



Artículo original

## Farmacovigilancia en Costa Rica; la percepción del personal médico.

**Ronald González Argüello**

Departamento de Farmacología  
Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

---

**Resumen:** La farmacovigilancia es el estudio de los daños relacionados a los medicamentos con el propósito de realizar advertencias o recomendaciones de retiro de productos farmacéuticos. Hasta ahora no existen datos sobre la percepción que los médicos costarricenses tienen sobre la farmacovigilancia.

**Objetivo del estudio:** Investigar el conocimiento que los médicos costarricenses tienen sobre la farmacovigilancia.

**Método:** Se realizó una encuesta entre mayo del 2005 y junio del 2006 para explorar lo que los médicos costarricenses conocían sobre la farmacovigilancia y las reacciones adversas a medicamentos. A la vez quería saber cómo y dónde reportan los médicos las reacciones adversas a medicamentos. Envié 375 encuestas, pero solo recuperé 120.

**Resultados:** Algunos médicos no saben donde ni como reportar y los que si lo saben aún así no reportan. Tienen deficiencias en su formación y no son retroalimentados ni por la parte pública ni privada.

**Palabras claves:** farmacovigilancia, medicamento, Costa Rica, efectos adversos, reacciones adversas a medicamentos, salud.

**Recibido:** junio 2007. **Aceptado:** Agosto 2007. **Publicado:** Septiembre 2007

**Abstract:** Pharmacovigilance is the study of drug-related injuries for the purpose of making warning or withdrawal recommendations for pharmaceutical products. There is almost no data about the perception, that the Costa Rican physicians have about pharmacovigilance.

Aim of the study: research knowledge that the Costa Rican physicians have about pharmacovigilance.

Method: I conducted a survey from may 2005 until june 2006 in order to explore what the Costa Rican physicians knew about pharmacovigilance and adverse drug reactions. I also wanted to know how and where the physicians did report an adverse reactions to medicaments. I sent 375 surveys y got back 120.

Results: Some physicians do not know how y where to do a report about adverse reactions. They also do not receive information from the pharmaceutical industry or the National Center for Pharmacovigilance

**Keywords:** Pharmacovigilance, medication, Costa Rica, adverse effects, adverse drug reactions, health.

### **Introducción:**

La farmacovigilancia es una rama de la farmacología encargada de recolectar, registrar y evaluar sistemáticamente la información referente a las reacciones adversas de medicamentos (RAM) en la fase de poscomercialización en una población en condiciones naturales, con el fin de establecer el riesgo/beneficio en la utilización de medicamentos [1].

La necesidad de tener un sistema de esta naturaleza se hizo más evidente después de los desastres acaecidos con la talidomía y de vislumbrar que la mayoría de las reacciones adversas serias no se pueden detectar de los estudios de fase III, requisito para la aprobación e inscripción de los fármacos por autoridades regulatorias en los diferentes países. Dichos estudios por lo general utilizan de dos mil a cuatro mil pacientes y las reacciones adversas serias pueden aparecer con una frecuencia de 1 en 20 ó 30 mil pacientes, por lo que no se detectan en esos estudios. A parte de ello otros efectos adversos son de naturaleza

crónica y aparecen con el uso prolongado del medicamento y no en estudios cortos o con dosis únicas. Las reacciones adversas nacen como eventos adversos y después de que se demuestre una razón de causalidad se les considera reacciones adversas, por lo que no es sencillo atribuir una reacción adversa a un fármaco, más cuando esta es poco frecuente o únicamente se presenta con determinados factores de riesgo. Muchas veces pensamos en los costos de tratar a una persona enferma, pero pocas veces en los costos de tratar los efectos adversos de los medicamentos que se le administraron para curarlo. Se estima que el costo anual, en los Estados Unidos, por las reacciones adversas a medicamentos asciende a 3600 millones de dólares [2], poco más de 1,8 billones de colones.

