

Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública

Noelia Speranza*, Liriana Lucas†, Héctor Telechea*,
Adriana Santurio‡, Gustavo Giachetto§, Luciana Nanni¶

Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM). Centro Hospitalario Preira Rossell (CHPR), Ministerio de Salud Pública. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: a nivel mundial las reacciones adversas a medicamentos (RAM) presentan importante morbimortalidad. En Uruguay, la magnitud de este problema en niños es desconocida.

Objetivo: conocer la frecuencia y características de las RAM identificadas mediante farmacovigilancia (FV) intensiva en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico (HP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Material y método: personal técnico del Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM) realizó anamnesis farmacológica detallada a los niños hospitalizados en el 1º, 2º y 3º piso del HP-CHPR, entre el 28 de junio y el 4 de julio de 2007. Se incluyeron todos los niños con sospecha de RAM. Se analizaron: edad, sexo, fármacos implicados, enfermedades ocasionadas, gravedad y evolución.

Resultados: se identificaron 24 sospechas de RAM en 173 niños hospitalizados. La edad promedio fue 3 años. La frecuencia de RAM fue 13,9% (IC 95%, 8,9-18,9). Las RAM constituyeron el motivo de ingreso en tres de los 24 niños. Los antiinfecciosos de uso sistémico (n=10) y antiepilépticos (n=4) fueron los fármacos más frecuentemente implicados. Se detectaron las siguientes RAM: digestivas (n=9), metabólicas (n=5), cutáneas (n=3), cardiovasculares (n=3), neurológicas (n=2), malformaciones congénitas (n=1) y hematológicas (n=1). En siete pacientes las RAM fueron graves y en cinco moderadas. Ningún paciente requirió internación en cuidados intensivos ni falleció.

Conclusiones: las RAM constituyeron un problema de salud frecuente, para afrontarlo es necesario incorporar su identificación y prevención a la práctica clínica.

Palabras clave: PREPARACIONES FARMACÉUTICAS-efectos adversos.
NIÑO HOSPITALIZADO.

Key words: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS-adverse effects.
CHILD, HOSPITALIZED.

* Asistente de Farmacología y Terapéutica. Residente de Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Ayudante de Farmacología y Terapéutica. Residente de Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Química Farmacéutica.

§ Profesor Agregado de Farmacología y Terapéutica. Profesor Agregado de Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Codirector del CIEM. Uruguay.

¶ Dra. Q.F. Directora de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Codirectora del CIEM. Ministerio de Salud Pública. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Noelia Speranza
Correo electrónico: noeliasperanza@gmail.com
Bulevar Artigas 1550. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Planta baja, Departamento de Farmacia.
Recibido: 25/2/08.
Aceptado: 9/6/08.

Introducción

En los últimos años a nivel mundial se ha comenzado a reconocer que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) causan importante morbimortalidad.

El estudio de Lazarou y colaboradores permitió estimar que en 1994 las RAM constituyeron 4,7% de los ingresos hospitalarios y representaron la sexta causa de muerte en Estados Unidos⁽¹⁾. Otras comunicaciones mostraron resultados similares^(2,3).

La prevalencia de esta “nueva enfermedad” en niños es poco conocida. En un metaanálisis de 17 estudios prospectivos, la incidencia de RAM en niños hospitalizados fue 9,5% y constituyeron el motivo de ingreso en 2%⁽⁴⁾.

En Uruguay son escasos los datos sobre el impacto de este problema.

Un estudio realizado en el Hospital Universitario “Dr. Manuel Quintela” mostró que las RAM motivaron el ingreso en 1,8% de los adultos⁽⁵⁾. En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), durante los años 2000 y 2001 se detectaron 70 eventos adversos a 69 medicamentos en 67 niños hospitalizados en dos de los servicios de internación⁽⁶⁾. En este estudio se consideraron como eventos adversos las RAM y las intoxicaciones.

No se dispone de datos nacionales respecto a la frecuencia de RAM en la población pediátrica.

