

## ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON  
MEDICAMENTOS EN UN SERVICIO DE URGENCIA

Martín Güemes Artilles (1), Emilio Sanz Alvarez (2,3) y Marcelino García Sánchez-Colomer (3)

(1) Hospital «Virgen de los Volcanes». Servicio de Anestesiología. Arrecife de Lanzarote

(2) Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

(3) Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

## RESUMEN

**Fundamento:** Las Reacciones Adversas a Medicamentos y los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), son una causa frecuente de asistencia en los servicios de urgencias y requieren una mejor evaluación.

**Método:** Se analizaron 1.097 admisiones consecutivas en el servicio de urgencias de «Nuestra Señora de los Volcanes» (actualmente «Hospital General de Lanzarote») en Arrecife de Lanzarote (Islas Canarias) durante un período de tres meses, para determinar la existencia de Reacciones Adversas a Medicamentos o de otros problemas relacionados con fármacos.

**Resultados:** Diecinueve de las 1.097 admisiones se debieron a reacciones adversas a medicamentos (1.73%; 95% CI: 0.96% - 2.5%). Entre los otros «Problemas Relacionados con los Medicamentos», destacaron la intoxicación por medicamentos que se diagnosticó en 5 de los pacientes (0.45%); el agravamiento del cuadro clínico por supresión del medicamento apareció en 8 (0.72%) y los tratamientos inadecuados que precisaron atención médica en el servicio de urgencia fueron 11 (1.0%). El número total de problemas relacionados con medicamentos en la muestra fue de 43 (3.9%). Los problemas relacionados con medicamentos causaron hospitalización en el 1.9% de los pacientes atendidos en urgencias y resultó ser la causa de hospitalización en el 9.6% del total de ingresos urgentes en el hospital durante el período de estudio. En cuanto a las reacciones adversas a medicamentos causaron 4.1% del total de ingresos en el hospital.

**Conclusiones:** Los problemas relacionados con los medicamentos son un problema frecuente, importante y no bien estudiado en los servicios de urgencias. Además, los servicios de urgencias pueden actuar como el primer sitio de reconocimiento para las reacciones adversas a medicamentos en la población ambulatoria.

**Palabras clave:** Reacciones Adversas a fármacos. Problemas relacionados con fármacos. Epidemiología. Hipersensibilidad. Sistemas de comunicación de reacciones adversas a medicamentos. Hospital. Ingreso hospitalario/datos numéricos y estadísticos. Intoxicaciones. Estudios prospectivos.

## ABSTRACT

## Adverse Drug Reactions and Drug-Related Problems in an Emergency Room

**Background:** Adverse Drug Reactions (ADR) and Drug-Related Problems (DRP's) are a frequency cause of hospital emergency room visits and require better assessment.

**Method:** An analysis was made of 1097 consecutive admission to the emergency room at the Nuestra Señora de los Volcanes, Hospital (currently the General Hospital of Lanzarote) in Arrecife de Lanzarote (Canary Islands) over a three-month period in order to detect any possible DAR or any other drug-related problems.

**Results:** Nineteen (19) of the 1097 admissions were due to Adverse Drug Reactions (ADR) (1.73 %; 95 % IC: 0.96 % -2.5 %). Some of the most outstanding of the other «Drug-Related Problems» (DRP's) were medication overdose, which was diagnosed in 5 (0.45%) of the patients; the worsening of the symptoms due to ceasing to take the medication was involved in 8 (0.72%), and incorrect treatments which involved medical care at the emergency room totaled 11 (1.0%). The number of drug-related problems (DRP's) in the sample totaled 43 (3.9%). The drug-related problems (DRP's) led to hospitalization in 1.9% of the cases seen in the emergency room and led to hospitalization in 9.6% of all of hospital admission through the emergency room for the period of time under study. The ADR led to 4.1% of the hospital admissions.

**Conclusions:** Drug-related problems are a frequent, major problem which has not been well-analyzed in the emergency rooms. Additionally, emergency rooms can function as the first point of detection of a ADR among an outpatient population.