Los profesionales del área de la salud son concientes de que los medicamentos presentan reacciones adversas y que estas son muy variadas,

pero a veces se les olvida que estas manifestaciones también están en capacidad de matar. Las reacciones adversas definitivamente cobran vidas, pero como los estudios no resaltan esto, con facilidad algunos profesionales pueden relegarlo y hasta dejarlo caer en pacientes murió a consecuencia de ellas [3]. En 1997 la mortalidad por uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINES) en Estados Unidos era de 16,500 personas, muy similar a la mortalidad por SIDA en ese mismo periodo que era de 16,685 [4]. Por esa misma época la tercera causa de muertes en el Reino Unido, después de los accidentes de tránsito, eran los AINES [5]. En una revisión de 43 estudios involucrando 1,3 millones de personas que tomaban AINES no selectivos por al menos 2 meses se encontró lo siguiente: uno de cada 150 pacientes presentó sangrado o perforación de úlceras gastrointestinales y uno de cada 1200 murió [6]. Otro estudio de revisión sobre agranulocitosis provocada por fármacos, que no son citotóxicos, concluyó que 125 medicamentos fueron asociados definitivamente o probablemente con el efecto adverso y que: carbimazol, clozapina, dapsona, dipirona, penicilina G, procainamida, propiltiouracilo, sulfasalasina, rituximab y ticlopidina eran asociadas con el 50% de los reportes definitivos o probables de agranulocitosis [7].

Por otro lado, ya se ha hecho costumbre el observar el retiro de medicamentos del mercado por reacciones adversas fatales, incluso de medicamentos que estuvieron en uso por muchos años. Se recordará la supresión de los antihistamínicos astemizol y terfenadina por riesgo de arritmias ventriculares polimorfas asociadas a bloqueo de

el olvido, hasta que la realidad se les presente de frente. Se estima que las reacciones adversas a medicamentos y equipo producen 100,000 muertes anuales en Estados Unidos [3]. De un estudio que identificó 1699 reacciones adversas serias un 10% de los canales de potasio voltajes dependientes, tipo HERG (human ether-a-go-go-related gen) a nivel de corazón que participan en la repolarización. La lista de retiros del mercado es notoria (ver tabla # 1) y conocemos que últimamente se retiró del mercado el tegaserod (manejo del síndrome de intestino irritable). La lista no va a terminar aquí y es casi seguro que nuevos medicamentos correrán la misma suerte o debo decir, que habrá más pacientes muriendo por las reacciones adversas de los fármacos.

Otros medicamentos, que aunque no han sido retirados de todos los mercados sus efectos adversos han hecho que se marginen y que estén casi en el olvido, en este caso particular por hepatotoxicidad tenemos: la tacrina (anticolinesterásico para el manejo de Alzheimer), el zileuton (inhibidor de la 5-lipooxigenasa para el asma) y el tolcapone un inhibidor de la enzima catecol-O-metil transferasa con aplicaciones en el Parkinson. Debemos crear y tener sistemas que nos permitan la detección, registro y evaluación de los efectos adversos, y con toda la evidencia presentada anteriormente las razones para ello sobran y la necesidad de la farmacovigilancia se hace harta conocida. Muchas de las reacciones adversas a los medicamentos se detectan a través del reporte de casos (cisaprida y arritmias) [8]. Aún así este método tiene sus limitaciones, pues detecta particularmente efectos adversos muy distintivos, con una

relativa frecuencia de aparición y con una relación de temporalidad estrecha [8]. Por esta razón se requiere de otros estudios que tengan mayor poder de reacciones adversas, por diferentes métodos, siempre presenta la limitante de la rigurosidad en la búsqueda de la información y de ello depende la exactitud y validez de los datos. En este nivel el profesional médico tiene un papel fundamental en asegurar la veracidad y el oportuno registro de las futuras reacciones adversas. Bien

detección como son los estudios epidemiológicos bien controlados, que son los métodos observacionales más confiables. La recolección de las podemos afirmar que el pilar de la farmacovigilancia es el personal de salud, y que si este no conoce o no muestra interés en registrar e informar sobre reacciones y eventos adversos no se tendrá un sistema sólido que permita detectar y realizar un adecuado seguimiento de los medicamentos.