Los niños constituyen una población de riesgo para presentar RAM. Diversos factores contribuyen a explicar esta mayor susceptibilidad. Las modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos vinculadas con las diferentes etapas del crecimiento y desarrollo y la ausencia de formulaciones farmacéuticas apropiadas condicionan problemas en la dosis y en las concentraciones plasmáticas alcanzadas. La inmadurez fisiológica, especialmente durante el primer año de vida, determina modificaciones farmacodinámicas y variaciones en los efectos farmacológicos. Por otra parte, los niños tienen mayor susceptibilidad a efectos adversos por diversos excipientes⁽⁷⁻⁹⁾. A esto se le suma los problemas derivados de la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos debida a la falta de ensayos clínicos. Se puede afirmar que los niños son “huérfanos de evidencia”, gran parte de los medicamentos se utilizan extrapolando datos de adultos. Más aún, muchos de los medicamentos habitualmente utilizados no han sido específicamente registrados para esta población (“unlicensed use”) o bien se prescriben en condiciones no contempladas en el registro (“off label use”)⁽¹⁰⁻¹³⁾.

La hospitalización constituye un factor de riesgo adicional para la aparición de RAM debido a la gravedad de la enfermedad en curso y al uso concomitante de varios

medicamentos^(14,15).

La detección y evaluación sistemática de las RAM constituye una estrategia para promover el uso racional de los medicamentos, determinar la relación riesgo-beneficio y mejorar la calidad de la asistencia^(16,17).

El objetivo de este trabajo es describir la frecuencia y las características de las RAM identificadas durante una semana de farmacovigilancia (FV) intensiva en los niños hospitalizados en el HP-CHPR.

Material y método

Personal técnico del Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM) realizó anamnesis farmacológica detallada a todos los niños hospitalizados en las áreas de cuidados moderados del 1^{er}, 2^o y 3^{er} piso del HP-CHPR, entre el 28 de junio y el 4 de julio de 2007. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y de entrevistas a los pacientes y médicos tratantes.

Se incluyeron todos los niños con sospecha de RAM.

Para el diagnóstico de RAM se utilizó la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2002: “Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a las dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”⁽¹⁸⁾.

Para establecer la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna, que establece en función de cuatro criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de retirada y reexposición) la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una RAM (condicionada, posible, probable o definitiva)⁽¹⁹⁾.

Se analizaron las siguientes características: edad, sexo, fármacos implicados, motivo de la indicación, enfermedad ocasionada, mecanismo de la RAM, gravedad y evolución.

El mecanismo de la RAM se analizó según la clasificación de Rawlins y Thompson. En esta clasificación se establecen las siguientes categorías: RAM tipo A (Augmented), dependiente de la dosis y del mecanismo de acción del fármaco; RAM tipo B (Bizarre), idiosincrásica; RAM tipo C (Chronic) relacionadas con tratamiento crónico o prolongado; RAM tipo D (Delayed), con latencia prolongada dependientes del tiempo y momento de la exposición⁽¹⁸⁾.

En el análisis de la gravedad se utilizaron los criterios del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Se definen las siguientes categorías:

Leve: se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados que no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización.

Moderada: interfiere con las actividades habituales

(pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y prolonga la estadía hospitalaria.

Severa: pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente, requiere hospitalización, es causa de invalidez, incapacidad o malformaciones en el recién nacido⁽¹⁹⁾.

La información se recogió en el formulario de notificación de sospecha de RAM del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Todas las sospechas de RAM se notificaron a la Unidad de Farmacovigilancia del MSP.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa EpiInfo versión 6.0.

Resultados

Se identificaron 24 sospechas de RAM en 24 pacientes de los 173 hospitalizados en el período estudiado (13,9%; IC 95% ,8,9-18,9).

La edad promedio fue 3 años (0 a 12 años); 54% fueron varones. Los grupos de fármacos implicados fueron anti-infecciosos de uso sistémico (n=10); antiépilépticos (n=4); analgésicos (n=2); antiulcerosos (n=2), psicofármacos (n=2); glucocorticoides (n=1); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos (n=1); antiasmáticos (n=1); alimentación parenteral (n=1).

