

COMUNICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Cristina Roure, Anna Vilà

CONCEPTOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como el efecto perjudicial, indeseado y nocivo para el enfermo, que aparece tras su administración con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos utilizando dosis e indicaciones correctas.¹ Se consideran excluidos por tanto los errores de medicación.

No obstante, existe una tendencia reciente por parte de algunos de los autores con más experiencia en este campo, a considerar las RAM como una parte de un término más amplio, los acontecimientos adversos con la medicación (ADE del inglés "adverse drug event") que engloban todas las lesiones derivadas del uso de la medicación, independientemente de que este uso sea adecuado (reacción adversa) o inadecuado (error de medicación).^{2,3}

Para ellos el estudio de los acontecimientos adversos se enmarca dentro de la política de calidad y su objetivo debe ser la detección de posibles áreas de mejora en el uso de la medicación para poder establecer medidas que reduzcan el riesgo asociado a su uso. En este sentido, el análisis de las lesiones derivadas de un uso incorrecto de los medicamentos (errores) ofrece más oportuni-

dades de mejora que el estudio exclusivo de las RAM, fenómenos muchas veces inevitables y no predecibles.

Sin embargo la Joint Commission on Accreditation of Health-Care Organizations (JCAHO) aborda el tema de los errores de medicación y las RAM por separado y exige para la acreditación de hospitales el establecimiento de un sistema de monitorización y análisis de RAM.⁴ Por otra parte, la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) establece unas recomendaciones específicas para la monitorización y estudio de las RAM⁵ y otras totalmente independientes para la prevención de los errores de medicación.⁶

Sea cual sea el planteamiento, es importante incorporar *programas de mejora de la actuación en el uso de la medicación* que realicen un análisis de la situación, detecten puntos susceptibles de mejora y establezcan medidas correctoras cuyos efectos puedan ser evaluados.

En 1997 se implantó en el Hospital de Barcelona un programa de recogida y evaluación de las RAM detectadas básicamente a través de un sistema de comunicación voluntaria complementado por la detección indirecta por parte del Servicio de Farmacia en base a señales de alarma sugestivas de RAM.

Un equipo formado por médicos, farmacéuticos y enfermeras analizaban las sospechas de RAM evaluándolas en base a unos criterios previamente establecidos en cuanto a severidad, causalidad, y evitabilidad potencial.

Con objeto de facilitar la diferenciación entre RAM significativas y efectos secundarios decidimos utilizar al definición de RAM propuesta por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)⁵ que acota la definición de la OMS anteriormente mencionada considerando como RAM significativa:

“Toda repuesta inesperada, no pretendida ni deseada o excesiva a un medicamento, que cumple uno o varios de los siguientes criterios:

- requiere suspensión de tratamiento
- requiere modificación significativa de la dosis
- es causa de ingreso en el hospital
- prolonga significativamente la estancia
- complica significativamente el diagnóstico
- afecta negativamente al pronóstico
- resulta en una lesión temporal o permanente para el paciente.”

ESTUDIO EN EL HOSPITAL DE BARCELONA

A continuación exponemos los resultados obtenidos a partir de la evaluación de las sospechas de RAM comunicadas voluntariamente por médicos, enfermeras y farmacéuticos durante 1997 y 1998.

Incidencia

Se comunicaron 166 RAM de las cuáles 126 (76%) fueron confirmadas, siendo descartadas 40 (24%) por resultar dudosa la asociación causal entre el fármaco y la manifestación clínica observada o bien por tratarse de efectos secundarios esperables y asumibles. Hemos apreciado un incremento constante en el número de comunicaciones a lo largo de estos dos años pasando de 0,37 RAM/100 altas en 1997 a 0,6 RAM/100 altas en 1998, lo que atribuimos al interés propio de la implantación de un nuevo programa y a un esfuerzo especial de difusión del programa entre los facultativos y personal de enfermería.

