardio	Anticonceptivos orales
Muerte súbita en asmáticos	Isoprenalina
Nefropatía	Fenacetina
Carcinoma vaginal	Dietilestilbestrol
Anemia aplásica	Cloranfenicol
Colitis pseudomembranosa	Tetraciclina
Neuropatía mielo óptica	Clioquinol
Malformaciones genitales	
Adenocarcinoma vaginal	Dietilestilbesterol tópico
Discracia sanguínea	Fenilbutazona
Perforación de intestino delgado	Indometacina
Cáncer, procesos autoinmunes	Implantes de silicona
Hipoglucemia	Insulina humana

Desarrollo

La utilización de fármacos para el tratamiento de las enfermedades ha permitido al médico influir favorablemente sobre el pronóstico de las mismas, pero al mismo tiempo ha propiciado la aparición de numerosos y variados efectos no deseados y de consecuencias desfavorables para la salud de la población.

La Unión Europea ha definido como reacción adversa producida por un medicamento a "una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica".²

En el mejor de los casos cuando un fármaco es comercializado se conocen sus características fisicoquímicas, perfil de actividad farmacológica y toxicológica, farmacocinética, entre otras. Sin embargo, difícilmente se puede conocer el perfil de reacciones adversas raras tras la fase III de la investigación farmacológica clínica.¹ Se denomina farmacovigilancia al conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Sus principales actividades son registrar, analizar y almacenar todo lo concerniente a la monitorización de las reacciones adversas.²

Objetivos fundamentales de la farmacovigilancia

1. Identificar los efectos indeseables no descritos previamente.
2. Cuantificar el riesgo de estos efectos asociados al uso de determinado fármaco.
3. Informar a los profesionales y tomar eventuales medidas administrativas.¹

Clasificación de las RAM según su intensidad o severidad

Leve: cuando no afecta la actividad cotidiana habitual del paciente, no requiere tratamiento.

Moderada: cuando perturba o altera la actividad cotidiana habitual del paciente, desaparece con el tratamiento.

Severa: cuando impide la actividad cotidiana habitual del paciente, requiere hospitalización o la prolonga.

Principales métodos de detección de RAM

- Notificación voluntaria o espontánea
- Método de vigilancia intensiva
- Método de diagnóstico de ingreso hospitalario
- Estudios de cohortes
- Estudios caso-control

En nuestro país, el más utilizado ha sido el de notificación espontánea, el cual es el sistema más efectivo de identificar reacciones adversas nuevas y raras. Sin embargo tiene el inconveniente de que la calidad de información es frecuentemente inadecuada,² teniendo como principales limitaciones, además de la posibilidad latente del subregistro, la información frecuentemente débil o de baja calidad, gran heterogeneidad del material recogido, importante variación en la tasa de notificación a través del tiempo, la detección de la relación medicamento-efecto es difícil, y la multiplicidad de estructuras de recogida.

Es por ello que siempre cualquier sistema de vigilancia farmacológica nacional debe combinar más de uno de los métodos descritos anteriormente.

El análisis de imputabilidad, que no es más que la relación de causalidad entre la administración de un fármaco y la aparición

de una reacción adversa, tiene un papel primordial en cualquier tipo de investigación relacionada con este tema y se realiza mediante algoritmos o árbol de decisiones en el que de forma general se miden aspectos como la secuencia temporal entre el tratamiento farmacológico y la presunta reacción adversa, el conocimiento previo de esa reacción adversa a ese medicamento (RAM), el efecto de la retirada del medicamento y la reexposición (si la hubo) y la existencia de posibles causas alternativas que expliquen en todo o en parte la RAM.^{2,6,7}

Por lo antes expuesto, siempre se necesita que la información enviada notifique la sospecha que cualquier RAM traiga los datos completos que permita analizar la posible relación causal; para ello se necesitan datos como los siguientes:

Factores necesarios para el estudio de causalidad

Paciente: Edad, sexo, condición clínica, experiencia anterior con el medicamento, efectos adversos a fármacos similares y otras enfermedades.

