



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia

Hospitalaria

España

Cubero-Caballero, S.; Torres-Murillo, J. M.; Campos-Pérez, M. A.; Gómez del Río, S.;
Calleja-Hernández, M. A.

Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias
de un hospital de tercer nivel

Farmacia Hospitalaria, vol. 30, núm. 3, 2006, pp. 187-192

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Madrid, España

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961757008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel

S. Cubero-Caballero, J. M. Torres-Murillo¹, M. A. Campos-Pérez², S. Gómez del Río¹,
M. A. Calleja-Hernández²

*Fundación Reina Sofía-SEFH. Servicios de ¹Observación de Urgencias y ²Farmacia.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Resumen

Objetivo: Describir los problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ingresados en el área de observación de urgencias y evitabilidad.

Método: Estudio descriptivo transversal, aleatorizado en el área de observación del servicio de urgencias general de un hospital de tercer nivel durante 3 meses en 125 pacientes para detectar problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Se usó el método Dáder adaptado a hospital.

Resultados: Se obtuvo un promedio de 0,94 PRM por paciente. Los PRM principales (PRMp) supusieron el 50% del total de PRM. El 69,50% de los PRM fueron evitables. El 44% moderados, 38% leves y 18%, resultaron graves. El 54,4% de los pacientes estudiados ingresaron, de los cuales el 25% fueron originados por un PRMp, esto equivale al 50% de todos los pacientes con PRMp.

Conclusiones: Una parte importante de los pacientes que ingresan en el área de observación lo hace como consecuencia de un PRM.

Palabras clave: Atención Farmacéutica. Problemas relacionados con medicamentos. Observación. Urgencias.

Summary

Objective: The therapeutic armamentarium of developed countries has experienced a great advance; however, increased drug therapy not only provides benefits, as the inappropriate use of drugs results in relevant consequences for patients.

Method: A 3-month, descriptive, cross-sectional, randomized study in 125 patients seen at the emergency department observation area of a third-level hospital to identify drug-related problems (DRPs). A hospital adaptation of Dader's method was used.

Results: A mean of 0.94 DRPs per patient was obtained. Major DRPs (mDRPs) represented 50% of all DRPs; 69.50% of DRPs were avoidable; 44% were moderate, 38% mild, and 18% serious; 54.4% of patients were admitted to hospital, which originated in a mDRP in 25% of cases - this represents 50% of all patients with a mDRP.

Conclusions: A significant portion of patients admitted to the observation area present there as a result of a DRP.

Key words: Pharmaceutical care. Drug-related problems. Observation. Emergency room.

Este trabajo ha sido financiado a través del Premio al Mejor Proyecto de Investigación en Farmacia Hospitalaria otorgado por la SEFH en el año 2003.

Cubero Caballero S, Torres Murillo JM, Campos Pérez MA, Gómez del Río S, Calleja Hernández MA. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. Farm Hosp 2006; 30: 187-192.

Recibido: 29-06-2005

Aceptado: 24-04-2006

Correspondencia: Miguel Ángel Calleja Hernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. e-mail: mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es, mangel@safh.org

INTRODUCCIÓN

El arsenal terapéutico en los países desarrollados ha experimentado un gran avance, pero el aumento en la farmacoterapia no sólo reporta beneficios; el uso inadecuado de fármacos tiene importantes consecuencias para los pacientes.

La base fundamental sobre la que se establece el concepto de *atención farmacéutica* encarga a los farmacéuticos nuevas responsabilidades respecto a los pacientes, teniendo como objetivo clínico final prevenir la morbilidad y la mortalidad ocasionada por los medicamentos mediante una práctica farmacéutica dirigida a asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes¹. Sus creadores, Strand y Hepler, establecieron que la actual morbilidad y mortalidad relacionada con los medicamentos es evitable y que los servi-

cios farmacéuticos pueden reducir el número de reacciones adversas a medicamentos (RAM), el tiempo de estancia en el hospital y el coste asistencial².

