

FARMACOVIGILANCIA

UNA HERRAMIENTA POCO UTILIZADA

WALTER VASEN, ROXANA M. L. FIORENTINO

Comité de Farmacovigilancia y Servicio de Emergencias, Hospital Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires

Resumen La farmacovigilancia es una herramienta esencial para el control de los fármacos utilizados en nuestro país, el presente artículo muestra una revisión de los elementos más destacados en el tema y un resumen de los sistemas regulatorios vigentes en la Argentina y de la experiencia de la Red de Farmacovigilancia de los hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, con el objetivo de informar y estimular a los colegas a la denuncia de los efectos adversos de los medicamentos.

Palabras claves: farmacovigilancia, fármaco epidemiología, efectos adversos de medicamentos

Abstract *Pharmacoepidemiology. An unappreciated tool.* Pharmacoepidemiology is an essential tool for controlling drugs used in our country. The present article reveals the most relevant aspects on the topic, summarizes regulatory tools currently used in Argentina and explores the experience of the Pharmacoepidemiology Network in public hospitals of Buenos Aires City. The aim is to inform and stimulate colleagues to report adverse effects of drugs.

Key words: pharmaco surveillance, pharmacoepidemiology, adverse drug events

La farmacología es el estudio de los efectos de las drogas, la farmacología clínica es el estudio de los efectos de las drogas en animales y seres humanos. La farmacocinética estudia la relación entre la dosis de la droga administrada y su concentración sanguínea en relación a su absorción, metabolismo y eliminación. La farmacodinamia estudia la interacción entre la concentración de la droga y el efecto de la misma, y la farmacoe epidemiología es el estudio del uso y los efectos de las drogas en un gran número de personas con especial atención en los efectos adversos de las mismas, y su mayor campo trasciende luego de la comercialización de las drogas¹.

Uno de sus objetivos es analizar la ecuación riesgo-beneficio de una droga en un paciente, con especial interés en el estudio de los efectos adversos de las drogas¹.

La farmacovigilancia es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos.

Esta herramienta nos permite detectar nuevos problemas asociados a los medicamentos o conocer su frecuencia en la población, con la finalidad de mejorar el uso e indicaciones de los medicamentos por parte de los profesionales tratantes. En síntesis, este proceso lo podemos resumir con una sola palabra que es "seguridad".

Reacciones adversas y efecto adverso (EA) de una droga

La disposición 5.330/97 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en su glosario define así los siguientes términos: el efecto adverso es la reacción nociva o no deseada que se presenta después de la administración de un fármaco en las dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.

Evento adverso (EA): Cualquier manifestación clínica o biológica no deseada que se presente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal, el cual no tiene necesariamente una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución.

Evento adverso serio: Es aquel que cumple con los siguientes criterios: produce la muerte o genera riesgo de vida, requiere o prolonga una hospitalización, produ-

ce una anomalía congénita o defecto al nacer o produce una incapacidad persistente significativa.

Posteriormente la ANMAT adecua la norma 5.330 mediante la disposición número 2124/2005, donde hace referencia al concepto de Reacción adversa medicamentosa sería de la siguiente manera: Cuando una reacción adversa medicamentosa resulta a cualquier dosis en fallecimiento; amenaza de vida; requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente; da como resultado incapacidad, invalidez persistente o significativa, anomalía congénita o defecto de nacimiento¹.

Antecedentes históricos

La primera acción de control de alimentos ocurre en EE.UU. en 1906 debido a la adulteración de alimentos por no existir un control en la cantidad de sal que se utilizaba para la conservación de los mismos. El gobierno retira, estos alimentos, tomándose así una de las primeras acciones gubernamentales al respecto.

En 1937 más de 100 personas fallecen por falla renal a consecuencia del uso de un elixir de sulfonamida diluido en dietilenglicol producido por la compañía *Massengyl* de EE.UU., estos hechos originan que en 1938 la *Food Drug and Cosmetic Act, Food and Drug Administration* (FDA) pase a controlar la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización, sin exigirse todavía pruebas de eficacia de los mismos².

En los años 1950 comienza a estudiarse los casos de anemia aplásica por cloranfenicol, y en 1952 se publica el primer libro sobre reacciones adversas de medicamentos^{3, 4}.

En dicho año la Asociación Médica Americana (AMA) y el *Council on Pharmacy and Chemistry* establecen el primer registro oficial de efectos adversos de drogas recolectando los casos de discrasias sanguíneas⁵.