Medicamento: Medicamento sospechoso y resto de los medicamentos que consume, dosis y confirmar administración del medicamento.

Efecto adverso: Tiempo entre administración del medicamento y la RAM, descripción completa de la RAM, características de la RAM al suspender el medicamento y características de la nueva exposición.

Teniendo en cuenta la causalidad, la reacción puede ser clasificada como: definida, probable, posible, condicional, no relacionada.¹

El sistema nacional de salud en Cuba

La población en Cuba es en la actualidad algo más de 11,0 millones de habitantes,

el Sistema Nacional de Salud abarca la atención médica gratuita a toda la población y cuenta con 281 hospitales, 11 institutos de investigación, 2 005 farmacias comunitarias y 268 hospitalarias, 56 836 médicos, 1 682 farmacéuticos (excluyendo los que laboran en la industria farmacéutica), 10 625 licenciados en enfermería, 66 530 enfermeras y 9 148 estomatólogos, los cuales brindan su servicio a todo lo largo y ancho del país.⁸

En el mercado cubano, gracias a una política nacional de medicamentos y a un trabajo de selección adecuada de los mismos se comercializan alrededor de 798 especialidades farmacéuticas, existiendo muy pocas combinaciones a dosis fijas. Por otra parte para perfeccionar este trabajo a partir del año 1996, se comenzó una labor encaminada a desarrollar la farmacoepidemiología en el país, con la creación en cada municipio de una farmacia municipal principal con un médico especialista, trabajando a tiempo completo en esta tarea junto al Licenciado en ciencias farmacéuticas, director de la farmacia, y al resto de los farmacéuticos del municipio.⁹

Recientemente se nombró en cada provincia un vicedirector de medicamentos el cual dirige toda la estrategia relacionada con los medicamentos y que cuenta con un grupo de farmacoepidemiología formado por médicos, farmacéuticos y otros profesionales, todo ello con vistas a continuar trabajando en lograr un uso cada vez más racional de los medicamentos, teniendo como uno de sus objetivos el desarrollo de la farmacovigilancia en el país, la cual ya ha experimentado algunos avances sustanciales, fundamentalmente en el número de notificaciones.⁹

Farmacovigilancia en la atención primaria de salud

Un porcentaje muy elevado de la prescripción médica a nivel internacional tiene

lugar a nivel extrahospitalario, situación esta con similar comportamiento en nuestro país, este dato, por sí solo nos da una idea de la gran importancia que tiene la atención primaria en la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos una vez comercializados. Este es el objetivo básico de la farmaco-vigilancia en el primer nivel de atención, una disciplina que necesita para lograr su desarrollo de la cooperación de todos los profesionales del equipo de salud en la APS.¹⁰

La mayoría de los datos de que se dispone a nivel internacional y los pocos que en nuestro país se han podido obtener con el trabajo de los últimos años, sobre la incidencia global de las RAM y de sus consecuencias, deriva de estudios epidemiológicos realizados en pacientes hospitalizados. Por estos estudios se sabe que en el mundo entre un 3 % y 5 % de los ingresos se deben a RAM y entre un 10 % y 25 % de los pacientes tratados en hospitales con fármacos presentan alguna forma de iatrogenia; a pesar de estos esfuerzos la repercusión que el uso de los medicamentos tiene sobre la comunidad, todavía no ha sido bien evaluada.¹⁰

Como ya hemos expresado anteriormente, un porcentaje muy elevado de la prescripción médica en nuestro país, tiene lugar en el ámbito extra hospitalario,¹¹ lo que permite apreciar con nitidez la trascendencia de la participación de los profesionales sanitarios de la atención primaria, en la evaluación de los efectos de los medicamentos tras su comercialización¹² para lograr el desarrollo de esta actividad se hace necesario incentivar en este nivel de atención la colaboración constante entre los profesionales de salud que prestan su atención en la comunidad (médico, farmacéutico, enfermeras).¹⁰

Papel del médico en la farmacovigilancia de la APS

En el estudio de las relaciones de causalidad en farmacovigilancia solo caben dos aproximaciones:

- Partir de los pacientes expuestos al medicamento para detectar y medir los efectos de la exposición.
- Identificar los casos de enfermedades que se estima están inducidos por medicamentos e investigar después la exposición a los mismos.

