



# Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna

A. Ibáñez<sup>a</sup>, M. Alcalá<sup>a</sup>, J. García<sup>b</sup> y E. Puche<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

<sup>b</sup>Patología Médica. Universidad de Granada. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

<sup>c</sup>Departamento de Farmacología. Universidad de Granada. Servicio Farmacología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este ensayo fue poder realizar una primera estimación de las interacciones medicamentosas en un servicio de medicina interna y los factores asociados a su aparición.

**Método:** Se diseñó un estudio prospectivo en 120 pacientes elegidos al azar de un total de 376 ingresos durante un período de 3 meses (febrero-abril de 2007) en un servicio de medicina interna. Las interacciones se recogieron en un protocolo diseñado *ad hoc*.

**Resultados:** El 43% de pacientes tuvo al menos una interacción potencial no deseable y un 14% de las interacciones se asoció con reacciones adversas. El omeprazol fue el fármaco más implicado en las interacciones farmacocinéticas, al prescribirse conjuntamente con acenocumarol, fenitoína y digoxina. Las asociaciones de antiinflamatorios no esteroideos con diuréticos saluréticos, insulina con bloqueadores beta y aspirina con prednisona fueron las interacciones farmacodinámicas más importantes. El número de interacciones estuvo relacionado con el de prescripciones ( $p < 0,001$ ), no siendo así para el sexo, edad y comorbilidad.

**Conclusiones:** Las interacciones medicamentosas son un problema clínico importante que requiere una mayor información y atención médicas.

**Palabras clave:** Interacciones farmacológicas. Pacientes. Medicina interna. Hospital.

## Drug-drug interactions in patients from an internal medicine service

**Objective:** Drug interactions are the cause of serious adverse reactions, the incidence and morbi-mortality of which are not yet well established. The aim of this study is to carry out an initial estimate of drug interactions in an internal medicine service and to look at any factors associated with their appearance.

**Method:** A prospective study was carried out with 120 patients randomly selected from a total of 376 patients admitted to an internal medicine service over a period of three months (February-April 2007). A protocol was designed on an ad-hoc basis to record the interactions.

**Results:** It was observed that 43% of the patients had at least one potential adverse drug interaction and 14% showed associated adverse interactions. The drug with the highest implications in pharmacokinetic interactions was omeprazole when prescribed with acenocoumarol, phenytoin and digoxin. The most significant pharmacodynamic interactions were with associations between NSAID and saluretic-diuretics, insulin and beta-blockers, and aspirin and prednisone. The number of interactions did relate to the number of prescriptions ( $p < .001$ ), however this was not the case for gender, age and co-morbidity.

**Conclusions:** Drug interaction is a serious clinical problem which requires the availability of more in depth information and medical attention.

**Key words:** Drug interactions. Patients. Internal Medicine. Hospital.

**Correspondencia:** Emilio Puche Cañas.  
Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Granada.  
Avda. Madrid, 11. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: epuche@ugr.

Recibido: 29-01-08 Aceptado: 07-07-08

## INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas son un problema habitual en pacientes polimedcados y son causa importante de producción de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Aunque se han descrito numerosas interacciones, la mayoría de ellas tienen escaso interés clínico. Las interacciones poseen mecanismos de

producción complejos de naturaleza farmacocinética y farmacodinámica, que suelen aparecer con un grupo reducido de fármacos, y su incidencia es muy variable.

Diversos estudios indican porcentajes de interacciones de entre el 0,4 y el 39% de pacientes medicados<sup>1-6</sup>, y se detectan en el 0,3-8% del total de prescripciones<sup>1-4</sup>. Las interacciones son el origen de una reacción adversa, generalmente de pronóstico grave en el 14-25% de los casos<sup>4,7</sup>, y son causa de hospitalización en el 1,6% del total de ingresos<sup>8</sup>. Junto al número de medicamentos recibidos, la edad avanzada es un factor asociado a su aparición, siendo el papel del sexo es discutible<sup>9,10</sup>.