En 1960 la FDA comienza a recolectar datos de efectos adversos de drogas y patrocina el programa de monitoreo de EA en hospitales. El hospital *Johns Hopkins* y el programa *Boston Collaborative Drug Surveillance* desarrollan estudios de efectos adversos a corto plazo de drogas^{6,7}.

La talidomida, un hipnótico, fue aprobada en 1957, no se conocían efectos adversos relacionados con esta droga. Pero en 1961 se comprobó un aumento de la incidencia de una malformación congénita de los miembros conocida como focomelia. Estudios epidemiológicos demostraron que este aumento estaba en relación con la exposición a la droga durante la vida intrauterina. En 1968 se establece un comité de seguridad en medicina y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una oficina de recolección de datos⁸.

En 1968, en el Reino Unido se establece el Comité de seguridad de medicamentos.

En 1962, después de la experiencia de la talidomida, se establece en EE.UU. la enmienda Kefauvers-Harris, que da los requerimientos para la aprobación de una droga, mediante estudios pre-clínicos, farmacológicos y toxicológicos, antes de su uso en humanos. La FDA determina las normas para nuevas drogas (*Investigational New Drug Application, IND*) requiriendo estudios aleatorizados de eficacia antes de su comercialización. Se efectuó además una revisión de las drogas aprobadas entre 1938 hasta 1962. Este estudio conocido como el *Drug Efficacy Study Implementation*⁹, fue conducido por la Academia Nacional de Ciencias.

Se han descrito múltiples ejemplos de efectos adversos, entre ellos se han destacado los adenocarcinomas de cuello uterino asociados a la exposición previa a dietilbestrol, el síndrome oculomucocutáneo causado por el practolol^{10,11}.

También se describieron muertes por hepatotoxicidad causada por el ticrynafen¹².

Discrasias sanguíneas causadas por la fenilbutazona¹³, perforación intestinal causada por una presentación de indometacina¹⁴, efectos neurológicos causados por el triazolam en Holanda, luego retirado de su comercialización mundial en 1990¹⁵, los implantes mamarios de siliconas asociados a cáncer de mama y trastornos reumatológicos¹⁶, la asociación entre el uso de fluoxetina e ideas suicidas en los pacientes que la recibían¹⁷, arritmias asociadas al uso de antihistamínicos como terfenamide y astemizol^{18, 9}, son ejemplos de las múltiples descripciones de efectos adversos de gran impacto en la población¹³⁻¹⁹.

En respuesta a estas situaciones se crea el *Boston Collaborative Drug Surveillance Unit*²⁰ generándose una base de datos y estudios de casos y controles. En 1977 se desarrolla el sistema computarizado *Online Medicaid Analysis and Surveillance System* permitiendo la realización de estudios farmacoepidemiológicos²¹.

De esta manera, los mismos efectos adversos de los medicamentos han generado una forma de regulación, creándose por necesidad los sistemas de control para asegurar idoneidad y calidad de los medicamentos.

Por qué es necesaria la farmacovigilancia

Si analizamos las etapas de la producción de una nueva droga rápidamente entenderemos el por qué de esta vigilancia.

La etapa de estudio de la droga y/o principio activo se clasifican en estudios preclínicos, y estudios clínicos.

Los estudios preclínicos se denominan FASE 0 y se realizan, *in vitro* y/o en animales de experimentación, son diseñados con la finalidad de obtener la información ne-

cesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos sin exponerlos a riesgos injustificados.

La etapa clínica se inicia en la FASE 1 que corresponde a la primera fase desarrollada en seres humanos, voluntarios sanos. Son estudios conducidos generalmente por farmacólogos para determinar el metabolismo de la droga en el ser humano, los rangos entre la dosis terapéutica y las que producen las reacciones tóxicas más comunes. Posteriormente, se pasa a su uso en un pequeño número de pacientes que padezcan la enfermedad blanco a la cual está destinada la acción de la droga en estudio. Esta fase, también conducida por farmacólogos clínicos, se denomina FASE II; es la primera etapa en la cual la droga es administrada a pacientes, en ella se obtienen los datos de su posible eficacia.