**Key words:** Drug allergy reactions. Hypersensitivity/ethiology. Drug allergy reaction communication systems. Hospitalization. Overdoses.

## INTRODUCCION

Históricamente, los datos sobre incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) varían ampliamente, desde el 0.7%<sup>1</sup> al 35%<sup>2</sup>, y se ha informado que las RAM pueden ser una causa significativa de

Correspondencia:

Prof. Emilio J. Sanz

Departamento de Farmacología

Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna

38071 La Laguna. Tenerife

Fax: 922 655 995

Correo electrónico: esanz@ull.es

morbilidad<sup>3-5</sup>, ingreso hospitalario y muerte<sup>6-9</sup>, y prolongación de la hospitalización y aumento del gasto<sup>10-12</sup>. La mayoría de estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes hospitalizados o en unidades de cuidados intensivos. Los datos de incidencia de RAM en pacientes ambulatorios son escasos<sup>1,13</sup>, sin embargo ésta parece ser más baja.

Pocos estudios han sido realizados en unidades médicas generales<sup>5,7</sup>, y varios de ellos se han llevado a cabo en un servicio de urgencias, especialmente en nuestro país<sup>14-18</sup>. La mayor parte de los realizados se han limitado a estudiar Reacciones Adversas a Medicamentos, incluyendo a veces las intoxicaciones farmacológicas<sup>9</sup>. En el presente trabajo se han considerado, además, otros problemas relacionados con medicamentos que no se incluyen dentro de la definición de RAM, pero que causan problemas sanitarios y que están relacionados con la administración de fármacos. Entre ellos destacan las intoxicaciones medicamentosas (accidentales y voluntarias), el empeoramiento del cuadro clínico del paciente por la suspensión de un tratamiento adecuado y la falta de mejoría clínica por no haber instaurado el tratamiento adecuado. El objetivo de este estudio es reconocer la magnitud e importancia de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y las RAM en un servicio de urgencias. Si bien los estudios de evaluación de costes relacionados con la atención médica, en especial con las repercusiones económicas de las RAM, son de un elevado interés<sup>4,11,12</sup>, las limitaciones del hospital y de la recogida de datos no hacen posible diseñar un objetivo más completo en este terreno.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se recogieron datos durante un período de tres meses de cada uno de los 1.097 pacientes admitidos al servicio de urgencias en el hospital «Nuestra Señora de los Volcanes» (actualmente «Hospital General de Lanzarote») en Arrecife de Lanzarote (Islas Canarias). Este es el único hospital de la isla, y es centro de referencia para sus

50.700 habitantes. Tomaron parte en el estudio los cinco médicos que trabajaban en el servicio. Por motivo de uniformidad, uno de los autores examinó cada uno de los 1.097 informes de admisión en el servicio de urgencias recogidos dentro de las 12 horas siguientes tras la admisión.

Las RAM fueron determinadas de acuerdo con la definición de la OMS<sup>19</sup>. Los otros tres PRM que se incluyeron fueron: 1) Intoxicaciones medicamentosas, tanto voluntarias como accidentales; 2) agravamiento del cuadro clínico al suprimir medicamentos correctamente prescritos; 3) deficiente respuesta clínica al recibir un tratamiento con medicamentos de forma inadecuada. Para cada uno de ellos se elaboraron unos «criterios de decisión» previos que se evaluaron y aplicaron a cada historia clínica, con objeto de realizar el juicio diagnóstico que permitiese incluir, o no, a los pacientes en algunos de estos tres nuevos grupos. La evaluación de los pacientes a este respecto fue realizada por un sólo facultativo y revisadas posteriormente por los otros autores.

Se recogieron datos referentes a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, relativos a características demográficas (nombre, edad, género, nacionalidad), médicas (diagnóstico, síntomas, evolución, pronóstico) y anamnesis farmacológica (medicamentos usados, dosis, vía de administración y pauta posológica). Se utilizó un formulario diferente para recoger los datos relacionados con las RAM o con los otros tres PRM cuando existían.