El objeto de este trabajo es realizar la detección no sólo de RAM, sino del conjunto de PRM, en el área de observación del servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel.

MÉTODO

Estudio descriptivo transversal con componentes analíticos, aleatorizado circunscrito a los pacientes ingresados en el área de observación del servicio de urgencias general (AOSUG) durante 3 meses.

El muestreo se hizo por conglomerados o *clusters* en el que cada *cluster* era un turno, y cada día se dividió en 3 turnos en función de las siguientes franjas horarias: 8:00-16:00 horas, 16:00-00:00 h, 00:00-8:00 h.

Se realizó un muestreo aleatorio simple de los *clusters*. En cada uno de los *clusters* que aleatoriamente se obtuvieron, se incluyeron en el estudio los 4 primeros pacientes ingresados, teniendo en cuenta como criterio de inclusión a todos los pacientes ingresados en el AOSUG, salvo que existan criterios de exclusión: pacientes a los que resulte imposible realizar la encuesta por no aportar información alguna. Tampoco las urgencias de maternidad ni de infantil para homogeneidad de resultados y datos.

Se establecieron como variables de estudio cualitativas el problema de salud o motivo de consulta y el sexo, y de forma cuantitativa la edad, los grupos terapéuticos implicados y los problemas relacionados con la medicación principales (PRMp), aquellos en los que el problema de salud que presentaba el paciente fue el diagnóstico médico principal y además estaba causado por un medicamento. La contribución del PRMp al ingreso se evaluó mediante consenso, en primer lugar, de un/a médico junto a una farmacéutica seguido de un/a segundo/a médico junto a una segunda farmacéutica. Si no hubiera coincidencia, se consulta a un tercer facultativo hasta llegar a un acuerdo. Los casos de RAM fue causa directa de ingreso.

El Segundo Consenso de Granada establece una clasificación de PRM en seis categorías, que a su vez se agrupan en tres supracategorías, según si el paciente sufre un problema de salud relacionado con la necesidad, efectividad o seguridad del fármaco (Fig. 1)³.

Se usó el método Dáder⁴ de seguimiento farmacoterapéutico adaptado a hospital.

Cada caso era evaluado en un primer momento por la farmacéutica, obteniéndose así una lista de sospechas de PRM que posteriormente se estudiaban con dos facultativos del área de observación de forma independiente. Si en estas dos evaluaciones existía discrepancia, se hacía una reunión conjunta de los equipos implicados con un grupo consultor formado por un farmacéutico y un médico diferentes a los anteriores, dando como resultado la