La etapa siguiente implica los estudios clínicos en un mayor número de pacientes evaluados rigurosamente con relación a su eficacia y toxicidad. Estos estudios son randomizados y requieren habitualmente una población entre 500 a 3 000 pacientes. También aquí se detectan los efectos adversos de la droga en estudio. En esta etapa sólo se detectarán efectos adversos frecuentes y no aquellos infrecuentes. Es por este motivo que solamente en la fase de comercialización se podrá observar efectos adversos infrecuentes; su estudio después de la comercialización de la droga se denomina estudios FASE IV y su importancia es la de detectar estos efectos adversos infrecuentes¹.

Además es importante considerar que la población expuesta a la droga en estudio (FASE III) por razones éticas, es una población preseleccionada que no incluye a ancianos, niños, mujeres embarazadas, uso de determinadas drogas concomitantes o enfermedades asociadas, etc., a diferencia de la población expuesta en la etapa de comercialización de la droga (FASE IV). A manera de ejemplo, la experiencia con el uso de la preparación oftálmica de timolol; luego de su comercialización, produjo más de 10 muertes por bloqueos cardíacos o asma, cuando se utilizó en pacientes con enfermedad cardiovascular y /o respiratoria previa, que habían sido excluidos en los estudios previos a su aprobación^{1, 22}.

Ahora, si consideramos que un EA ocurre en uno de cada 10 000 pacientes expuestos a una droga determinada, la posibilidad de que el mismo se presente en un estudio de 1 000 pacientes es solo del 9.5%, y si el mismo no es observado en 1 000 pacientes nos brinda un intervalo de confianza del 95% y su verdadero rango de ocurrencia es de 3 cada 1 000 pacientes²³.

El objetivo directo de la farmacovigilancia es la detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento, detectar el aumento de la frecuencia de una reacción adversa ya conocida, identificar factores de riesgo y difundir la información para lograr una mejor regulación en la prescripción de los me-

dicamentos. De esta manera anhelamos tener un uso más racional de los medicamentos, evaluar y comunicar los riesgos y beneficios de los mismos y difundir esta información a la comunidad científica y a la población general.

Además, tenemos que considerar que los efectos adversos de las drogas causan un importante número de internaciones o una prolongación de la estadía hospitalaria en las internaciones previas, o la necesidad de estudios y otros tratamientos que ocasionan un gasto adicional a los sistemas de salud²⁴.

Sistemas de denuncia y registros de eventos adversos (EA)

Se han creado diferentes sistemas para el registro de los EA, uno de los sistemas pioneros fue el creado por la Asociación Médica Americana (AMA) luego de los EA hematológicos observados por el uso de cloranfenicol desde 1950. En 1961 la FDA en conjunto con organizaciones médicas de EE.UU. crea un sistema de informe denominado ADE (*Adverse Drugs Experience*), incluyendo a hospitales nacionales, universidades y pequeños hospitales. Sin embargo este sistema contenía información insuficiente y fue discontinuado en 1970. En 1985 la FDA crea nuevas reglamentaciones y en 1992 se generan las *Guidelines for Postmarketing Reports of Adverse Drug Reactions*, definiéndose entonces como Experiencia Adversa de una Droga (ADE) un resultado adverso que ocurre durante el uso de una droga en la práctica profesional, incluyendo sobredosis, abuso, suspensión, o falla de sus efectos farmacológicos. Si hay una reacción atribuida a una droga se denomina *reacción adversa de una droga*, y si la misma causa la muerte, produce una internación o prolonga la internación previa, produce una incapacidad permanente o pone en riesgo la vida, causa una anomalía congénita o cáncer o sobredosis, se denomina *reacción adversa seria a una droga* (ADEs). Esta información debe ser presentada ante la FDA. por la industria farmacéutica dentro de los 15 días de su conocimiento.

En 1993 la FDA crea el *Medical Products Reporting Program (Med Watch Program)* con la finalidad de facilitar el informe de los ADE a la FDA mediante su envío telefónico con un sistema de llamadas libres o por correo electrónico.

La implementación de este sistema mostró rápidamente su utilidad: entre el 3 de junio de 1993 al 30 de septiembre del mismo año se recibieron 1 717 informes voluntarios de ADE, un 77% por correo electrónico, un 21% por FAX y un 2% vía MODEM; el 53% de los mismos fue efectuado por farmacéuticos, un 20% por médicos, y un 66% de los mismos fueron considerados serios (ADEs).