La valoración de la causalidad fue llevada a cabo usando 6 algoritmos bien conocidos<sup>20-25</sup>, determinando la moda de las seis puntuaciones obtenidas y un análisis de regresión múltiple<sup>26</sup>. Un profesor universitario de farmacología clínica participó en la valoración de las intoxicaciones, agravamientos de la situación por suspensión del tratamiento y la falta de mejoría clínica debida a un tratamiento inadecuado.

Los datos fueron analizados usando los paquetes estadísticos standard de SPSS y BMD.

**Tabla 1**  
**Características generales de los pacientes y las RAM**

N.º	Edad	Género	Fármaco	Caso Clínico
1	31	F	Diflunisal	Urticaria generalizada
2	51	F	Bencil-Penicilina	Urticaria generalizada, Disnea
3	18	F	ASA	Urticaria generalizada
4	26	F	Tetraciclina, Prednisolona, Difilina	Urticaria, dispepsia
5	23	M	Dipirona	Urticaria, local
6	59	M	Ribostamicina	Urticaria, generalizada
7	26	F	Tetraciclina, Prednisolona, Difilina	Rash cutáneo
8	43	F	Piroxicam	Urticaria generalizada
9	67	M	Acenocumarol	Hematemesis y Melenas
10	73	F	Prazosin, Nifedipina	Taquicardia y Palpitaciones
11	81	F	Insulina-NPH	Hipoglucemia y Sint. Vegetativos
12	67	F	Metildopa, Nifedipina	Taquicardia supravent. y Angor
13	70	F	Hidralazina, Propanolol, Furosemida	Hipopotasemia
14	58	F	Diclofenaco, Ketoprofeno	Hemorragia digestiva y Anemia
15	58	M	Metildopa, Clortalidona	Hipopotasemia y Sincope
16	75	M	Fenitoina	Bloqueo A-V completo
17	75	F	Trimetropim-Sulfametoxazol	Prurito
18	59	M	Dipiridamol, ASA	Epístaxis
19	26	F	Estradiol, progesterona	Metrorragia y Aborto

F = Femenino

M = Masculino

## RESULTADOS

De los 1.097 pacientes examinados (1.73%; IC<sub>95%</sub>: 0.96%-2.5%), 19 experimentaron una RAM. La descripción de estos 19 pacientes queda reflejada en la tabla 1

Tomando la moda de las seis puntuaciones de la valoración de causalidad como «causalidad definitiva», tres RAM fueron clasificadas como «segura», catorce como «probable», y dos como «posible», mientras que usando la ecuación de regresión múltiple<sup>25</sup>, trece fueron clasificadas como

«probable» y seis como «posible». La valoración de la causalidad está descrita en la tabla 2.

La incidencia de otros problemas relacionados con medicamentos se expone en la tabla 3. El deterioro debido a una suspensión del tratamiento se presentó con dos clases de medicamentos: cardiovascular (digitálicos y diuréticos) y Sistema Nervioso Central (anticonvulsivantes y antidepressivos). En once pacientes (1% de la muestra) la causa de la atención en el servicio de urgencias se relacionó con la administración de un trata-