Tabla # 1. Ejemplos de medicamentos suprimidos del mercado por efectos adversos serios.

<b>Fármaco</b>	<b>Clasificación farmacológica</b>	<b>Año Aprobación por la FDA</b>	<b>Año de Suprimido por FDA</b>	<b>Años en el mercado</b>	<b>Motivo de la supresión</b>
<b>Astemizol</b>	Antihistamínico bloqueador H <sub>1</sub>	1988*	1999 (10)	11	Arritmias ventriculares polimorfas
<b>Terfenadina</b>	Antihistamínico bloqueador H <sub>1</sub>	1985*	1998 (9)	13	Arritmias ventriculares polimorfas
<b>Cerivastatina</b>	Estatina reductor de colesterol	1997°	2001°	4	Rabdomiólisis
<b>Grepafloxacin</b>	Antibiótico tipo fluorquinolona	1997*	1999°	2	Arritmias ventriculares polimorfas
<b>Fenilpropanolamina</b>	Vasoconstrictor agonista alfa	∞	2000 (12)	décadas	AVC mujeres
<b>Mibefradil</b>	Calcio antagonista	1997*	1998°	1	Múltiples interacciones
<b>Troglitazona</b>	Tiazolidinediona hipoglucemiante	1997*	2000°	3	Hepatotoxicidad
<b>Rofecoxib</b>	AINE tipo Coxib	1999 (11)	2004 (11)	5	Aumento de Riesgo cardiovascular
<b>Valdecoxib</b>	AINE tipo Coxib	2001°	2005°	4	Aumento de Riesgo cardiovascular
<b>Cisaprida</b>	Procinético	1993*	2000°	7	Arritmias ventriculares polimorfas
<b>Tegaserod</b>	Procinético	2002 #	Retirado del mercado marzo 2007 □	5	Arritmias ventriculares polimorfas

Ejemplos de medicamentos que se comercializaron en Costa Rica y fueron suprimidos, poco tiempo después de que la FDA los suprimió del mercado de Estados Unidos.

∞ Estaba en uso antes de 1962, tomado de referencia 16.

\*Tomado de referencia 1, ° Tomado de referencia 13

□ Tomado de referencia 14 # Tomado de referencia 15

Por tal motivo la farmacovigilancia debe ser una función integral y obligatoria del personal de salud, tal y como sería cualquier otra.

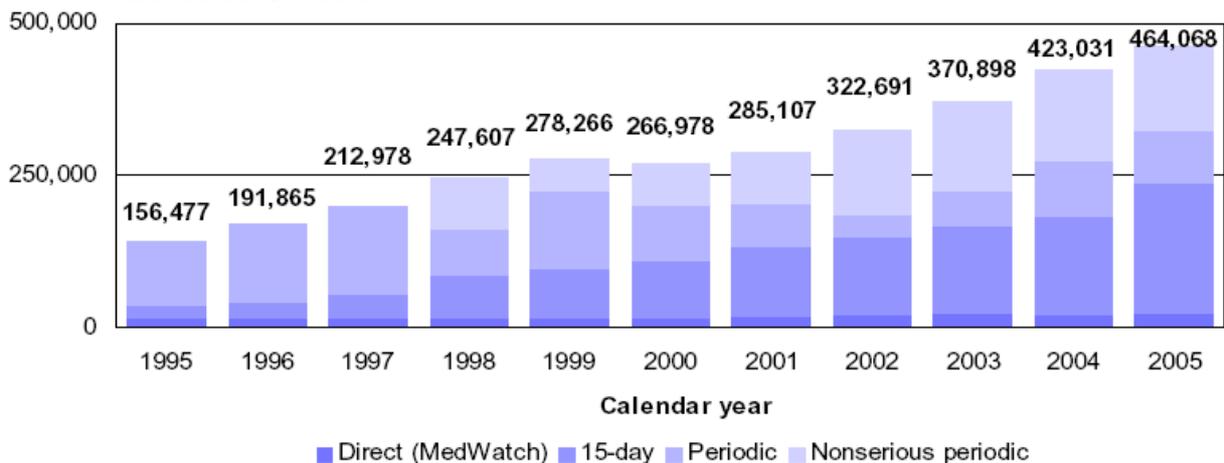
El talón de Aquiles de cualquier sistema de farmacovigilancia es la frecuencia con que el personal de salud elabora sus reportes. En Estados Unidos (EU) se estima que menos del 10% de todas