Por la importancia clínica del tema y la disparidad de resultados procedentes de la bibliografía en cuanto a la prevalencia de las interacciones medicamentosas en los enfermos y, de otra parte, la existencia de datos sugerentes que implican directamente a las interacciones en una quinta parte de todas las RAM<sup>4,7</sup>, se planteó un estudio de 3 meses de duración en una muestra de pacientes de un servicio de medicina interna. El objetivo fue valorar la prevalencia de las interacciones medicamentosas potenciales en los pacientes y de los factores asociados a su aparición, como aportación al conocimiento del tema en nuestro hospital.

## MÉTODO

Durante 3 meses (marzo-mayo de 2007) se llevó a cabo un estudio prospectivo sobre la prevalencia de interacciones medicamentosas en una muestra de pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, elegidos al azar usando una tabla de números aleatorios, representativa de los pacientes ingresados en el servicio, y con un tamaño suficiente que permitiera realizar un análisis estadístico de los resultados. Se excluyeron del estudio los pacientes que estaban en situación terminal y los oncológicos.

Para ello se diseñó un protocolo *ad hoc* en el que se recogió la información procedente principalmente de la historia clínica, a veces del médico y de enfermería, que abarcó datos personales de edad y sexo; diagnóstico de ingreso; fechas de ingreso y alta; tratamiento farmacológico recibido durante su estancia hospitalaria que incluía: número de medicamentos, dosis/día, vía de administración, tiempo de prescripción para cada medicamento y, en el caso de su suspensión, la causa, así como cualquier incidencia médica que tuviera lugar. Igualmente se incluyeron datos acerca de la posible aparición de una RAM, el tipo, causalidad, diagnóstico y pronóstico de ésta.

Durante el tiempo que duró la hospitalización, las historias se revisaron 3 días a la semana, no siempre las mismas, de forma independiente por una misma persona, una becaria de sexto curso de medicina entrenada previamente para ello. Una vez cumplimentado el protocolo de recogida de datos, la información se analizó a posteriori por un farmacólogo clínico y un internista, que valoraron las posibles interacciones, aplicando los criterios de Hansten y Horn. Además, cualquier signo o síntoma que apa-

reció en los pacientes del estudio candidato a una RAM también se analizó por los expertos aplicando criterios de tipo causalidad y pronóstico. De esta manera se pudieron recoger tanto las interacciones potenciales como las que tuvieron una expresión clínica (RAM), y depurar la información recogida previamente a su inclusión en la base de datos. Para no interferir con el estudio, sus resultados no fueron comunicados a los médicos de la sala hasta su finalización.

Los criterios de Hansten y Horn<sup>11</sup> tipifican a las interacciones en 5 categorías: *a*) evitar siempre la asociación; *b*) asociación permitida en casos especiales; *c*) asociación que precisa tratamiento para reducir su toxicidad; *d*) asociación con riesgo bajo de toxicidad, y *e*) asociación exenta de complicaciones. Para los diagnósticos se usó la clasificación internacional CIE-10, y para los medicamentos la ATC. Igualmente, una RAM se definió como todo signo o síntoma que aparece en un paciente tratado con medicamentos a dosis terapéuticas (Organización Mundial de la Salud [OMS]); éstas se clasificaron en A (frecuentes, dependientes de la dosis); B (raras e independientes de la dosis), y C (tras administración crónica continuada). El grado de certeza de una RAM se clasificó en: cierta, probable, posible y dudosa, basándonos en el algoritmo de Karch y Lasagna; y el pronóstico en: leve, moderado, grave y mortal, según los criterios de la OMS; para la comorbilidad se aplicó el índice de Charlson<sup>12</sup>.