El sistema de la FDA recibió entre 1962 y 1992 un total de 750 000 informes de ADE, en 1990 se recibían

un promedio de 75 000 informes de ADE anuales y en 1992 esta cifra llegó hasta 120 000 informes; de estos un 88% es efectuado por la industria. Alrededor de 11 000 informes recibidos en 1992 fueron efectuados directamente por médicos y cabe destacar que un 8% de estos informes es generado fuera de los EE.UU.

Sin embargo, el punto más difícil de solucionar es que un gran porcentaje de los ADE no son informados por los médicos; en un estudio efectuado en Rhode Island²⁵ se halló que un médico sólo informa un ADE al año, y en otro estudio en Maryland que los médicos sólo informan el 18% de los ADE que observan²⁶.

Con la finalidad de revertir esta situación, la FDA creó el *FDA Medical Bulletin* con el denominado "Dear Doctor" estimulándose de esta manera la denuncia de los ADE en relación a reacciones específicas relacionadas.

La OMS, después del accidente de la talidomida ha creado un programa internacional de monitoreo de drogas (*International Drug Monitoring Programme*), que entre otras actividades recibe, analiza e informa los eventos adversos notificados en todo el mundo, mantiene una base internacional con más de 3 500 000 informes, realiza publicaciones periódicas de los eventos adversos, publica un diccionario de terminología de drogas e informes especiales sobre diferentes temas relacionados, y entre otras funciones efectúa reuniones anuales con la participación de los representantes de los países miembros.

Se desarrolla la actividad conjuntamente con la información procedente de la Unión Europea y de la Agencia Europea de evaluación de medicamentos (EMA) y con el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) creándose un grupo de trabajo de expertos en terminología y autoridades regulatorias que trabajan en la observación de las reacciones adversas y la difusión de esta información.

La Argentina se encuentra adherida a este sistema de información internacional.

En diferentes países el informe de los EA se ha desarrollado de distintas maneras; por ejemplo, en Suiza existe un sistema organizado por las autoridades regulatorias nacionales y un consorcio de las industrias farmacéuticas, y recientemente una agencia de control de drogas tomó la responsabilidad del sistema. En Francia existe un sistema diferente: una Agencia de Control de Drogas con 30 centros regionales conectados y todos informan al Ministerio de Salud. Canadá, España y Suecia también cuentan con sistemas descentralizados. En el Reino Unido existen centros regionales conectados con hospitales universitarios. Japón cuenta con más de 1000 hospitales y más de 2400 farmacias designadas como monitores de los informes de EA y los mismos son designados por el Ministerio de Salud¹.

El número de informes se cuantifica por millón de habitantes. De acuerdo a la OMS en 1992 los países que

más informes habían emitido eran Dinamarca con 429/100 000 habitantes, República Federal Alemana con 407/100 000, Suecia 310/100 000, Australia 302/100 000, entre los países más destacados.

En 1986, seis agencias regulatorias y siete compañías productoras comienzan en forma conjunta un informe internacional para los eventos adversos serios denominado CIOMS, cuya finalidad fue unificar y facilitar los criterios para la información, generando así informes internacionales y pudiendo aumentar en forma masiva la información¹.

En la República Argentina

En nuestro país, el Ministerio de Salud y Acción Social crea mediante la resolución N° 706/93 del 21 de septiembre de 1993 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con competencia federal en relación al control y fiscalización de sanidad y calidad de todo producto que pueda afectar la salud humana, comprendiendo medicamentos, alimentos, productos de uso cosmético y de higiene y tocador, material descartable y tecnología usada en medicina.

El sistema se basa en la notificación espontánea, voluntaria y confidencial de las sospechas de reacciones adversas y/o fallas de calidad de los medicamentos por parte de los profesionales de la salud, mediante la confección de una ficha denominada "Ficha Amarilla", la cual pueden ser enviada al Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) cito en Avenida de Mayo 869, Buenos Aires, mediante un sistema telefónico, por FAX (4340-0866), una línea gratuita de consultas 0-800-333-1234, y un sistema electrónico mediante la dirección de e-mail: snfvg@anmat.gov.ar y una página web: <http://www.anmat.gov.ar>²⁸.

Así mismo la administración organizó una red nacional de Farmacovigilancia que incorpora a efectores periféricos con reconocida idoneidad en el tema (44 en el 2005).

Entre los años 1998 y 2000 se recibieron un total de 423 notificaciones, detectándose 22 casos de productos que no cumplieron con las especificaciones técnicas requeridas.