Resulta difícil la comparación de la incidencia de RAM entre diversos estudios ya que existen gran cantidad de factores que influyen en su estimación.^{7,8} En primer lugar factores relacionados con el ámbito o la población estudiada (pacientes ambulatorios u hospitalizados, crónicos o agudos, “case-mix” del centro, inclusión o no de áreas especiales como Medicina Intensiva o Urgencias,⁹ subgrupos de edad, etc). También influye la definición de RAM utilizada que en la mayoría de estudios no se especifica o bien se menciona de forma muy vaga (exclusión o no de errores de medicación, intoxicaciones, delimitación de diferencia entre RAM y efecto secundario, etc).

Recientemente, la mayoría de las publicaciones sobre este tema tratan el problema de los acontecimientos adversos con la medicación en su conjunto, por lo que resulta difícil obtener el dato de

la incidencia de RAM por separado. La sensibilidad de distintos métodos de detección de RAM es también muy distinta según se utilice un sistema de notificación voluntaria o un sistema de búsqueda activa de la RAM y según dicha búsqueda se realice de forma manual o bien mediante sistemas automatizados que pueden llegar a multiplicar por 100 o más la cifra de RAM encontradas.¹⁰ Por otra parte el empleo o no de métodos estandarizados de asignación del grado de imputabilidad de la RAM al fármaco/s sospechoso/s también puede conducir a resultados muy distintos. Todo ello explica la gran variabilidad en la incidencia de RAM en pacientes hospitalizados que puede encontrarse en la bibliografía entre 1,5 y 35%.¹¹⁻¹⁷ La menor incidencia hallada por nosotros puede deberse a las características del sistema de detección que se basa en la notificación voluntaria y carece de un sistema automatizado de "screening" de signos de alerta.

Edad

En nuestro estudio la edad media ha sido de $61,07 \pm 18,3$ siendo el 66% de los pacientes que experimentaron una o más RAM, mayores de 66 años. La edad por sí sola no es un factor de riesgo pero el envejecimiento implica un aumento de la co-morbilidad que conlleva un incremento en el número de medicamentos administrados.^{18,19} En EE.UU. las personas mayores de 65 años suponen sólo un 13% de la población y sin embargo consumen el 35% del total de medicamentos prescritos.²⁰ Por otra parte, los ancianos con varias patologías no suelen incluirse en los ensayos clínicos antes de la comercialización,

por lo que los esquemas de dosificación que resultan seguros para otros grupos de edad no lo son en estos pacientes que han sufrido una serie de cambios fisiológicos que determinan un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico distinto.²¹ La falta de adaptación de los tratamientos a estos cambios determina un riesgo más elevado de toxicidad. Las RAM son siete veces más frecuentes entre los setenta y los ochenta años que entre los veinte y los treinta.¹⁷⁻²² Por otra parte con frecuencia, las RAM son ignoradas por los propios pacientes, su familia y el personal sanitario al no ser detectadas debido a la creencia de que están causadas por el propio envejecimiento o por un agravamiento de la propia patología.

Sexo

En nuestro estudio la aparición de RAM ha sido mas frecuente en las mujeres 71 (56%) como ya ha sido observado en la bibliografía.^{14,23-26,34}

Se ha señalado como posibles causas el mayor consumo de medicamentos por parte de las mujeres, la sobredosificación con respecto al peso, y una predisposición condicionada incluso genéticamente pero no se conoce en qué medida influye cada una.

Contribución de cada grupo de profesionales a la comunicación de RAM

Más de las mitad de las RAM comunicadas en nuestro Hospital lo son por parte del médico, aunque también el personal de enfermería y farmacia comunican sospechas de RAM. Es

importante señalar que cada grupo comunica un tipo de RAM distinto y se trata de visiones complementarias del problema de las RAM en el hospital.²⁴ Así los médicos suelen comunicar las RAM más raras y graves y por otra parte normalmente las sospechas se confirmarán en un porcentaje muy alto, hecho que resulta lógico ya que el médico responsable dispone de mayor información sobre el paciente (patología, causas alternativas, etc.) que farmacéuticos o enfermeras. En nuestro hospital, un 55% de las RAM comunicadas por los médicos son graves, mientras que este porcentaje es solamente del 35% y el 5% en el caso farmacéuticos y enfermeras respectivamente (tabla 1).