En ambos el médico juega un papel protagonista.¹⁰

Esta aproximación estaría referida tanto a la notificación espontánea hacia los centros regionales de farmacovigilancia (En Cuba, direcciones provinciales), como a otros tipos de estudios de farmacovigilancia; en nuestro caso podemos decir que en nuestro país ha aumentado notablemente el número de notificaciones espontáneas en los últimos 3 años, no siendo así en el caso de los estudios específicos de caso-control en farmacovigilancia u otro donde se aplique la búsqueda intensiva, de los cuales se han realizado muy pocos.

Para que se tenga una idea de la incidencia en el ámbito mundial de las RAM, en encuestas realizadas a médicos franceses, el 77 % de los encuestados detectaron al menos una reacción adversa por semana; encuestas realizadas en España, Inglaterra y otros países han arrojado resultados similares. Los datos demuestran, sin embargo, que la participación real del médico es mucho menor de la esperada, así se ha estimado que solo se notifica de forma espontánea del 1 al 5 % de las reacciones leves (que además son las de mayor incidencia) y del 10 al 15 % de las graves,^{4,13-17} en nuestro país aunque no se han realizado estudios al respecto pensamos que las cifras pudieran ser más bajas.

En el Reino Unido cuyo sistema de notificación voluntaria "tarjeta amarilla" comenzó en 1963, se estimó que en el período 1971-80, menos del 20 % de los médicos habían participado con alguna notificación de sospecha de RAM; en su mayoría, y esto es conveniente subrayarlo, médicos de atención primaria.¹⁰

Es obvio resaltar que la eficiencia de un sistema de notificación voluntaria depende en gran medida del grado de colaboración del médico advierta el grado de responsabilidad que le corresponde en la evaluación del beneficio-riesgo de los medicamentos y por otro que los centros de farmacovigilancia sepan estimular, facilitar y reforzar esa colaboración.^{10,18,22}

Papel del farmacéutico comunitario en la farmacovigilancia de la APS

En Cuba, en el total de farmacias comunitarias del Sistema Nacional de Salud, podemos encontrar profesionales sanitarios, con una motivación y una inquietud cada día más notoria hacia su participación en programas de salud relacionados con el medicamento. Esto constituye de hecho una tendencia mundial y al respecto indicaba Sir Abrahan Goldberg, presidente del "Committee on Safety on Medicines" en 1984: "La tarea de evaluar la seguridad de los fármacos es tan grande que sería una locura tratar de disuadir a cualquiera que quisiera colaborar con ella".¹⁰

Pero la colaboración de los farmacéuticos comunitarios debe desarrollarse de forma tal que lejos de interferir o suplantar la labor del médico, se complemente con eficacia junto con la enfermera de la comunidad como un gran equipo de salud capaz de enfrentar cualquier reto tanto técnico como investigativo, dándole la solución que más ayude a nuestro sistema de salud.

La participación del farmacéutico comunitario en la identificación de casos en farmacovigilancia, ha sido y es motivo de grandes debates internacionales; ¿puede el farmacéutico diagnosticar una reacción adversa? Es evidente que la capacidad para el diagnóstico de una RAM del farmacéutico no es igual a la del médico, pero es opinión casi generalizada en el mundo que está en condiciones de hacerlo dada la formación tanto básica como de postgrado que posee el mismo. Por otra parte, hemos hablado sobre el trabajo del equipo de salud como fuente de desarrollo de la APS, donde el farmacéutico puede alertar en caso de dudas al médico del área con el que deberá trabajar en una colaboración estrecha y casi constante.