**Tabla 2**  
**Causalidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos**

Caso	ALGORITMOS						Moda	Regresión Múltiple	Causalidad Definitiva
	N	V	H	B	K	D			
1	Pos	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	2.4=2	Posible
2	Pro	Def	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.5=3	Probable
3	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.5=3	Probable
4	Def	Pro	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.7=3	Probable
5	Pos	Pro	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.4=2	Posible
6	Def	Def	Pro	Seg	Pro	Seg	Seg	3.2=3	Probable
7	Def	Pro	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.7=3	Probable
8	Pro	Def	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.5=3	Probable
9	Def	Def	Pro	Pro	Pro	Seg	Seg	2.7=3	Probable
10	Def	Pro	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	1.9=2	Posible
11	Def	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	2.7=3	Probable
12	Pos	Pro	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	1.6=2	Posible
13	Pro	Pro	Pos	Pro	Pro	Seg	Pro	2.5=3	Probable
14	Def	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	2.7=3	Probable
15	Def	Pro	Pro	Pro	Pro	Seg	Pro	2.7=3	Probable
16	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	2.5=3	Probable
17	Pos	Pro	Pro	Pos	Pos	Pro	Pro	1.6=2	Posible
18	Def	Pro	Pro	Pro	Pos	Pro	Pro	2.4=2	Posible
19	Def	Def	Pro	Pro	Pro	Seg	Seg	2.7=3	Probable

Algoritmos: N = Naranjo et al., 1981 (24)  
H = Kramer et al., 1979 (22)  
K = Karch y Lasagna, 1977 (19)

V = Venulet et al., 1980 (23)  
B = Blanc et al., 1979 (21)  
D = Dangoumau et al., 1978 (20)

Regresión Múltiple:

Causalidad =  $0.27 \times K + 0.48 \times B + 0.15 \times N - 0.13$  [Sanz et al. 1987<sup>26</sup>]

Pos=Posible; Pro=Probable; Seg=Segura; Def=Definitiva.

**Tabla 3**  
**Incidencia de problemas relacionados con medicamentos (PRM)**

Problemas relacionados con medicamentos	N	%A(95% CI)	%B (95% CI)
Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	19	44.2 (29.4-59.0)	1.73 (1.0-2.5)
Intoxicación intencionada	3	7.0 (0-14.6)	0.3 (0-0.6)
Intoxicación, accidental	2	4.7 (0-10.9)	0.2 (0-0.4)
Suspensión, tratamiento	8	18.6 (6.9-30.2)	0.7 (0.2-1.2)
Tratamiento, incorrecto	11	25.6 (12.6-38.6)	1.0 (0.4-1.6)
Total	43	100	3.9 (2.7-5.1)

N = Número de casos

%A = de Problemas relacionados con medicamentos (n=43)

%B = del total de la muestra (n=1097)

miento inadecuado. De éstos, en siete casos se encontró unas dosis o intervalo de administración del antibiótico incorrectas. En los otros cuatro se trataba de un cambio en el preparado de insulina, un tratamiento de ansiedad con medicamentos cardiovasculares, un tratamiento sedante excesivo en una depresión y un tratamiento tópico con corticoides en una micosis. En este grupo cuatro pacientes estaban automedicados. Comparando estos datos, sólo 4 (23,5%) de 17 pacientes automedicados en toda la muestra utilizaban un tratamiento de inadecuado.

Los ingresos hospitalarios causados por problemas relacionados con medicamentos se muestran en la tabla 4. En el presente estudio 9 (47%) de los 19 pacientes con RAM necesitaron ser hospitalizados, lo que representa el 0.8% del número total de pacientes atendidos en el servicio de urgencias. Teniendo en cuenta el número total de pacientes ingresados en el hospital por todas las razones durante el estudio (219), estos nueve pacientes admitidos por una RAM representaron 4.1% del total de pacientes hospitalizados (porcentaje B en tabla 4).

**Tabla 4**  
**Admisiones hospitalarias debidas a Problemas Relacionados con Medicamentos**

	N	Hospitalización (<24 h)			Hospitalización (>24 h)			Total		
		N	%A	%B	N	%A	%B	N	%A	%B
RAM	19	4	0,4 (0-0,7) (0,1-3,6)	1,8	5	0,5 (0,1-0,9) (0,3-4,3)	2,3 (0,3-1,3) (1,4-6,7)	9	0,8	4,1
Intoxicaciones	5	2	0,2 (0-0,4) (0-2,2)	0,9	1	0,1 (0-0,3) (0-1,3)	0,5 (0-0,6) (0-2,9)	3	0,3	1,4
Suspensión de tratamiento	8	4	0,4 (0-0,7) (0,1-3,6)	1,8	1	0,1 (0-0,3) (0-1,3)	0,5 (0,1-0,9) (0,3-4,3)	5	0,5	2,3
Tratamiento incorrecto	11	1	0,1 (0-0,3) (0-1,3)	0,5	3	0,3 (0-0,6) (0-2,9)	1,4 (0-0,7) (0,1-3,6)	4	0,4	1,8
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>11</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0</b>	<b>10</b>	<b>0,9</b>	<b>4,6</b>	<b>21</b>	<b>1,9</b>	<b>9,6</b>