Sin embargo, éstas últimas recogen un gran número de sospechas de RAM que los médicos no suelen considerar suficientemente importantes como para comunicarlas, pero que ofrecen posibilidades de mejora en el uso de la medicación. Es precisamente este grupo de RAM las que se incrementa notablemente con la utilización de sistemas automatizados de detección de signos de alerta de posibles RAM. Koch et al. consiguieron triplicar el número total de RAM registradas tras la implantación de un sistema automatizado y en cambio el número de RAM comunicadas a la FDA (las más graves o raras que normalmente suelen ser notificadas por

los médicos) fue el mismo durante los dos períodos.⁹ También el sistema de búsqueda condiciona el tipo de RAM detectado tal como muestra un estudio en EE.UU. en el que la revisión sistemática retrospectiva de historias clínicas detectó el mismo número de RAM que la notificación voluntaria por parte de los médicos durante el mismo período, siendo sólo el 50% de las RAM identificadas por ambos métodos.^{14,15} Por consiguiente, dado que los distintos sistemas de detección, sacan a la luz una parte distinta del problema, la combinación de varios métodos de detección es la única manera de obtener una visión completa de las RAM en el hospital. Sin embargo, la revisión retrospectiva de historias clínicas y la búsqueda activa de signos de alerta de RAM resulta extremadamente laboriosa si no se dispone de un sistema de "screening" informatizado,¹¹ lo que requiere un grado de informatización de la historia clínica del que hoy por hoy no se dispone en nuestro país ni siquiera en muchos hospitales americanos.²⁵⁻²⁹

Grado de imputabilidad de la RAM al fármaco sospechoso

Para establecer el grado de asociación entre la manifestación clínica observada y el fármaco o fármacos sospechosos hemos utilizado el algoritmo de Naranjo.³⁰ Como todos los sistemas

Tabla 1. Porcentaje de RAM comunicadas por cada grupo de profesionales.

	n (%)	% graves	% descartadas
Médico	71 (56)	55	16
Enfermera	29 (23)	5	39
Farmacéutico	23 (18)	35	34
Otros	3 (2)	0	

Tabla 2. Grado de imputabilidad de las RAM confirmadas.

Imputabilidad	n	%
Definida	14	11
Probable	78	62
Posible	34	27

estandarizados existentes para establecer el grado de causalidad de una sospecha de RAM, formula preguntas relacionadas con las cinco áreas siguientes: relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición del cuadro, reacción del paciente ante la retirada del fármaco, reacción ante la reexposición, grado de descripción de la reacción para el fármaco en la bibliografía, y por último la existencia de causas alternativas en el paciente que pudieran explicar la manifestación observada sin recurrir al fármaco. Este algoritmo presenta buena correlación con otros algoritmos y en cambio se limita a diez preguntas sencillas por lo que su aplicación resulta muy práctica. La mayor parte de las RAM confirmadas han resultado ser probables, habiendo encontrado solamente un 11% de RAM seguras o definidas (tabla 2).

Severidad

Algunos autores utilizan la misma escala de severidad empleada en el estudio de los errores de medicación o modifi-

caciones de ésta.³¹ Nosotros preferimos utilizar una clasificación más sencilla en cuatro niveles (tabla 3).