Las oficinas de farmacia constituyen un lugar extraordinariamente interesante para realizar estudios de utilización de medicamentos en atención primaria, que pueden constituir un apoyo inestimable a los estudios específicos de farmacovigilancia; pensamos por tanto que el farmacéutico comunitario tiene una importante labor que desarrollar en este sentido, complementario la labor del médico y la enfermera de atención primaria y trabajando además, en la educación al paciente de los posibles efectos adversos, cómo evitarlos y qué hacer si aparecen.¹⁰⁻¹⁸

Centro Nacional de Vigilancia farmacológica de Cuba

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de la República de Cuba ya tiene 22 años cumplidos, el mismo se creó por resolución ministerial el 21 de septiembre de 1976 y está ubicado en la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica del área de medicamentos que pertenece al Vice Ministerio Primero del MINSAP.

Objetivos del Centro

1. Recopilar, clasificar y procesar los reportes de RAM que se producen en todos los niveles de atención de salud.
2. Detectar la RAM con la finalidad de definir la posible causalidad.
3. Efectuar un balance beneficio-riesgo de un medicamento una vez comercializado.
4. Reunir y difundir con la mayor brevedad posible los datos de RAM en el uso de un fármaco.¹⁹

El Centro para su trabajo se enlaza con todas las direcciones provinciales de salud, a través de los jefes de departamentos de farmacias provinciales y contando con el apoyo de los directores técnicos de farmacias comunitarias, hospitalarias y de institutos nacionales y de los responsables de medicamentos de las áreas de salud, así como de todos los médicos prescriptores. El método utilizado para el trabajo fundamentalmente es el de la notificación voluntaria, para ello en cada institución del país se debe encontrar disponible el modelo de notificación, que debe ser llenado por el profesional de la salud que detecta la reacción ya sea médico, farmacéutico, estomatólogo o licenciado en enfermería.

Es de vital importancia el llenado de este modelo para el posterior análisis de la causalidad que se realiza a cada una de las notificaciones recibidas.

Con el surgimiento de las farmacias principales municipales, las mismas se convierten en los centros rectores de esta actividad en cada municipio, contando para ello con todo el personal calificado.

Las notificaciones recibidas por esta vía han tenido una tendencia bastante inestable, aunque en los últimos 3 años se observa una mejoría como resultado de la intensificación del trabajo de información en la base (conferencias, seminarios, bibliografía) y la implantación en el país

de la estrategia de la farmacoepidemiología que en nuestro criterio ha sido la fuerza motriz para el logro del despegue observado en las notificaciones en los últimos años (tabla 2).

TABLA 2. Comportamiento de las notificaciones recibidas en el Centro Nacional de vigilancia farmacológica desde el año 1977 hasta el primer semestre de 1998

Año	No. de RAM
1977	33
1980	207
1984	596
1988	738
1990	585
1991	321
1992	266
1993	147
1994	282
1995	494
1996	1180
1997	4283
1998*	3144

* Dato del cierre del primer semestre.

Fuente: Archivos del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

Existe una tendencia muy positiva al aumento del número de notificaciones de la atención primaria de salud con cifras que van creciendo cada año debido fundamentalmente al impulso dado por los farmacoepidemiólogos y los directores de las farmacias municipales principales, a través de la red de farmacias municipales en particular y la red de farmacoepidemiología en general.

Sin lugar a dudas los 3 últimos años constituyen un despegue de esta actividad en relación con el número de notificaciones, pero la misma debe seguirse desarrollando como parte integrante de la estrategia de la farmacoepidemiología.

Cuba es miembro del Centro Internacional de monitoreo de RAM, de Uppsala, Suecia, desde el año 1994 con el cual mantiene un constante intercambio de

información que le permite estar actualizado con todo el mundo; por otra parte mantiene relaciones de intercambio de información con otros países que han venido trabajando en este tema desde hace algunos años como son los casos de Australia y España. Se tiene como perspectiva de trabajo seguir profundizando los lazos de intercambio con otros países, como son por ejemplo los países miembros del DURGLA (Drug Utilization Research Group Latinoamericano), del cual formamos parte y manteniendo magnificas relaciones de trabajo con los mismos.²³

La farmacovigilancia en Cuba cumplió, en septiembre, 23 años. La misma ha estado afectada por altas y bajas, con problemas de una índole o de otra, pensamos que con el desarrollo en Cuba de la estrategia de la farmacoepidemiología y la farmacia municipal principal se abre un nuevo futuro para la misma y que como ha venido ocurriendo en los últimos años se vea un florecimiento en nuestro país de una actividad tan importante. No obstante, debe realizarse un esfuerzo por parte de todos los profesionales que tienen la responsabilidad de desarrollarla para seguir perfeccionando el sistema cubano de notificación espontánea, con el objetivo de aprovechar al máximo las notificaciones que están llegando, trabajar en la retroalimentación con los profesionales que notifiquen y comenzar a desarrollar otras técnicas de búsqueda de reacciones adversas muy poco utilizadas.