## Estadística

Una vez recogida la información y previamente depurada se introdujo en una base de datos construida a tal efecto, aplicándose el tratamiento estadístico correspondiente, que consistió en una estadística descriptiva de los resultados seguida del cálculo de las diferencias entre las distintas variables objeto de estudio en los 2 grupos de pacientes, con y sin interacción. Para ello se usó el test de la *t* de Student para muestras independientes en el caso de la comparación de medias, y el test exacto de Fisher para las proporciones, y en ambos se estableció el límite de significación estadística en  $p < 0,05$ . Se usó el programa estadístico StatXact 7.0.

## RESULTADOS

De un total de 376 ingresos registrados durante el período de estudio se escogieron 120 pacientes al azar (31%), con una edad de  $68 \pm 18$  años (media  $\pm$  desviación estándar). El 57% fueron varones y el 64 % mayores de 65 años (tabla 1). Entre las causas más frecuentes que motivaron los ingresos estuvieron las patologías relacionadas con el aparato cardiocirculatorio, la enfermedad infecciosa intestinal, la enfermedad respiratoria aguda y del aparato genito-urinario, con un promedio de  $1,2 \pm 0,6$  diagnósticos por paciente a su ingreso. Se registraron un total de 865 prescripciones (7,2 por paciente).

En 51 pacientes (43%) se hallaron un total de 120 interacciones potenciales, y el 51% de ellas se situó entre las categorías 2 y 3 de la clasificación de Hansten y Horn, el 2% con catego-

**Tabla 1.** Características generales de los 120 pacientes incluidos en el estudio

Total ingresos	376	
Número de pacientes elegidos	120	31%
Edad (media ± DE), años	68 ± 18	
Varones	69	57%
> 65 años	81	64 %
Total prescripciones registradas	865	
Prescripciones por paciente (media ± DE)	7,2 ± 2,1	
Pacientes con interacción	51/120	43%
Interacciones por paciente	2,3%	
Fármacos por paciente (media ± DE)	6,7 ± 2,3	
Diagnósticos por paciente (media ± DE)	1,3 ± 0,6	
Número de pacientes con RAM	17/120	14%

DE: desviación estándar; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

ría 2 y el 49% restante con categoría 3. No se halló ningún caso de interacción de categoría 1.

Los fármacos más implicados en la aparición de las interacciones registradas fueron, por orden de importancia: omeprazol, acenocumarol, furosemida, digoxina, ácido acetilsalicílico (AAS), benzodiazepinas, fenitoína, cotrimoxazol, prednisona, amiodarona, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), espirolactona e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (tabla 2).

De todas las interacciones potenciales recogidas, un 14% estuvo asociado a una RAM, siendo el 12% de las reacciones adversas de pronóstico grave. Los fármacos implicados en las RAM fueron digoxina, carvedilol, furosemida, AINE, acenocumarol, clorazepato y omeprazol, respectivamente; con cuadros de arritmia cardíaca (bradicardia, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles), hipotensión arterial, aparición de edemas, hemorragia digestiva y trastornos de conducta en los pacientes, entre otros. En el estudio se detectaron 2 respuestas distintas en 2 pacientes tra-

tados con clorazepato dipotásico + omeprazol; en uno apareció sedación y en otro ansiedad (tabla 3).

Por otra parte, nuestro estudio se detectaron 2 RAM ocasionadas por una interacción de pronóstico grave, clasificadas como de tipo A y ciertas. Una se dio en un varón de 80 años diagnosticado de un cuadro de artritis/artrosis tratado con prednisona, AAS y omeprazol, el cual presentó una hemorragia digestiva alta con repercusión hemodinámica que requirió tratamiento específico; y la otra en una mujer de 73 años con una insuficiencia cardíaca congestiva descompensada en tratamiento con digoxina y furosemida, que presentó un cuadro de bradicardia y bloqueo AV de segundo grado acompañado de extrasístoles ventriculares aislados; la digoxinemia fue de 2,3 ng/ml, el potasio de 3,8 mEq/l y la creatinina en sangre de 1,6 mg/%, paciente que mejoró tras la retirada temporal de la digoxina y la inclusión de un diurético ahorrador de potasio. En ambos casos el régimen de dosificación de los fármacos prescritos para cada paciente se ajustaba a lo recomendado.