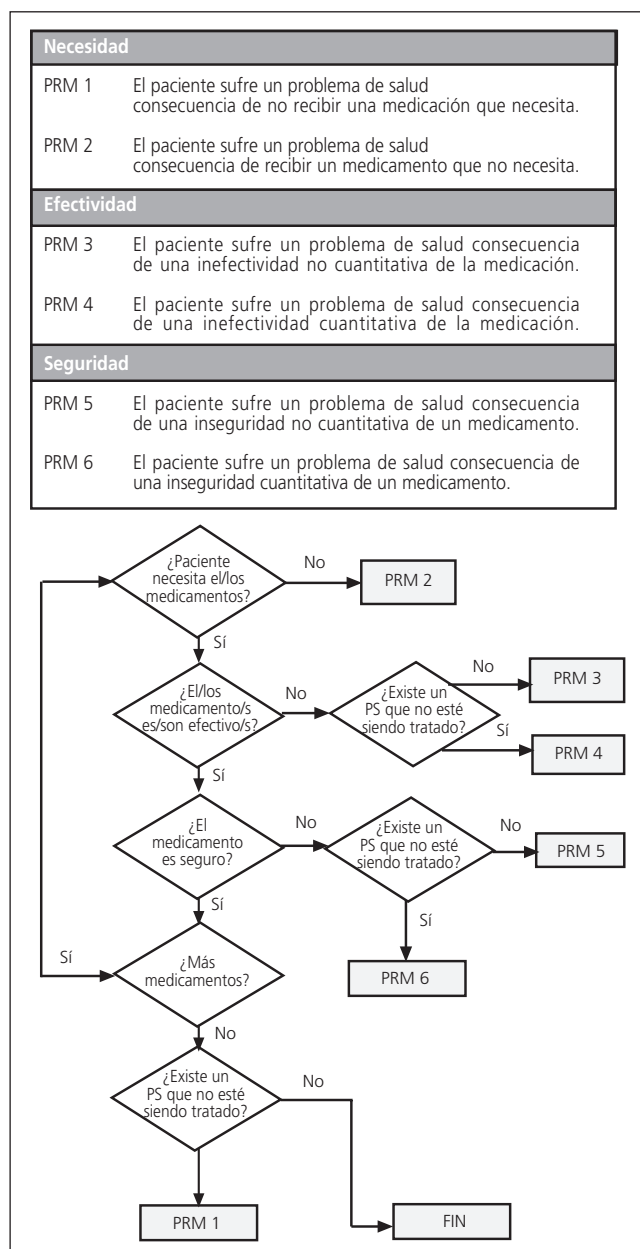


Fig. 1. Categorías y supracategorías de PRM.

resolución definitiva de PRM. En caso de falta de consenso en el grupo consultor, se rechazaría el caso.

Los instrumentos de medida usados según cada objetivo fueron los siguientes:

Para obtener la información necesaria para la detección de PRM se utilizó un cuestionario diseñado y validado⁵ y el estudio de la historia clínica de cada paciente, obtenida del servicio de documentación del hospital y se utilizó el cuestionario de Schumock y cols. modificado por Baena y cols. para clasificarlos en evitables o no; para clasificar un PRM como principal se comparó el problema de salud que el farmacéutico proponía que estaba relacionado con el medicamento con el diagnóstico médico realizado por el

médico de urgencias, cuando coincidían en un 100% se clasificaba como PRMp; para establecer la gravedad de los PRM detectados se utilizó la clasificación del Sistema Español de Farmacovigilancia⁵; conocidos los medicamentos implicados en la aparición de PRM, se procedió a un estudio descriptivo de frecuencias de aquellos grupos de medicamentos implicados por tipo de PRM.

RESULTADOS

Se incluyeron 125 pacientes. El 51% fueron mujeres. La edad media fue de 63 años. (El 32% mayores de 73 años, el 26 % entre los 54 y los 73 años y el resto menores de 53 años).

Se detectaron 416 problemas de salud, de los cuales, 118 eran PRM, un promedio de 0,94 PRM por paciente. Se detectó algún PRM en un 56,8% de los pacientes.

La mayor parte de los PRM fueron de ineffectividad, dentro de los cuales los PRM principales (PRMp) equivaldrían a la mitad del total de PRMp, es decir, los PRM por ineffectividad constituyen el 50% de los PRMp (Fig. 2).

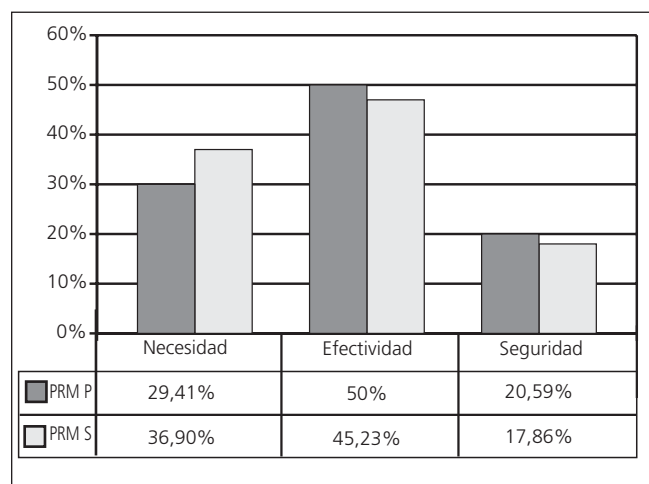


Fig. 2. Distribución de tipos de PRM.