Sólamamente en un caso se consideró que la RAM había contribuido a la muerte del paciente, siendo la mayoría de las RAM detectadas leves (44%). En cualquier caso un 38% de las RAM analizadas eran graves. En un metaanálisis de estudios prospectivos sobre incidencia de RAM realizado en EE. UU. se encontró que el 6,7% de los pacientes hospitalizados presentan RAM graves y un 0,32% de pacientes sufren una RAM fatal.¹⁰

El 86% de los pacientes se recuperaron durante su estancia en el Hospital. Del 14% restante, un 10% se recuperaron al alta y cinco (4%) murieron por una causa no relacionada con la RAM. Sólo en un caso se consideró que la RAM había contribuido a la muerte del paciente. Estas cifras son similares a las encontradas en la bibliografía.²¹

Análisis de las RAM graves

Un 39% de todas las RAM comunicadas fueron consideradas graves o fatales. De ellas el 80% de los pacientes se recuperaron en el Hospital, un 14% lo hicieron tras el alta hospitalaria, un 2% murió por una causa relacionada en mayor o menor medida con la RAM y

Tabla 3. Clasificación del grado de severidad de las RAM comunicadas.

Nivel de severidad		n	%
Leve	No requiere medidas adicionales	55	44
Moderada	Requiere tratamiento o incremento de monitorización	22	17
Grave	Pone en peligro la vida del paciente, causa ingreso en el Hospital o lesión permanente	48	38
Fatal	Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente	1	1

un 6% murió por una causa no relacionada. Este grupo de RAM son comunicadas mayoritariamente por los médicos (76%) y en menor grado por farmacéuticos (18%) o enfermeras (6%). El 35% de las RAM graves fue considerada potencialmente evitable. En cuanto al grado de imputabilidad del fármaco sospechoso, el porcentaje de RAM definidas (16%) y probables (63%) es superior a los porcentajes correspondientes sobre el total de RAM comunicadas. Probablemente este hecho se deba a que la mayor gravedad del acontecimiento implique un mayor interés por parte del médico en descartar otras causas y delimitar la verdadera implicación del fármaco/s sospechoso/s. La distribución de los fármaco/s implicados por grupos terapéuticos, así como la distribución por sexos y grupos de edad son similares a la general. También es de destacar que el grado de documentación de las RAM graves en la historia clínica es más elevado que para el conjunto total de RAM estudiadas. Así sólo un 4% de las RAM graves no se mencionan en ningún lugar de la historia clínica y un 8% no se incluye en el informe de alta siendo el 88% restante incluidas en el informe de alta del paciente, como por otra parte cabría esperar de un acontecimiento que ha puesto en peligro la vida del paciente o ha sido la causa de ingreso en el Hospital.

Evitabilidad

Muchos estudios se refieren a la evitabilidad de los acontecimientos adversos que se producen con la medicación. Sin embargo, no todos ellos especifican cuáles son los criterios utilizados para clasificar como evitable una RAM. En

nuestro caso la evaluación de las RAM incluye una valoración acerca de su evitabilidad potencial en base a una serie de factores:

- medicamento prescrito en base a un diagnóstico erróneo
- medicamento de escaso valor terapéutico
- indicación dudosa
- medicamento contraindicado
- existencia de interacción entre medicamentos o medicamento-alimento
- historia clínica incompleta (ejemplo: alergias conocidas no bien documentadas en la historia clínica)
- reacción previa con el mismo fármaco o similar
- monitorización inadecuada de la toxicidad del fármaco
- dosis inadecuada
- forma de administración inadecuada

El 71% de las RAM de nuestro estudio no eran evitables, mientras que un 29% eran parcialmente evitables. Hay pocos estudios que valoren este aspecto aunque las reacciones evitables se sitúan en torno al 32%.³³

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente comunicadas han sido las dermatológicas 54 (43%) probablemente porque son las que más suelen relacionarse con los fármacos y por lo tanto se comunican más, especialmente por Enfermería. La mayoría de las reacciones dermatológicas eran rash inespecíficas que iban normalmente acompañados de una sensación subjetiva de prurito. Algunos pacientes presentaron más de una manifestación clínica como puede apreciarse en la tabla 4.