las reacciones adversas se reportan al "Medwatch", que es el sistema voluntario de reportes poscomercialización que tiene la Food and Drug Administration (FDA) [1]. Aún así en el año 2005 se reportaron, por diversos medios, más de 460,000 eventos adversos en los EU (ver gráfico # 1).

**Objetivo del trabajo:** Valorar el estado y conocimiento que sobre la farmacovigilancia tiene el personal

médico y su grado de compromiso con ella.

Gráfico # 1. Reporte de eventos adversos a medicamentos en Estados Unidos



Tomado de referencia # 12.

### Método y materiales

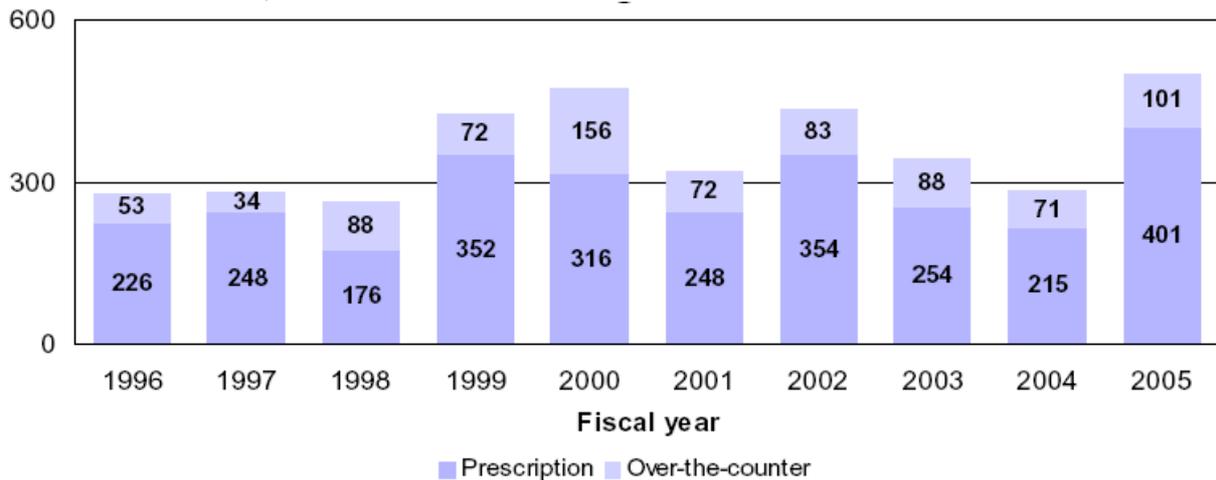
Para cumplir con el objetivo del estudio se realizó una encuesta, de mayo del 2005 a junio del 2006, entre médicos nacionales que laboran en diferentes instituciones y provincias. Para simplificar la recolección de datos casi todas las preguntas de la encuesta eran de marcar con equis. Adjunto a cada encuesta se envió una carta de solicitud.