En cinco de los 24 pacientes hubo más de un fármaco implicado. Los órganos y sistemas más afectados fueron: digestivo (n=9), medio interno (n=5), piel (n=3) y aparato cardiovascular (n=3).

En relación con el mecanismo de las RAM, 16 fueron tipo A, 5 tipo B, 2 tipo C y 1 tipo D.

Fueron catalogadas como posibles 13 RAM, probables 8, definitivas 2 y condicional 1.

En siete de los 24 pacientes las RAM fueron graves: en tres determinaron la hospitalización; en tres pusieron en riesgo la vida debido a hipopotasemia severa y en uno la exposición al fármaco determinó una malformación congénita (hidrocefalia y artrogriposis). En cinco niños las RAM fueron moderadas (requirieron tratamiento en cuatro, prolongó la estadía hospitalaria en uno). Las características de las RAM se resumen en la tabla 1.

Si bien cuatro niños presentaron internación en unidad de cuidados intensivos, en ninguno de ellos la RAM constituyó el motivo de ingreso a dicha unidad. Ningún paciente falleció.

Discusión

En el marco del actual Sistema Nacional de FV que impulsa el MSP, el CIEM ha desarrollado actividades en el área materno-infantil y constituye un integrante natural del mismo.

La notificación espontánea es una de las herramientas más utilizadas para la recolección de datos y el desarrollo de señales. Sin embargo, la subnotificación es su principal limitante⁽⁹⁾.

La FV intensiva es una actividad específica de gran importancia en el desarrollo y fortalecimiento de la FV. Consiste en el seguimiento del tratamiento de los pacientes por personal entrenado⁽¹⁷⁾. Este método es útil para el diagnóstico de RAM y contribuye a la sensibilización y educación de los profesionales de la salud. También constituye una estrategia fundamental para promover el uso racional de los medicamentos y realizar prevención. La búsqueda intencionada en forma prospectiva de las RAM ofrece ventajas frente a la revisión de historias clínicas, ya que no depende de la calidad de los registros ni de la capacitación del médico en la identificación y diagnóstico de este tipo de enfermedades⁽²⁰⁾.

En este breve período de observación la frecuencia de RAM fue elevada.

Los únicos datos nacionales disponibles fueron obtenidos mediante un diseño diferente al utilizado en este trabajo, y, por lo tanto, no son comparables. A nivel internacional la frecuencia comunicada es variable en función del método de FV utilizado para identificar las RAM. En un estudio retrospectivo de diez años de duración llevado a cabo en niños norteamericanos, la frecuencia fue 1,6%⁽²¹⁾, mientras que en un metaanálisis en el que se incluyeron únicamente estudios prospectivos se observó una frecuencia de 9,5%⁽⁴⁾.

Los datos obtenidos en este trabajo son parciales y para determinar la prevalencia de RAM en niños hospitalizados en este centro asistencial sería necesario continuar aplicando este tipo de estrategias en otras épocas del año e incluir áreas de internación de mayor complejidad asistencial. Por otra parte, estos resultados no son extrapolables a la población pediátrica general. Las características de los niños asistidos en el HP-CHPR difieren de los asistidos en otros centros, especialmente privados. Además, la mayoría de los pacientes hospitalizados están expuestos a múltiples fármacos y pueden presentar alteraciones fisiopatológicas que aumentan el riesgo de RAM.

La mayoría de las RAM ocurrieron con un grupo limitado de fármacos que corresponden a los más frecuentemente utilizados en pediatría. En el HP-CHPR los antibióticos betalactámicos (ampicilina y penicilina), analgésicos del tipo AINE (dipirona, ibuprofeno), glucocorticoides sistémicos (prednisona) y antiépilépticos (fenobarbital) se encuentran entre los diez medicamentos más dispensados a los servicios de internación*.

* Datos aportados por el Departamento de Farmacia del CHPR.