Durante el año 2000 se habían registrado 1 454 notificaciones, de las cuales el 86% correspondió a ADE y el 14% a fallas de calidad de medicamentos. Además, a partir de la disposición 3870/99 la ANMAT solicita a los laboratorios elaboradores de medicamentos que designen un profesional con funciones de enlace con la ANMAT a través del Departamento de Farmacovigilancia²⁸.

En el año 2003 se recibieron 2 035 notificaciones, de ellas 1 657 (81.4%) correspondió a reacciones adversas y 378 (18.6%) a fallas de calidad de los medicamentos.

De las muestras identificadas con fallas de calidad, 252 se pudieron estudiar en el INAME y un 9% de las mismas no cumplió con las especificaciones respectivas²⁹.

En el año 2004 el total de notificaciones fue de 2 300, La tasa de notificación (número de notificaciones por 100 000 habitantes) fue de 60, con un aumento del 13.5% en relación al año 2003. De estas notificaciones 1 930 correspondieron a reacciones adversas de medicamentos y 370 a desvíos de calidad, de estos últimos 273 fueron remitidos con las muestras correspondientes para su análisis, que permitió determinar que el 86% de las mismas cumplió con las especificaciones vigentes de la Farmacopea Argentina y el 11% no cumplió, tomándose las acciones pertinentes³⁰.

Como otros ejemplos dentro de nuestro país puede citarse la Cátedra de Farmacología y Toxicología de la carrera de Farmacia de la Facultad de Agroindustrias de la provincia de Chaco, que fue reconocida por la ANMAT como efector periférico y, que en el año 2003 produjo 159 notificaciones elevadas a las autoridades nacionales³¹.

El Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), mediante la Secretaría de Salud y la Coordinación de Redes de Salud creó la Red de Farmacovigilancia en los hospitales del GCABA, dicha red tiene la finalidad de desarrollar metodologías de trabajo para aumentar los informes de eventos adversos y falta de eficacia de medicamentos y desarrollar trabajos cooperativos, conocer diferentes problemáticas en relación a la situación de cada institución y sus actividades de farmacovigilancia. Se designó un responsable voluntario de la misma en cada hospital participante. De este trabajo se obtuvieron, entre otros resultados, en los primeros tres años (2002-2005), 943 notificaciones; de ellas, 707 fueron de efectos adversos, 236 de falla de eficacia y 181 de fallas o defectos de productos o equipos médicos.

Impacto económico del problema

Existen pocos estudios que muestren cuánto pueden costar al sistema de salud, en forma directa o indirecta, los efectos adversos de los medicamentos. Diferentes estudios muestran que estos costos pueden variar entre 8 032 dólares estadounidenses (US\$) en el caso del tratamiento de las lesiones cutáneas graves causadas por antiepilépticos, y entre 1 400 a 4 000 US\$ en el caso de los EA en pacientes en tratamiento oncológico³².

Los eventos adversos también prolongan la duración de la internación de los pacientes; en un estudio efectuado en población pediátrica los mismos han prolongado la internación de los pacientes en 4.6 días promedio³³.

En conclusión, la farmacovigilancia es una herramienta fundamental para dar seguridad a los pacientes que re-

cibirán los tratamientos menos tóxicos y más adecuados, a los médicos para evitar ocasionar reacciones adversas indeseadas o informar correctamente a los pacientes de los riesgos de las mismas, a los sistemas de salud para evitar o disminuir gastos generados en el tratamiento de EA evitables o potencialmente prevenibles y a la industria farmacéutica para conocer la evolución de la seguridad de los medicamentos una vez comercializados.

De esta misma manera la falta de eficacia demostrada permitirá un mayor conocimiento de las acciones de los fármacos y una mayor calidad en los estudios para detectar los problemas que puedan ocasionar.

Estas dos acciones tendrán como objetivo final proteger a la población que consume medicamentos y mejorar la calidad de la indicación de los mismos por los profesionales de la salud.

Sin embargo, es necesario un mayor compromiso de los colegas en la información de los mismos, disminuir el temor o la indiferencia a informar los EA a las instituciones reglamentarias.