N = Número de casos.

%A = sobre el total de la muestra (1097).

%B = Sobre el total de pacientes ingresados en el hospital por cualquier causa durante el estudio (219).

Considerando sólo los cinco pacientes para quienes la hospitalización fue más allá de 24 horas, el porcentaje total de admisiones causadas por una RAM es 2.3%. Finalmente, si se tienen en cuenta las 10 hospitalizaciones de más de 1 día, por cualquier problema relacionado con medicamentos, la incidencia global de hospitalización por estas causas llega a ser de 4.6%.

## DISCUSIÓN

Se han diagnosticado diecinueve RAM en los 1.097 pacientes atendidos en el servicio de urgencias. Esta incidencia (1.73%) es similar a las cifras descritas en la literatura: La cifra más común se sitúa entre un 5% y un 15%. La alta variabilidad en la incidencia es debida a un conjunto de diferencias en

metodología, población y recogida de los datos, así como a diferencias en la definición de RAM. El porcentaje de RAM en el medio ambulatorio es menor, entre 1-3%. En adultos, se ha descrito un 1,35%<sup>27</sup> mientras que en niños es todavía menor, entre 0,7 y 3%<sup>1,28</sup>. Las cifras en los servicios de urgencias varían entre el 6.7% de las visitas<sup>14</sup>, el 3,9%<sup>9</sup>, el 0.8%<sup>15</sup> o el 0.96% en la población pediátrica y el 1.0% en adultos<sup>16</sup>; estas últimas cifras están muy próximas a las encontradas en el presente estudio (1.73%). La incidencia de admisiones debidas a RAM se ha estimado entre un 2,02%<sup>18</sup> un 3,9%<sup>9</sup> y un 7%<sup>5</sup>.

La valoración de la causalidad es un punto decisivo en este estudio. No se han podido determinar niveles plasmáticos y la readministración no fue posible ni ética en la mayoría de los casos. Así que la única manera para valorar la causalidad fue mediante el uso de seis algoritmos de causalidad bien conocidos. En muchos países se ha seleccionado un algoritmo de evaluación de causalidad basándose en criterios de facilidad de aplicación u homogeneidad. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia seleccionó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, como el recomendado en todo el sistema<sup>29</sup>. Sin embargo, no está claro cómo seleccionar un algoritmo sobre otro<sup>26</sup>, ni siquiera la utilidad real de aplicar un algoritmo, especialmente en el proceso de generación de señales. Por ello, la utilización de una «causalidad definitiva» definida podría ser una herramienta valiosa<sup>24</sup> y así ha sido usada en estudios previos<sup>1</sup>. Con este método, el número de RAM clasificadas como «seguras» disminuyó y el número de «posibles» RAM aumentó (tabla 2). Resulta, por ello, un método estricto, pero se corre el riesgo de no clasificar una situación clínica como RAM cuando de hecho lo es (falso negativo).

La incidencia de intoxicaciones en el estudio (0.47%) es muy baja si se compara con los datos publicados en otros países: 10%<sup>30</sup> o en el nuestro: 3.5%<sup>33</sup> o 1.9%<sup>31</sup>.

Estas diferencias son causadas por un concepto de intoxicación diferente. En esos estudios previos se consideraron otros tipos de intoxicaciones, como la ética, mientras que en el presente estudio sólo se tuvieron en cuenta las intoxicaciones por medicamentos.