Entre el número de medicamentos prescritos y la aparición de interacciones se halló una asociación estadísticamente significativa ( $t_{exp} = 5,28$ ; 118 g/l;  $p = 0,001$ ). En cuanto a la relación de la edad en pacientes con y sin interacción farmacológica, hubo un incremento de edad en el grupo de pacientes con interacciones, que fue estadísticamente no significativo ( $t_{exp} = 0,60$ ; 118 g/l;  $p = 0,547$ ). Tampoco hubo significación estadística para el sexo ni para el número de diagnósticos al ingreso, ni para la comorbilidad (tabla 4).

## DISCUSIÓN

La intencionalidad de este estudio fue realizar una primera estimación de las interacciones medicamentosas que nos permitiera de forma objetiva calibrar la magnitud del problema en nuestros

**Tabla 2.** Ejemplos de interacciones potenciales recogidas en nuestros pacientes, número de pacientes que las presentaron, posibles inconvenientes y clasificación de las interacciones según Hansten y Horn<sup>11</sup> (total = 120 interacciones)

Fármacos	Número	Posibles inconvenientes	Clase
Digoxina + furosemida	13	Intoxicación digitalica	3
Digoxina + omeprazol	13	Intoxicación digitalica	3
Acenocumarol + amiodarona	3	Riesgo de sangrado	3
Diazepam + omeprazol	3	Incremento sedación	3
Acenocumarol + diclofenaco	2	Riesgo de sangrado (↑)	2
Captopril + insulina	2	Efecto hipoglucemiante (↑)	3
Acenocumarol + carbamazepina	1	Efecto anticoagulante (↓)	3
Amiodarona + diltiazem	1	Bradicardia	3
Fenitoína + metadona	1	Efecto analgésico (↓)	2
Furosemida + AINE	1	Efecto diurético (↓)	3
Insulina + prednisona	1	Efecto hipoglucemiante (↓)	3
Insulina + bloqueadores beta	1	Respuesta al estrés* (↓)	3
Prednisona + aspirina	1	Riesgo hemorragia digestiva (↑)	3

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

\*Estrés inducido por la hipoglucemia.

**Tabla 3.** Reacciones adversas halladas, fármacos implicados, número de pacientes que las presentaron, pronóstico y causalidad de éstas (total = 17 pacientes)

Fármacos	Reacción adversa	Número	Pronóstico	Causalidad
AAS + prednisona	HDA	1	Grave	Cierta
Amiodarona + diltiazem	Bradicardia	1	Moderado	Probable
Clorazepato + omeprazol	Somnolencia	1	Moderado	Probable
Clorazepato + omeprazol	Ansiedad	1	Moderado	Posible
Digoxina + furosemida	Hipotensión	2	Moderado	Probable
Digoxina + carvedilol	Bradicardia	1	Moderado	Cierta
Digoxina + furosemida	Bradicardia y bloqueo AV 2.º grado	1	Grave	Cierta
Beta-metildigoxina + furosemida	Taquicardia	1	Moderado	Probable
Beta-metildigoxina + furosemida	Prostatismo	1	Moderado	Dudosa
Furosemida + indometacina	Edemas	2	Moderado	Posible
Furosemida + ibuprofeno	Presión diastólica alta	1	Moderado	Probable
Omeprazol + acenocumarol	Inapetencia	2	Leve	Dudosa
Omeprazol + digoxina	Inapetencia	1	Leve	Cierta
Rifampicina* + metadona	menor analgesia	1	Moderado	Probable

AAS: ácido acetilsalicílico; AV: auriculoventricular; HDA: hemorragia digestiva alta

\*Rifampicina + isoniacida + pirazinamida.