Tabla 4. Tipo de manifestación clínica.

Tipo	n (%)
Dermatológicas	54 (43)
Subjetivas	46 (37)
Gastrointestinales	25 (20)
Cardiovasculares	21 (17)
Neurológicas	18 (14)
Hematológicas	15 (12)

Tipo de RAM

Las RAM suelen clasificarse en reacciones de tipo A ("aumentadas") predecibles, relacionadas con el propio mecanismo de acción y relacionadas con la dosis, o de tipo B ("bizarro" o raras, no relacionadas con el mecanismo de acción normalmente de de tipo inmunológico o idiosincrásico).

Las reacciones de tipo A son las más frecuentes, esperables y previsibles, sin embargo suelen ser infravaloradas por los sistemas de comunicación voluntaria ya que pueden ser confundidas fácilmente con un agravamiento de la patología del paciente, mientras que las de tipo B aunque son menos frecuentes, generan una mayor sospecha diagnóstica en el clínico.³² En nuestro caso las reacciones de tipo B han supuesto el 60% del total. La mayor parte de los clínicos considera que el único objetivo del estudio de las RAM es el descubrimiento de reacciones adversas no descritas o bien poco conocidas por lo que ante una sospecha de RAM sobradamente conocida o en el caso de que la RAM sea una extensión de la propia acción farmacológica no consideran que merezca ser notificada. En este sentido es importante difundir la idea del estudio de las RAM como una forma de

cuantificar el riesgo asociado al uso de la medicación en el Hospital.

Grupos terapéuticos

El grupo terapéutico más frecuentemente implicado ha sido los antiinfecciosos 35% seguido de los antiinflamatorios no esteroideos AINEs que han significado un 15% (tabla 5).

No hemos observado diferencias con la bibliografía consultada respecto al primer grupo de fármacos implicado, que es siempre el de los antiinfecciosos. Sin embargo en nuestro caso toma especial relevancia el grupo de antiinflamatorios no esteroideos frente a otros estudios en que otros grupos terapéuticos como los que actúan sobre el aparato cardiovascular o en sistema nervioso central ocupan el segundo lugar.^{9,10,12,16} Estas diferencias obedecen probablemente a los distintos patrones de consumo de fármacos en los distintos centros y en diversos países.³³ Nuestro hospital tiene una elevada proporción de pacientes quirúrgicos hecho que condiciona una elevada exposición de los pacientes a los antiinflamatorios no esteroideos. Por otra parte la falta de homogeneidad en los distintos trabajos publicados en cuanto a la clasificación terapéutica de los fármacos dificulta aun más el establecimiento de comparaciones.

Tabla 5. Distribución de las RAM por grupos terapéuticos.

Grupo terapéutico	n (%)
Antiinfecciosos	44 (35)
Antiinflamatorios no esteroideos	19 (15)
Contrastes iodados	9 (7)
Resto	54 (43)

Documentación de la RAM en la historia clínica

Nos ha parecido interesante recoger el grado de documentación de las RAM confirmadas en la historia clínica del paciente. La adecuada documentación de las RAM en la historia clínica de los pacientes es de vital importancia ya que es la única manera de evitar que el suceso se repita en el futuro.

Además es posible que algunos de los acontecimientos adversos que resultan inevitables actualmente puedan ser evitados en el futuro.^{8,34}

Por otra parte, tan pernicioso resulta la no mención de una RAM en la historia clínica como la referencia a alguna falsa reacción adversa descrita vagamente y escasamente documentada atribuida de forma poco rigurosa a alguno de los fármacos utilizados, ya que puede privar en el futuro al paciente de un tratamiento necesario o conducir al uso de alternativas menos eficaces o seguras.