De los 71 pacientes que presentaron algún PRM, 34 de ellos (27,2%) tenían un PRMp, relacionado con el diagnóstico principal, motivo por el cual el paciente había ingresado en observación, es decir, el 28,82% de los pacientes que presentaron algún PRM acudía por este motivo y en los restantes pacientes con algún PRM (71,19%), el PRM fue un hallazgo, no estaba relacionado con su ingreso en observación, PRM secundario (PRMs).

Los PRM 1 detectados en este estudio estaban relacionados principalmente con fármacos para patologías cardiovasculares (diuréticos y antihipertensivos) y con algunos usados para patologías del sistema nervioso central (ansiolíticos y analgésicos).

También aparecen PRM 1 relacionados con la necesidad de tratamiento antianémico, anticoagulante, hipolipemiente o gastroprotección en pacientes donde, debido a la edad y a la coexistencia de patologías y distintos medicamentos, esta protección estaba indicada.

Algunos PRM 1 fueron motivados por el incumplimiento del tratamiento.

Los PRM 2 fueron los de menor magnitud y fundamentalmente asociados a automedicaciones incorrectas del propio paciente, en algún caso por continuar terapias ya suspendidas por el facultativo.

La mayoría de los PRM 3 estuvieron relacionados con estrategias cardiovasculares, seguidas de problemas relacionados con patologías respiratorias y nerviosas.

La aparición de estos casos de ineffectividad estuvo originada mayoritariamente por la necesidad de cambios en grupos de fármacos usados para tratamiento de patologías cardiovasculares y respiratorias.

Los PRM 4 originados en general por patologías cardiovasculares, sobre todo a consecuencia de bajas dosis de antihipertensivos y diuréticos.

Con respecto a patologías respiratorias, no sólo aparece la ineffectividad por dosis bajas de medicamento, sino también debido a que la administración de aerosoles (muy frecuentes en personas mayores aquejadas de enfermedades respiratorias) no se realiza correctamente por falta de entrenamiento en el uso de los mismos.

El resto de PRM 4, encontrados se debió a ineffectividad del tratamiento analgésico y antiinflamatorio.

Los PRM 5 se registraron por diversas causas, destacando la aparición de efectos adversos a analgésicos opioides, la presencia de hipopotasemia en pacientes tratados con furosemida, así como la aparición de tos en pacientes en tratamiento con IECA.

Los PRM 6 fueron originados principalmente por el uso de medicamentos de estrecho margen, especialmente de la digoxina y del acenocumarol.

La mayoría de estos casos fueron ocasionados por interacción con otros fármacos que aumentaban la toxicidad, unida en muchas ocasiones a la disminución de la ingesta de líquido o a la falta de una buena monitorización.

Se registraron también PRM 6 de hiperpotasemia por sobredosificación de espironolactona.

La gravedad de los PRM detectados dio como resultado un 44% moderados, 38% leves, y el resto, 18%, resultaron graves. Diferenciando entre principales y secundarios, se vio que la mayoría de PRMp eran moderados (53,2% del total de PRMp), en cambio, los PRMs eran fundamentalmente leves (48% del total de PRMs)⁶.

Analizados la totalidad de los PRM, se observó que el 69,50% de los PRM detectados podría haber sido evitados (el 64,7% del total de PRMp y el 71,43% del total de PRMs).

Los procesos más frecuentes experimentados por los pacientes de forma general fueron: insuficiencia cardiaca descompensada, angina inestable, dolor torácico atípico, fibrilación auricular y anemia microcítica en rango transfusional.

Con respecto a los relacionados con PRMp los procesos más frecuentes fueron: EPOC descompensado, ascitis a tensión, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebro vascular agudo isquémico e infección de vías respiratorias.

Y en cuanto a los procesos más relacionados con PRMs: depresión, HTA, anemia microcítica, artrosis y edemas.

Se han estudiado 482 medicamentos, que pertenecen a 7 grupos terapéuticos.

Los porcentajes de los grupos terapéuticos implicados en los distintos tipos de PRM (principal y secundario) vienen reflejados en la tabla I.