**Tabla 4.** Resultados entre pacientes con y sin interacciones medicamentosas, y su relación con las diferentes variables estudiadas

Variable	Sin interacciones (n = 68)	Con interacciones (n = 52)	p
Edad (media ± DE) años	68 ± 18	70 ± 18	ns
Número de fármacos (media ± DE)	6,2 ± 2,50	8,6 ± 2,42	0,001
Número de diagnósticos de ingreso (media ± DE)	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,4	ns
Índice de comorbilidad	5,6 ± 2,8	6,8 ± 2,8	ns
Varones	39	30	ns
Mayores 65 años	42	39	ns

DE: desviación estándar; ns: no significativo.

pacientes. En la actualidad, pese a los esfuerzos que se realizan, se desconoce cuál es la incidencia real de las interacciones en la población expuesta a los fármacos y, por tanto, su morbimortalidad.

La mayoría de los estudios revisados acerca de las interacciones en pacientes hospitalizados fueron de corte descriptivo, indicando sólo porcentajes de interacciones, tanto al ingreso como al alta hospitalaria de los pacientes, o bien demostrando la utilidad de un sistema de detección de interacciones comparando los resultados obtenidos antes y después de informar al equipo médico correspondiente<sup>13-15</sup>. Además, los estudios que analizan factores de riesgo asociados a las interacciones, y de la presencia de reacciones adversas y su pronóstico, son escasos en la bibliografía<sup>14</sup>.

Por tanto, nuestro trabajo tiene la originalidad de suministrar información de gran interés debido a que aporta datos, no sólo acerca de la prevalencia de las interacciones, sino también de las reacciones adversas originadas por las propias interacciones con una valoración clínica de éstas, y de suministrar también datos de los factores de riesgo asociados a su aparición. En cuanto al método utilizado para detectar las interacciones, consideramos

que es válido, pues fue útil para hallar posibles interacciones potenciales, como las asociadas a una RAM.

Por otro lado, el porcentaje hallado de interacciones medicamentosas se ajusta a lo publicado por otros autores en pacientes hospitalizados, incluida medicina interna, de la misma manera que para los fármacos implicados en su aparición<sup>5,6,13-15</sup>.

En cuanto a los factores que facilitan la aparición de una interacción, se halló que sólo el número de prescripciones estuvo relacionado de manera estadísticamente significativa, lo cual concuerda con los resultados que hay en la bibliografía<sup>1-9,14</sup>. Nos llamó la atención en nuestros resultados que la edad avanzada, donde la polimedicación es lo habitual, no estuviese asociada con la presencia de interacciones como lo descrito por otros autores<sup>9,10</sup>, debido probablemente al rango de edad tan avanzado que tuvieron los pacientes del estudio. A pesar de que la edad se comportó como un posible factor de confusión<sup>16</sup>, es junto con la comorbilidad 2 elementos a tener en cuenta en futuros estudios que definan su papel en la génesis de las interacciones.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio, sobre todo por la edad tan avanzada de los pacientes que no permitió obtener resultados concluyentes al respecto. Igualmente, pensamos

que el tamaño de la muestra, aunque fue representativa y suficiente para realizar un análisis estadístico, tampoco permitió detectar un mayor número de interacciones específicas, ni de RAM graves causadas por una interacción. En la actualidad estamos diseñando un nuevo estudio a más largo plazo, incrementando el tamaño de la muestra, que permita responder a todos los interrogantes planteados y confirme o no los resultados obtenidos.

Aunque se han identificado más de 2.000 interacciones medicamentosas, la mayoría son de escaso interés clínico<sup>3,13</sup>. Sin embargo, un porcentaje de interacciones potenciales de interés que podríamos estimar a la vista de nuestros resultados en un tercio del total de prescripciones y en un 40% de pacientes, datos que se ajustan a lo publicado<sup>5,6,14,15</sup>. Dichas interacciones tuvieron lugar con un número reducido de fármacos de amplio uso hospitalario, como omeprazol, anticoagulantes orales, digoxina, furosemida, AINE, analgésicos, corticoides y benzodiacepinas, para el tratamiento de enfermedades y dolencias muy prevalentes en pacientes hospitalizados, como son: hipertensión arterial, insuficiencia y arritmia cardíacas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad tromboembólica, diabetes, artrosis y artritis, hiperacidez, dolor, ansiedad e insomnio, entre otras.