Pocos estudios se han ocupado de las consecuencias de la suspensión del tratamiento. Según este criterio, el 0.72% del total de pacientes atendidos en el servicio de urgencias mostró un agravamiento de la situación clínica después de la suspensión. Levy et al<sup>34</sup> describieron 34 (2.9%) ingresos por esta razón entre 1.184 ingresos médicos a un hospital en Jerusalén. Bergman y Wiholm<sup>7</sup> encontraron 3.9% de los ingresos debido a la interrupción del tratamiento en el medio hospitalario. En el reciente estudio de Major<sup>5</sup> se calculan en un 3.2% los fallos del tratamiento como causa de admisión en el medio hospitalario. Estas cifras son mas altas, pero de similar orden de magnitud, y corresponden a estudios específicamente diseñados sobre suspensión del tratamiento. No obstante, en un estudio más parecido<sup>15</sup>, el número de pacientes atendidos en un departamento de urgencias debido a suspensión del tratamiento aparece más próximo al hallazgo actual (0.8%). Por último, la incidencia de pacientes asistidos en el servicio de urgencias porque el tratamiento prescrito era inadecuado parece ser bajo (1%), sin embargo representa casi una cuarta parte del total de los PRM en el estudio.

Teniendo en cuenta todos los PRM juntos, la incidencia general es 3.9%, todavía dentro de los límites de la literatura. En un reciente artículo de Prince et al<sup>15</sup> estudiando medicamentos relacionados con visitas al departamento de urgencias e ingresos hospitalarios en Maryland (USA), la incidencia de RAM más sobredosis/abuso, interacciones, toxicidad y suspensión fue 2.9%, lo que corresponde con la misma incidencia en este estudio si se excluyen los «tratamientos inadecuados». Algo similar han descrito Garijo et al<sup>9</sup> en Madrid: un 3,9% de las admisiones

fueron por RAM y un 0.9% por intoxicaciones (4,8% en total). Esta semejanza en las cifras hace notar que el orden de magnitud de las RAM y todos los otros PRM en el servicio de urgencias está alrededor del 1-5% de todos los pacientes asistidos. Uno o dos cada día, al menos, para departamentos de tamaño mediano. La extrapolación de estos datos a la población de EEUU, tras el meta-análisis de estudios prospectivos realizado por Lazarou<sup>4</sup>, indica que en el año 94 habrían ocurrido entre 1,7 y 2,7 millones de RAM y entre 76.000 y 137.000 muertes por RAM en los hospitales de EEUU. Los cálculos económicos de este problema sanitario escapan al ámbito de este trabajo, pero Goettler mantiene<sup>12</sup> que el 30% de las RAM producidas en los hospitales alemanes podrían haberse evitado, lo que habría supuesto unos 350 millones de marcos alemanes por año (unos 178,95 millones de euros). Se podría inferir una cifra proporcional para nuestro país.