Para tener la opinión de médicos fuera de la Gran Área Metropolitana, siempre y cuando accedieran a ello, se les realizó la encuesta telefónicamente. Se distribuyeron cerca de 375 encuestas de las cuales se recuperaron 131. Después de revisar las encuestas, se descartaron 11 por diversas razones: no indicaban el nombre, código o

lugar de trabajo del profesional u alguna otra falta considerada severa, lo que

dejó un total de 120 para incluir en el estudio.

Gráfico #2. Retiro de medicamentos del mercado de los Estados Unidos realizados por el FDA



En este caso particular no debe entenderse únicamente supresión definitiva de una entidad química del mercado norteamericano, sino que se incluye el retiro de lotes de medicamentos, por fallas farmacéuticas e incluso problemas de rotulado, sin que ello implique, necesariamente, retiro definitivo de la entidad química. Tomado de referencia 12.

## Resultados

De las 120 encuestas que se evaluaron 52 fueron respondidas por mujeres y 68 por hombres. La mayoría de los encuestados (88) tiene una edad entre 20 y 39 años, el resto son mayores de 40 años. Siendo la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) el principal empleador de médicos en el país no es de sorprender que la gran mayoría ellos contestaran que trabajan para la CCSS (96), pero en diferentes centros. De los 120 encuestados 73 tienen cinco o menos años de graduados. Del total de encuestados 43 tienen títulos de especialista. La especialidad más representada con 13 fue la de medicina familiar. De los encuestados solo 2 trabajaban en Limón, 5 en Puntarenas y

1 en Guanacaste. La gran mayoría trabajaba en San José (76), el resto en las demás provincias.

Tres de las preguntas de la encuestas versan sobre el manejo que se les da a las RAM. Se preguntó si exploraba una RAM, para conocer más de ella o identificarla como tal, también se preguntó si documentaba lo que descubrió y finalmente si reportaba la RAM. Los resultados aparecen en el gráfico #3. En los casos de explorar y documentar las reacciones adversas el 70% de los encuestados y el 68%, respectivamente, dice que lo hace siempre, pero a la hora de notificar más de la mitad (58%) dice que nunca las

notifica. Era también de interés averiguar cuales eran las RAMs que

más frecuentemente habían visto los profesionales en su práctica médica.

Tabla # 2. Resultados de las preguntas sobre la exploración, documentación o notificación de una reacción adversa a medicamento.

<b>Pregunta</b>	<b>Explora las RAMs</b>	<b>las Documenta las RAMs</b>	<b>las Notifica las RAMs</b>
<b>Siempre</b>	<b>84</b>	<b>82</b>	<b>11</b>
<b>Algunas veces</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>39</b>
<b>Nunca</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>70</b>

Resultados de las respuestas a las preguntas sobre si explora una reacción adversa a medicamentos (RAM), la documenta y si sobre la notifica. El encuestado tenía tres alternativas a escoger y marcar una con equis, a saber: Siempre lo hace, solo algunas veces lo hace o si por el contrario nunca lo hace. Se reporta los valores absolutos de las respuestas.

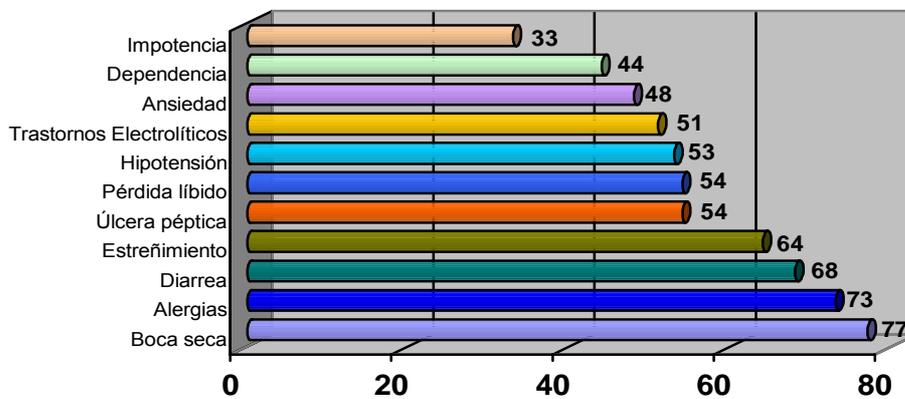
Entre las reacciones adversas menos reportadas figuran la anemia aplásica con 2 reportes, la necrosis epidérmica tóxica con 2, la hipotermia con 4, y el hipotiroidismo con 4, entre otras.