Últimamente se han publicado guías y algoritmos para la identificación de las interacciones de interés clínico, que si bien no abarcan todas las interacciones posibles, sí ofertan información actualizada sobre ellas permitiendo conocerlas de antemano y evitarlas en la medida de lo posible a la hora de prescribir fármacos<sup>11,16</sup>. En el medio hospitalario se está aplicando, de forma emergente, la informática para la difusión y el control de las interacciones por parte de los servicios de farmacia de hospital, para lo que se requiere una mínima inversión y una actualización periódica de la base de datos<sup>1,6</sup>.

Concluimos diciendo que, pese a las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos son interesantes para el profesional sanitario asistencial, sea médico, farmacéutico o de enfermería, pues detectan una elevada proporción de pacientes de medicina interna con, al menos, una interacción potencial, además de un porcentaje alto de reacciones adversas, algunas de ellas graves. Todo esto nos sugiere que el problema de las interacciones aún no está resuelto, y que pudiera estar infravalorado en clínica, lo mismo que sucede con las RAM<sup>17</sup>. Se requieren estudios más extensos para definir el problema de las interacciones potencialmente adversas de pronóstico grave, al igual que una mayor atención e información acerca de ellas en la clínica diaria.

## Agradecimientos

Al profesor Luna del Castillo del Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Granada por la revisión estadística de los resultados. A todos los médicos y enfermeras del Servicio de Medicina Interna del Hospital de San Cecilio de Granada por su desinteresada colaboración.

## Bibliografía

1. Crespo CA, Guerrero E, Sanmartín P, Castro B, Vila JL. Interacciones entre medicamentos: Detección precoz mediante un sistema computarizado. *Farm Hosp.* 1992;16 Supl 1:38-44.
2. Comet D, Casajuana J, Bodas JM, Fuentes MA, Arnaiz JA, Núñez B, et al. Interacciones farmacológicas en la prescripción crónica. *Aten Prim.* 1997;20:71-4.
3. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2003;21:153-8.
4. Vargas E, Navarro MI, Laredo L, García-Arenillas M, García-Mateos M, Moreno A. Effect of drug interactions on the development of adverse drug reactions. *Clin Drug Invest.* 1997;13:282-9.
5. López P, Rodríguez C, Durán C, Tato F, Rodríguez I, Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un servicio de medicina interna. *An Med Interna (Madrid).* 2005;22:69-75.
6. Peral J, Lertxundi U, Martínez MJ, Mora O, Franco E, Gabilondo I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante aplicación informática. *Farm Hosp.* 2007;31:93-100.
7. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y, Hote L, Deligne J, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions : analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:689-95.
8. Jankel C, Fitterman L. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Safety.* 1993;9:51-9.
9. Seymour R, Routledge P. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging.* 1998;12:485-94.
10. Juurlink D, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier D. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA.* 2003;289:1652-8.
11. Hansten P, Horn J. *Drug interactions analysis and management.* St. Louis, Missouri: Ed. Wolters Kluwer Health; 2006.
12. Charlson M, Szatrowski T, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
13. Glintborg B, Andersen S, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients-frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:675-81.
14. Cruciol JH, Thomson JC. Prevalence of potencial drug-drug interactions and its associated factors in a brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2006;9:427-33.
15. Vonbach P, Dubied A, Beer J, Krähenbühl S. Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1075-83.
16. Morales-Olivas F, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc).* 2006;127:269-75.
17. Hazell L, Shakir S. Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-96.