Tabla 1. Características de las reacciones adversas a medicamentos (N=24)

<i>Fármaco</i>	<i>Indicación</i>	<i>RAM</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Gravedad</i>
Fenobarbital	Epilepsia	Rush	B	L
Anfotericina B	Candidiasis	Hipopotasemia	A	S
Anfotericina B	Candidiasis	Hipopotasemia	A	S
Captopril y espironolactona	Comunicación interventricular	Hiperpotasemia	A	L
Ampicilina	Neumonía	Rush	B	L
Tramadol	Posoperatorio de nefrostomía	Hipotensión	A	L
Cefuroxime axetil	Infección urinaria	Vómitos	A	M
Fenobarbital y clonazepam	Síndrome de West	Plaquetopenia	B	L
Fenobarbital	Epilepsia	Rush	B	L
AZT y nefinavir	HIV	Vómitos	A	L
Prednisona	Colagenopatía	Hipertensión arterial	C	M
Amoxicilina	Neumonía	Diarrea	A	L
Ranitidina	Epigastralgia	Taquicardia	A	L
Alimentación parenteral	Pretérmino severo	Colestasis	C	L
Ceftriaxona	Fiebre sin foco	Diarrea y vómitos	A	M
Ceftazidime	Infección urinaria	Diarrea	A	M
Ampicilina	Otitis media aguda	Diarrea y vómitos	A	M
Metilfenidato y risperidona	Déficit atencional	Convulsiones	A	S
Ibuprofeno	Fiebre	Hemorragia digestiva alta	A	S
Cefuroxime axetil	Infección urinaria	Vómitos	A	S
Clonazepam	Psicosis delirante aguda	Sedación	A	L
Salbutamol intravenoso e hidrocortisona	Asma	Hipopotasemia	A	S
Misoprostol	Aborto	Hidrocefalia y artrogriposis	D	S
Carbamacepina	Epilepsia	Hiperamoniemia	B	L

L: leve, M: moderada, S: severa

La frecuencia de RAM puede presentar variación estacional^(22,23). Este trabajo se realizó durante el invierno, coincidiendo con la epidemia de enfermedades respiratorias; sin embargo, los fármacos habitualmente utilizados para su tratamiento no constituyeron un problema frecuente. A pesar de esto, se detectó una RAM grave asociada al uso por vía intravenosa de la combinación hidrocortisona y salbutamol (hipopotasemia severa).

A diferencia de lo descrito en la literatura, la piel no fue el órgano más afectado^(16,24). Este hecho puede atribuirse a que en la mayoría de los estudios se analizan notificaciones espontáneas y las reacciones dermatológi-

cas son las más fácilmente identificables. Más aún, existe una tendencia al sobrediagnóstico. Se estima que sólo 80% de las “alergias cutáneas” atribuidas a los antibióticos corresponden a RAM⁽²⁵⁾.

En esta serie, si bien la mayoría de las RAM fueron leves, una proporción importante de los niños presentaron RAM graves. Se destacan hipopotasemias severas asociadas a la administración intravenosa de anfotericina B y salbutamol, y una niña con artrogriposis y malformación severa del sistema nervioso central, probablemente asociada a la exposición intraútero de dosis elevadas de misoprostol intravaginal⁽²⁶⁾.

Otro aspecto importante a señalar es que muchas de las RAM identificadas son prevenibles. Por ejemplo, la sedación excesiva por clonazepam se puede prevenir realizando una titulación progresiva de las dosis; la hipopotasemia por anfotericina B requiere monitorización y administración de suplementos de potasio en caso necesario, y la teratogénesis por misoprostol exige mayor educación para evitar su autoconsumo.

Continuar realizando actividades de FV intensiva permitirá conocer la prevalencia, las características y el impacto de las RAM sobre la morbimortalidad y los costos asistenciales. Constituye además una estrategia para identificar factores de riesgo y adoptar medidas de salud pública.

Resulta necesario sensibilizar a los profesionales de la salud en relación con la importancia de la "patología inducida por medicamentos" y promover su capacitación en su diagnóstico. Es imprescindible desarrollar una nueva cultura sobre los medicamentos, reconociendo en ellos sus dos propiedades opuestas inseparables: beneficio y riesgo. Como lo señala James Black, Premio Nobel de Medicina en 1988, "el medicamento tiene siempre dos caras", una más conocida (los efectos terapéuticos) y otra menos conocida y muchas veces inesperada (la reacción adversa).