En un análisis más profundo (no se muestra) para determinar si existía una diferencia en el grado de exploraciones, documentaciones y notificaciones según sea una doctora o un doctor quién las Solo el 14% de los encuestados indica que notifica la RAM aunque no pueda precisar el medicamento, el resto no notifica si no puede precisar el medicamento o no notifica del todo. También se preguntó sobre el formulario que se utiliza para hacer reportes de RAM. Sobre el documento que se utiliza para realizar el reporte el 20% dice que ni siquiera lo conoce y el 40% indica que lo conoce, pero no sabe donde localizarlo o no está a su alcance y únicamente el 37% lo conoce y lo tiene

realice, no se logró determinar ninguna diferencia en que el sexo del médico determine el grado de frecuencia de los reportes. También se determinó que el hecho de ser especialista no conduce a un grado mayor de reportes de reacciones adversas, pues de los 43 especialistas solo 5 (11,6%) indicaron que siempre reportan las reacciones adversas.

a su alcance, otros no respondieron. Una gran cantidad de médicos no lo conoce (el formulario de reportes) o no lo tiene cerca para hacer un reporte, pero aún así los que lo conocen y saben donde se encuentran no lo utilizan mucho.

Gráfico #3. Reacciones adversas a medicamentos más frecuentemente identificadas.



Reacciones adversas que más frecuentemente fueron identificadas por los encuestados. La cantidad, en números absolutos, aparece en letra negra a la derecha de cada barra. Cada barra representa un efecto adverso.

Después, se les preguntó donde entregan el formulario una vez lleno. En esta pregunta el 25% indicó no saber donde entregarlo. El 60,8% lo entrega en: la farmacia del hospital, farmacia de la clínica, en el comité de farmacoterapia o en el Ministerio de Salud. El resto de médicos indica otros lugares para la entrega del formulario. También se realizó una pregunta sobre el tipo de RAM que debe ser reportada: Las que causan secuelas permanentes, las que requieren tratamiento de por vida, las que requieren de cuidados intensivos o todas las anteriores. En este caso el 82% contestó que todas las anteriores. También se investigó sobre el grado de conciencia del personal médico sobre el hecho de que la industria farmacéutica debe de informarlos sobre los reportes de RAMs. Se les indicó si estaban de acuerdo, en desacuerdo o no estaban seguros sobre la siguiente afirmación: “Toda industria

farmacéutica, genérica o innovadora, está obligada a investigar, documentar e informar permanentemente a las autoridades, los profesionales y público sobre las RAMs que presenta el medicamento que comercializa”. En este caso el 82% de los encuestados estaban de acuerdo, pero cuando se les preguntó si reciben información periódica sobre este tema por parte de la industria farmacéutica el 52% contestó que nunca y solo el 10% respondió que periódicamente las recibe. Se formuló una pregunta similar a la anterior, pero con la diferencia de que la retroalimentación procedía del Centro Nacional de Farmacovigilancia a lo cual el 63% respondió que nunca ha recibido información alguna de dicho Centro. Tanto de la parte privada como de la pública se mantiene un gran déficit de información con respecto a las RAMs.