Bibliografía

1. Strong LB. What is Pharmacoepidemiology? In: Strong BL: Pharmacoepidemiology. Ed., N York, J Wiley & Sons, 1995, p3-14.
2. Geiling EMK, Cannon PR. Pathogenic effects of elixir of sulfonamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA* 1938; 111: 919-26.
3. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208: 2045-50.
4. Meyler L: Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier, 1952.
5. Erslev AJ, Winrobe NN. Detection and prevention of drug induced blood dyscrasias. *JAMA* 1962; 181: 114-9.
6. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. *JAMA* 1964; 188: 976-83.
7. Miller RR, Greenblatt DJ. Drug Effects in Hospitalized Patients. New York: Wiley, 1976.
8. Lenz W. Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am J Dis Child* 1966; 112: 99-106.
9. Wardell WM. Therapeutic implications of the drug lag. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15: 73-96.
10. Herbst AL, Ulferder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
11. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: Oculocutaneous syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 595-8.
12. Ticrynafen recalled.(editorial) *FDA Drug Bull* 1980; 10:3-4.
13. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J* 1977; 1: 1500-5.
14. Committee on Safety of Medicines. Osmosin (Controlled release indomethacin). London: Committee on Safety of Medicines, Current Problems N° 11, 1983.
15. Meyboon RHB. The triazolam experience in 1979 in The Netherlands, a problem of signal generation and verification. In: Stron BL, Velo GP, (eds). *Drugs Epidemio-*

- logy and Postmarketing Drug Surveillance. Ed New York: Plenum Press, 1992, p 59-67.
16. Randall T. Penile, testicular, other silicone implants soon will undergo FDA review (news). *JAMA* 1992; 267: 2578-9.
 17. Teicher MH, Glod C, Cole J. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207.
 18. Nightingale SL. Warnings issued on nensedating antihistamines terfenamine and astemizole. *JAMA* 1992; 268: 705.
 19. Ahmad SR. Antihistamines alert. *Lancet* 1992; 340: 542.
 20. Slone D, Shapiro S, Miettinen OS. Cased-control surveillance of serious illnesses attributable to ambulatory drug use. In: Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G.(eds). Eds, Epidemiological Evaluations of Drugs. Ed. Massachusetts PSG, 1977, p 59-82.
 21. Strom BL, Carson JL, Morse ML, Leroy AA. The Computerized Online Medicaid Analysis and Surveillance System: a new resource for post-marketing drug surveillance. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 359-64.
 22. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, et al. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solutions. 1978-1985. *A J Ophthalmol* 1986; 102: 606-11.
 23. O'Neil RT. Assessment of safety. In: Peace KE (eds). Biopharmaceutical Statistics for Drug Development. Ed New York: Marcel Dekker, 1988 p 543.
 24. Morse ML, Leroy AA, Gaylord TA, Kellenberger T. Reducing drug therapy-induced hospitalization: Impact of drug utilization review. *Drug Inf J* 1982; 16: 199-202.
 25. Faich GA, Dreis M, Tomita D. National adverse drug reaction surveillance 1986. *Arch Intern Med* 1988; 148: 785-7.
 26. Rogers AS, Israel E, Smith CR, et al. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Ach Int Med* 1988; 148: 1596-1600.
 27. Rossi AC, Bosco LI, Faich GA, Tanner A, Temple R. The importance of adverse reactions reporting by physicians: suprofen and the flank pain syndrome. *JAMA* 1988; 259: 1203-4.
 28. Foppiano M, Bologna VG, Cardoso MB. Farmacovigilancia, una herramienta para toma de decisiones. *ANMAT Boletín para Profesionales* 2001; 9: 3-10.
 29. Foppiano MT, Bologna VG, Cardoso MB. Informe anual de gestión de Farmacovigilancia, Período enero-diciembre de 2003. *Boletín para Profesionales* 2004;12: 19-22.
 30. Bignone,I, Bologna VG, Cardoso MB, Betancourt S: Informe del departamento de Farmacovigilancia: Período enero-diciembre 2004, Boletín de la ANMAT 2005; 13: 35-44.
 31. Gruszycki M. Información Anual de Gestión de Farmacovigilancia Período enero-diciembre de 2003. *Boletín para Profesionales* 2004; 12: 25-7.
 32. Segura O, Maldonado CE. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23: 401-7.
 33. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E y Morales-Oliva F: A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-8.

El pasado existe. El porvenir existe también. Lo que no existe es el presente. El presente es un hilito tan sutil que cuando queremos fijarnos ya estamos del otro lado, ya estamos en lo porvenir, y hemos dejado atrás lo pretérito.

Azorín (José Martínez Ruiz) (1873-1967)