Conclusiones

Las RAM representaron un problema frecuente e importante en la población estudiada. La aplicación de métodos de vigilancia intensiva por personal capacitado resulta fundamental para el desarrollo y fortalecimiento de la FV y la sensibilización y educación de los profesionales de la salud. Afrontar este problema hace necesario incorporar la identificación y prevención de RAM a la práctica clínica.

Summary

Introduction: globally, drug-caused diseases are a public health issue. In Uruguay, the importance of this topic is unknown.

Objective: to describe the characteristics and to estimate the frequency of adverse drug reaction (ADR) through intensive pharmacovigilance (PV) of hospitalized children in the Pediatric Hospital at the Pereira Rossell Hospital.

Methods: technical staff from the Drug Information and Evaluation Center performed a thorough pharmacological anamnesis in children hospitalized on the 1st, 2nd and 3rd floors of the the Pediatric Hospital at the Pereira Rossell Hospital between 28 June and 4 July, 2007. All children suspected of ADR were included in the study. We analyzed age, sex, drugs implied, diseases caused,

severity and evolution.

Results: 24 cases of suspect ADR were identified in 173 hospitalized children.

Average age was 3 years old. Frequency of ADR was 13.9% (confidence interval was 95%, 8.9-18.9). ADR was the primary cause for hospitalization in three children out of 24. Systemic antiinfectious (n=10) and antiepileptics (n=4) were the most frequent drugs causing ADR. The following ADR were identified: digestive (n=9), metabolic (n=5), cutaneous (n=3), cardiovascular (n=3), neurological (n=2), congenital malformation (n=1) and hematological (n=1). In seven cases, ADR was severe and in five of them it was mild or moderate. No patient required intensive care hospitalization, and none of them died. In 7 patients the RAM was severe, and in 5 of them, moderate. None of the patients required intensive care nor were there deaths.

Conclusions: ADR constituted a frequent health problem. Thus, in order to confront it, we need to include identification and prevention practices in clinical services.

Résumé

Introduction: dans le monde, les réactions adverses à des médicaments (RAM) comportent une importante morbimortalité. En Uruguay, la dimension de ce problème chez les enfants reste inconnue.

Objectif: connaître la fréquence et les caractéristiques des RAM identifiées par pharmacovigilance intensive (FS) chez des enfants à l'Hôpital Pédiatrique (HP) du Centre Hospitalier Pereira Rossell (CHPR).

Matériel et méthodologie: le personnel technique du Centre d'Information et d'Évaluation de Médicaments a mené à bout une anamnèse détaillée avec des enfants du 1^{er}, 2^e et 3^e étage du HP-CHPR, entre le 28 juin et le 4 juillet 2007. Tous les enfants soupçonnés de RAM furent inclus. Leur âge, le sexe, les médicaments impliqués, les maladies résultantes, la gravité et l'évolution furent étudiés.

Résultats: 24 probables RAM ont été identifiées chez 173 enfants hospitalisés. Moyenne d'âge: 3 ans. Fréquence DE RAM: 13,9% (IC 95%, 8,9). Les RAM furent la cause d'admission à l'hôpital de 3 enfants sur 24. Les anti-infectieux systémiques (n=10) et les antiépileptiques (n=4) ont constitué les médicaments les plus impliqués. On a repéré les RAM suivantes: digestives (n=9), métaboliques (n=5), cutanées (n=3), cardiovasculaires (n=3), neurologiques (n=2), malformations congénitales (n=1) et hématologiques (n=1). Chez 7 patients, les RAM furent graves et chez 5 modérées. Aucun patient n'a été en soins intensifs; aucun n'a décédé.

Conclusions: les RAM constituent un problème de santé fréquent; pour y faire face il s'avère nécessaire leur identification et leur prévention à la pratique clinique.

Resumo

Introdução: as reações adversas a medicamentos (RAM) apresentam importante morbimortalidade. No Uruguai não se conhece a extensão desse problema em crianças.

Objetivo: conhecer a frequência e as características das RAM identificadas por farmacovigilância (FV) intensiva em crianças hospitalizadas no Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar Pereira Rossell (CHPR).