Tabla # 3. Fallas terapéuticas y farmacéuticas

<b>Pregunta</b>	<b>Fallas terapéuticas observadas</b>	<b>Fallas farmacéuticas observadas</b>
<b>Medicamentos genéricos</b>	<b>68</b>	<b>44</b>
<i>Genéricos nacionales</i>	<b>46</b>	<b>31</b>
<i>Genéricos importados</i>	<b>14</b>	<b>10</b>
<i>Genéricos en general</i>	<b>8</b>	<b>3</b>
<b>Medicamentos originales</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Con todos por igual</b>	<b>23</b>	<b>26</b>
<b>Nunca</b>	<b>19</b>	<b>39</b>
<b>No contesta</b>	<b>6</b>	<b>9</b>

Se pregunta sobre la observación de fallas terapéuticas, farmacéuticas y en que tipo de medicamentos las han observado más frecuentemente (genéricos o innovadores) o si nunca las han observado. Además, se presenta una subdivisión de genéricos según sean nacionales o importados.

La mayoría de médicos han observado fallas terapéuticas y fallas farmacéuticas, por lo que se deduce que las conocen. Estas parecen ser más frecuentes en genéricos que en medicamentos innovadores y un porcentaje importante de médicos nunca ha observado una falla terapéutica o farmacéutica.

## Discusión

Todos los medicamentos entrañan riesgos y su uso terapéutico apropiado requiere de datos cuantitativos exactos sobre su seguridad y su eficacia. Las reacciones adversas de los medicamentos no las podemos desaparecer, podemos maniobrar con ellas, si estamos actualizados y el conocimiento esta disponible, para que los pacientes sufran lo menos posible. El medicamento ideal no existe (alta eficacia y cero efectos adversos) y dudo mucho que llegue a existir, pero

Finalmente interesaba investigar el grado de formación en farmacovigilancia que tuvieron los profesionales durante sus estudios de grado: 31 indicaron que fue suficiente, 76 indicó que fueron insuficiente, 11 indicaron que fue inexistente y dos no respondieron.

tampoco se puede pecar y satanizarlos ya que existen algunos muy buenos, bien tolerados y que salvan miles de vidas diariamente. De las preguntas sobre exploración, documentación y reporte de RAM, llama la atención que la mayoría de médicos explora las reacciones, las documenta, pero solo el 9% las reporta siempre, por lo que la gran mayoría, el 91%, nunca las reporta o casi nunca lo hace, es decir, una cantidad importante de profesionales nunca reporta las reacciones adversas.

También nos dimos cuenta, por la encuesta, que muchos profesionales no conocen el formulario para reportar una RAM, o si lo conocen no lo tienen cerca para hacer el reporte. Aún con todo esto, una parte, 37%, si lo conoce y lo tiene cerca, pero aún así no realiza los reportes. También se les preguntó si reportar dos RAMs por año representaba mucho trabajo para ellos y la gran mayoría indicó que realmente no implica mucho esfuerzo. Ahora bien, si exploran las RAMs y las documentan significa que las reconocen y son concientes de ellas, pero al no notificarlas aunque sepan como y donde se debe hacer, se genera un gran vacío en todo el sistema de farmacovigilancia, por lo que realmente sería difícil, con estas condiciones, descubrir e identificar una RAM nueva. Como se podría explicar esta indiferencia del personal médico con respecto a los reportes de RAMs. Por un lado la falta de retroalimentación de la industria farmacéutica y el Centro Nacional de Farmacovigilancia hacia los profesionales médicos, puede incidir en la poca relevancia de la farmacovigilancia y en el desinterés del personal médico de realizar reportes, pues no ven los beneficios de su esfuerzo.

Cuando se pregunta sobre las fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas la mayoría de los profesionales las conocen y las reconocen más frecuentemente en genéricos que en medicamentos innovadores. Pero, se debe recordar que la mayoría de los encuestados trabaja para la CCSS y que dicha institución usa sobre todo genéricos y mucho menos fármacos innovadores, por lo que las diferencias pueden reflejar una condición particular

de la CCSS. La formación en farmacovigilancia durante los estudios de grado puede influir la actitud de los profesionales hacia esta actividad, del total de encuestados más del 72% indicaron que fueron insuficientes o nulos.