Los resultados de este estudio han sido presentados y discutidos con el personal del servicio de urgencias, y se han emprendido medidas que mejoran la detección y comunicación de la RAM. Los servicios de urgencias, como servicio ambulatorio en el hospital y como receptor de RAM agudas y graves que pueden afectar seriamente el estado de salud de la población, son un lugar importante en programas de detección y control de RAM, en conexión con los centros regionales y nacionales de farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sanz E, Boada J. Drug adverse reactions in pediatric outpatients. *Int J Clin Pharm Res* 1987; 7: 169-172.
2. Borda I, Stone D, Jick M. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 1968; 205: 645-647.
3. Sanz E, Boada J. Farmacovigilancia en pacientes hospitalizados. *Rev Farmacol Clin Exp* 1985; 2: 349-353.
4. Lazarou J., Pomeranz BH., Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279:1200-1205
5. Major S., Badr S., Bahlwan L. et al. Drug related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence associations and relation to self medicating behaviour. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:450-461.
6. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979; 277: 49-56.
7. Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admission to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 193-200.
8. Ibáñez L, Laporte JR., Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1989; 6:450-459.
9. Garijo B., De Abajo FJ., Castro MAS. et al. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clin Esp* 1991; 188:7-12.
10. Talley RB, Laventurier MF. Drug induced illness. *JAMA* 1974; 229: 1043-1044.
11. Johnson JA., Lyle Bootman JL. Drug related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155:1949-1956
12. Goettler M., Schneeweiss S. And Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring- Cost and benefit considerations Part II: Cost and preventability of Adverse Drug Reactions leading to Hospital Admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (suppl 3):S79-S90.
13. Kramer MS, Hutchinson TD, Flegel KM, Naimark L, et al. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. *Pediatrics* 1985; 106: 305-310.
14. Carpentier F, Mingat J, Canonica J, Sariuc P, et al. Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'urgences médicales. *Thérapie* 1986; 41: 353-356.
15. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49 (7): 1696-1700.
16. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, Gutiérrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 92-98.
17. De Abajo FJ, Frias J., Lopo CR., Garijo B., Castro MA., Carcas A., Juárez S., Gil A. Reacciones Adversas a Fármacos como causa de consulta en

- el Servicio de Urgencias de un Hospital General. *Med Clin (Barc)* 1989; 92(14):530-5.
18. San Miguel MT., Vila MN., Azorin MD. et al. Adversiones en la puerta de urgencias por reacciones adversas a medicamentos. *Farm Clin* 1992; 9:24-29
  19. WHO Collaborating center for international drug monitoring. International monitoring of adverse reactions to drug: adverse reaction terminology. *DEM/NC/81.30*; 31.XII,1980.
  20. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.
  21. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité de effets indésirables des médicaments. *Therapie* 1978; 33: 373-381.
  22. Blanc S, Levenberger P, Berger JP, Brooke EM, et al. Judgements of trained observers on adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 493-498.
  23. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assesment of adverse drug reactions. I. Background, description and instruction for use. *JAMA* 1979; 242: 623-632.
  24. Venulet J, Ciucci A, Berneker GG. Standardized assessment of drug adverse reactions associations - rationale and experience. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1980; 18: 381-388.
  25. Naranjo CD, Busto V, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
  26. Sanz E, Artiles R, Boada J. Comparison de six algorithmes de decision utilisés dans le diagnostic de la causalité des réactions adverses aux médicaments. *Therapie* 1987; 42: 51-55.
  27. Joyanes A., Higuera L.M., De León J., Sanz E. Análisis de las reacciones adversas detectadas en un centro de atención primaria. *Aten Primaria* 1996; 17(4):262-7.
  28. Yosselson-Superstine, Weiss T. Drug related hospitalization in pediatric outpatients. *J Clin Hosp Pharm* 1982; 713: 195-203.
  29. Palop R., y Adín J. «Sistema Español de Farmacovigilancia» y Anexo XII «Clasificación de la Comunidad Europea sobre causalidad en Farmacovigilancia». En: *La Farmacovigilancia en España*. De Abajo FJ, Madurga M., Olalla JF, y Palop R. Editores. Madrid; 1992
  30. Schwartz MS. Urgencias toxicológicas.: Wilkins EW, Medicina de Urgencias. Buenos Aires: Panamericana Publishing Co; 1980.p. 334-350.
  31. Palop R, Morales F, Fernández-Moreno C, Espluques J. Intoxicaciones agudas y medicamentosas. Estudio de 532 casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 651-655.
  32. Caballero PJ, Dorado MJ, Alonso F. Intoxicación aguda. Estudio de 673 casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 651-655.
  33. Sanz E, Boada J. The incidence of drug overdosage in patients admitted to General Hospitals in the Canary Islands. *Arch Toxicol* 1984; Suppl. 7: 480-481.
  34. Levy M., Mermelstein L, Hemo D. Medical admissions due to noncompliance with drug therapy. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1982; 20: 600-604.