Material e método: a equipe técnica do Centro de Informação e Avaliação de Medicamentos realizou anamnese farmacológica detalhada das crianças internadas nos 1º, 2º e 3º andares do HP-CHPR, no período 28 de junho a 4 de julho de 2007. Foram incluídas todas as crianças com suspeita de RAM e foram analisados: idade, sexo, fármacos implicados, doenças causadas, gravidade e evolução.

Resultados: foram identificadas 24 suspeitas de RAM em 173 crianças hospitalizadas. A idade média foi três anos. A frequência de RAM foi 13,9% (IC 95%, 8,9-18,9). As RAM foram motivo de admissão em três das 24 crianças. Os fármacos mais frequentemente relacionados foram os anti-infecciosos de uso sistêmico (n=10) e anti-epiléticos (n=4). As RAM identificadas foram: digestivas (n=9), metabólicas (n=5), cutâneas (n=3), cardiovasculares (n=3), neurológicas (n=2), malformações congênitas (n=1) e hematológicas (n=1). Sete pacientes apresentaram RAM graves e cinco moderadas. Não foi necessário internar nenhum paciente em unidade de terapia intensiva e nenhum faleceu.

Conclusões: as RAM são um problema de saúde frequente e para combatê-las é necessário incorporar sua identificação e prevenção à prática clínica.

Bibliografía

1. **Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN.** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
2. **Mitchell AA, Lacouture PG, Sheedan JE, Kauffman RE, Shapiro S.** Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pediatrics* 1988; 82: 24-9.
3. **Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T, et al.** Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
4. **Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M.** Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83.
5. **Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al.** Admissions to a University Hospital for adverse drug reactions and patient's interruption of treatment. *Drug Saf* 2007; 30(10): 919-90.
6. **Gutiérrez S, Repetto M.** Episodios adversos a medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75(4): 307-15.
7. **Valsecia M, Malgor L.** Farmacocinética y farmacodinamia en pediatría. In: Valsecia M, Malgor L. *Farmacología médica*. 2000: 77-87. v. 4. Obtenido de: https://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap4_pediatic.pdf. (Consulta: 10 dic. 2007).
8. **Leary P.** Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management. *Drug Saf* 1991; 6: 171-82.
9. **de Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G.** La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 683-706.
10. **Raffaelli P, Rocchi F, Bonati M, Jong G, Rane M, Knoepfel C, et al.** Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 329: 79-82.
11. **Choonara I, Conroy S.** Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25(1): 1-5.
12. **Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al.** Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320(8): 79-82.
13. **Danés Carreras I, Fuentes Camps I, Arnau de Bolós JM, Pandolfi C, Bonati M, Sammons H, et al.** Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(3): 212-4.
14. **van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al.** Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci* 2000; 22(2): 62-6.
15. **Dos Santos DB, Coelho HL.** Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(9): 635-40.
16. **Organización Mundial de la Salud.** La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS, 2004. WHO/EDM/2004.8 (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 9).
17. **Laporte J.** Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte J, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson, 1993: 219-29.
18. **Laporte J, Capellà D.** Mecanismo de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: Laporte J, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2 ed. Barcelona: Masson, 1993: 95-109.
19. **Uppsala Monitoring Centre.** Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMC-HWO, 2001. Obtenido de: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>. (Consulta: 18 dic. 2007).
20. **Thürmann PA.** Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24(13): 961-8.
21. **Le J, Nguyen T, Law A, Hodding J.** Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics* 2006; 118: 555-62.
22. **Rylance G, Woods C, Cullen R, Rylance M.** Use of drugs by children. *BMJ* 1988; 297: 445-7.
23. **Pilzer J, Burke T, Mutnick A.** Drug allergy assessment at a university hospital and clinic. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2970-5.
24. **Morales-Olivas F, Martínez-Mir I, Ferrer J, Rubio E, Palop V.** Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076-80.
25. **Segal A, Doherty K, Leggott J, Zlotoff B.** Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007; 120: e1082-96.
26. **Vargas F, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni V, Sugayama S, et al.** Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 95(4): 302-6.