Si bien la encuesta no es suficientemente grande para ser representativa a nivel nacional y de ella se pueden extraer datos interesantes. De la encuesta queda claro que la mayoría de los encuestados conoce las RAMs, las fallas terapéuticas y farmacéuticas, pero que en el caso particular de las RAMs no las reporta. Que esto puede ser porque no conoce donde ni como reportar o donde entregar los formularios, pero también puede deberse a una falta de interés, motivada por la deficiente información y retroalimentación que la industria farmacéutica y el Centro Nacional de Farmacovigilancia ofrecen a los profesionales. Las instituciones formadoras de estos profesionales no escapan al problema, pues la formación en esta área es deficiente y debe mejorar. Tenemos tres aspectos elementales por los cuales un servicio de farmacovigilancia no trabajaría adecuadamente en el país: falta de información, deficiencias en la formación y escasa motivación. Mientras no se subsanen estas deficiencias, el pilar más importante de la farmacovigilancia, el médico, no nos permitiría tener un sistema de alto nivel. El Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, colaborando con la farmacovigilancia nacional tiene a disposición del personal médico en su página web en la dirección:

[www.dftc.ucr.ac.cr/farmacovigilancia/rep\\_orte.shtml](http://www.dftc.ucr.ac.cr/farmacovigilancia/rep_orte.shtml)., una sección sobre farmacovigilancia donde los usuarios encontrarán formularios para reportes sobre RAMs, fallas terapéuticas y farmacéuticas en línea lo cual resulta muy cómodo, pues no tienen que andar buscando los formularios y luego ir a entregarlos. Por medio de la internet, pueden hacer los reportes de manera fácil y rápida.

## Bibliografía

1. Lasser Karen et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA. 2002;287:2215-2220.
2. Bennett Charles et al. Evaluation of serious adverse drug reactions. Arch Intern Med. 2007;167:1041-1049.
3. Bennett Charles et al. The research on adverse drug events and reports (RADAR) project. JAMA 2005, 293(17):2131-2140.
4. Wolfe Michael, Lichtenstein David y Gurkirpal Singh. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. NEJM. Junio 1999;340(24):1888-1899.
5. Courtney P. y Doherty M. Key questions concerning paracetamol and NSAIDs for osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2002; 61:767-773.
6. Tramer MR., Moore R.A., Reynolds DJ. y McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. Pain. 2000;85:169-82.
7. Anderson Frank, Konzen Christine y Garbe Edeltraut. Systematic Review: agranulocytosis

## Correspondencia:

### Ronald González Argüello

Departamento Farmacología UCR.  
rrgonzal@cariari.ucr.ac.cr

## Agradecimientos:

A la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, por el financiamiento del proyecto. N° 422-A5-084.

A la Dra. Graciela Salazar por sus sugerencias.

induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007;146:657-665.

8. Wayne Ray. Population based studies of adverse drug effects. N Eng J Med. Octubre 23,2003;349(17):1591-1593.

9. [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00853.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00853.html). Visitado 13/07/2007

10. [www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/082399e.txt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/082399e.txt). Visitado 13/07/2007

11. [www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxQA.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxQA.htm). Visitado 13/07/2007

12. [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01051.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01051.html). Visitado 13/07/2007

13. [www.fda.gov/cder/reports/rtn/2005/rtn2005.PDF](http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2005/rtn2005.PDF). Visitado 13/07/2007.

14. [www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm). Visitado 13/07/2007.

15. [www.fda.gov/cder/approval/z.htm](http://www.fda.gov/cder/approval/z.htm). Visitado 16/07/2007

16. [www.fda.gov/fdac/features/2002/chrtWithdrawals.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2002/chrtWithdrawals.html). Visitado 16/07/2007.