Sorprende el hecho de que un 15% de las RAM detectadas en nuestro estudio ni siquiera se mencionan en el curso clínico y otro 20% si bien se mencionan en algún lugar de la historia clínica, no se incluyen en el informe de alta.

Si bien es cierto que en muchos de estos casos la relación causal entre el fármaco y la manifestación clínica observada era débil (posible) o bien se trataba de RAM leves. El 5% de los pacientes recibieron un informe específico sobre la RAM sufrida independientemente del informe de alta.

Comunicación al sistema de farmacovigilancia

En el proceso de evaluación de cada RAM se decidía en cada caso si merecía ser comunicada al Centro Autonómico de Farmacovigilancia. De un total de 126 RAM confirmadas se consideró adecuado comunicar el 31% por tratarse de RAM poco conocidas o graves o por ser reacciones adversas a fármacos recientemente comercializados.

CONCLUSION

La experiencia descrita en este capítulo ha mejorado la comunicación de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Barcelona. Creemos que este programa ayudará a evitar algunas de ellas en el futuro y puede servir de ayuda a otros centros que lo inicien.

BIBLIOGRAFIA

1. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1975.
2. Bates D, Boyle D, Vander M, et al. Relationship between Medication errors and Adverse Drug Events. *J Gen Intern Med* 1995; 10:199-205.
3. ASHP Suggested definitions and relationships among medication misadventures. Medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:165-166.
4. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Comprehensive accreditation manual for hospitals: the official handbook. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; 1996.
5. ASHP Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting 1995; 52: 417-419.

6. ASHP Guidelines on Medication Error prevention 1993; 50: 306.
7. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring. Cost and benefit considerations Part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6: S71-S77.
8. Bates DW. Drugs and Adverse Drug Reactions. How worried should we be?. *JAMA* 1998; 279: 1216-217.
9. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997; 25: 1289-1297.
10. Koch K. Use of Standardized screening procedures to identify adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:1314-1320.
11. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in hospitalized patients. A metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-1205.
12. Bates D, Cullen D, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
13. Nelson K, Talbert R. Drug related hospital admissions *Pharmacotherapy* 1996; 16(4): 701-707.
14. O'Neil AC, Petersen LA, Cook EF, et al. Physician reporting compared with medical-record review to identify adverse medical events. *Ann Intern Med* 1993; 119:370-376.
15. Berry L, Segal R, Fudge K; Sensitivity and specificity of three methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 1534-1539.
16. Muñoz MJ, Ayani I, Rodriguez Sasiain JM, y cols. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin* 1998; 111: 92-98.
17. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Annals Intern Med* 1991; 114: 956-966.
18. Pollock B. Psychotropic drugs and the aging patient. *Geriatrics* 1998; 53 (Suppl 1): S20-S24.
19. Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In: Avery 174-180.
20. Simmons C, Georgeson M, Hill RC. Adverse drug reactions. Can we reduce the risk?. *Hosp Pharm* 1998; 33: 1568-1576.
21. Prosser T, Kamysz P. Multidisciplinary adverse drug reaction surveillance program. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1334-1339.
22. Evans RS, Classen DC, Horn SD, et al. Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacoter* 1994; 28:523-527.
23. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; 226: 2847-2851.
24. Bates DW, O'Neil AC, Boyle D, et al. Potential identifiability and preventability of adverse drug events using information systems. *J Am Med Informatics Assoc* 1994;1:404-411.
25. Grasela T, Walaander CA, Kennedy DL, et al. Capability of hospital computer systems in performing drug-use evaluations and adverse drug event monitoring. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1889-1895.
26. ASHP national survey of pharmacy practice in acute care settings: Prescribing and transcribing-1998. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:142-157
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
28. Hartwig S, Siegel J, Schneider P. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 2229-2232.
29. Laporte JR. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del tímpano. *Med Clin* 1998; 111: 101-102.
30. Laporte JR, Capella D. El consumo de medicamentos. *Med Clin* 1987; 89: 244-246.

Prevención