Esperamos que este sistema cubano llegue a su cuarto de siglo con más desarrollo, fortaleza y organización, lo que sin dudas redundaría en un beneficio para nuestro pueblo que constituye sin lugar a dudas el anhelo final de todos los trabajadores del sistema de salud cubano.

Referencias bibliográficas

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da. ed. Barcelona: Masson, Salvat 1993:17-45.
2. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Editores: Madrid: Grupo IFAS, 1998:23-174.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. JAMA 1998;279:1200-5.
4. Instituto Catalán de farmacología. Butlletí groc. 1999 Vol 12. No. 1:1-3.
5. Muertes por reacciones adversas. Bol AIS-LAC 1999;(43):4.
6. D'Arcy PF, Harroh DWG, eds. Proceedings of the Third International Conference of Harmonisation. Yokohama 1995. Greystone Books, N. Ireland.
7. Dukes MG. The uses of causality assessment. Drug Inf J 1984;K227-32. Vol
8. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. 1997;97-107.
9. Estrategia de la Farmacoepidemiología y la Farmacia Principal Municipal. Ministerio de Salud Pública. Área de la Industria Médico Farmacéutica. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Febrero 1999.
10. Abajo FJ de, Madruga M, Martín M, Salcedo F. Farmacovigilancia en la atención primaria. Farmacoterapia 1992;9(5):234-40.
11. Laporte JR, Capella D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. Med Cli (Barc) 1988;91:93-6.
12. Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. Med Clin (Barc) 1983;81:772-4.
13. Laporte JR, Diogene E, Aragón C, Vidal X. Detección y cuantificación de reacciones adversas sobre el embrión y el feto. Estudios y registros de malformaciones congénitas. Med Clin (Barc) 1986;86:31-5.
14. Laporte JR, Armadans L, Carné X. Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Métodos y resultados. Med Clin (Barc) 1988;91:124-7.
15. Laporte JR, Capella D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. Inf Ter Segur Soc 1985;9(7):129-35.
16. Ganjo B, Abajo F de, Castro MAS, Lopo CR, Carcas A, Frias J. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. Rev Clin Esp 1991;188:7-12.
17. Abajo F de, Madruga M, Challa JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992.
18. Arbesú AL. El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica en Cuba. Comportamiento de las reacciones adversas de los medicamentos en el cuatrienio 1990-1993. Tesis de Diploma. Universidad de La Habana. 1994:10-25.

19. Montero D, Madurga M, Palop R, Martín-Serrano G, Abajo FJ de Organization of Spanish pharmacovigilance in the multinational situation: an overview. *Drug Inf J* 1997;31:889-92.
20. Álvarez C, Olalla JF. Comisión Nacional de Farmacovigilancia: Organización y actividades desarrolladas. En: Abajo FJ de, Madurga M, Olalla JF, Palop R. *La farmacovigilancia en España*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III;1992:101-13.
21. Marty CR. Adverse reaction to drug in general practice. *Br Med J* 1979;2:1194-7.
22. Comité de Expertos. International Drug Monitoring. The role of National Centres. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1972:(Technical Report; Series No. 498).
23. International reporting of periodic drug safety update summaries. Council for International Organizations of Medical Sciences. Ginebra, 1992:
24. Davies DM ed. *Textbook of adverse drug reactions*. 4ta. ed. Oxford: University Press, 1991:18-45.
25. Waller P, Wood S. Review of company postmarketing surveillance studies. *Br Med J* 1991;302:223-5.