Tabla I. Distribución porcentual de los grupos terapéuticos implicados en la aparición de PRM en los pacientes ingresados en observación

Grupos terapéuticos	PRMp	PRMs
A (aparato digestivo y metabolismo)	8,8	13,1
B (sangre y órganos hematopoyéticos)	8,8	9,5
C (aparato cardiovascular)	32,4	26,2
J (terapia antiinfecciosa, uso sistémico)	23,5	2,4
M (sistema musculoesquelético)	2,9	6,0
N (sistema nervioso)	11,8	34,5
R (aparato respiratorio)	11,8	8,3

Hubo 68 ingresos (54,4 %), de los cuales 17 (25% del total de pacientes ingresados) fueron originados por un PRMp (50% de todos los pacientes con PRMp). La mitad de los pacientes que presentan 1 PRMp ingresa.

La mayor parte de estos PRMp causantes de ingreso en planta hospitalaria fue de ineffectividad no cuantitativa, PRM 3 (11,76%), seguidos de necesidad de medicación, PRM 1 (10,3%) y por último, de ineffectividad cuantitativa, PRM 4 (8,82%).

El destino de estos ingresos fue mayoritariamente el de medicina interna, tanto de forma general como en lo que respecta a los pacientes con PRMp.

DISCUSIÓN

Los datos del estudio demuestran que una parte importante de los pacientes que ingresan en el área de observación del servicio de urgencias lo hace como consecuencia de un PRM.

Si revisa la literatura sobre PRM en ámbito hospitalario, la mayoría se refiere a pacientes que acuden al servicio de urgencias o bien a pacientes ingresados en distintas unidades de hospitalización, pero apenas hay trabajos de PRM en áreas de observación por lo que es difícil hacer buenas comparaciones de nuestros datos con la de otros estudios.

Las características del área de observación difieren mucho de cualquier otro servicio; la mayoría de los

pacientes atendidos en este área se caracteriza por su edad avanzada, lo que conlleva una grave dificultad para seguir correctamente el tratamiento además de su pluripatología que les obliga a estar polimedicados. Los problemas farmacocinéticos originados ocurren comúnmente porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos. Estos pacientes son complejos de abordar, especialmente cuando se trata de pacientes con insuficiencia renal o hepática y con enfermedades crónicas en tratamiento con estrategias farmacológicas amplias.

Es por estas diferencias en cuanto a la población de estudio, que parece lógico que la prevalencia de PRM en el área de observación (56,8%) sea superior a las prevalencias obtenidas en el ámbito de urgencias si lo comparamos con el estudio realizado por Baena y cols.⁷ o Tuneu y cols.⁸ obteniendo prevalencias del 33,02 y 19%, respectivamente.

Afianzando los datos de prevalencia de la presente investigación, aparecen además de forma elevada en el estudio de Campos⁹ dentro de esta misma área de observación, en el que se llegó a obtener una prevalencia de PRM del 73,6% y en el de Calderón¹⁰ también en observación, con 46% de PRM.

La aparición en nuestro estudio de 0,94 PRM por paciente es aparentemente menor si lo comparamos con otros estudios realizados en pacientes ingresados como el realizado por Silva Castro y cols.¹¹ en cirugía, o por López y cols.¹² en hematología con un promedio de 4,9 y 6,6 PRM/paciente, respectivamente. Esto era esperable, puesto que en nuestro estudio la estancia media del paciente no suele superar las 24 horas, sin embargo, en los estudios mencionados anteriormente la estancia media fue de 11,5 y 25,75 días, respectivamente. Es más, si se extrapolan los datos de estos dos trabajos a una supuesta estancia de 24 horas (como sería la media de estancia en el área de observación), veríamos como la proporción de PRM/paciente descendería hasta 0,4 y 0,26 en cada caso. Es decir, la incidencia obtenida incluso es proporcionalmente menor que en la presente investigación. Se podría explicar debido a una mayor levedad de los procesos asociados a la aparición de PRM y a una edad media menor de los pacientes estudiados en estos trabajos con respecto a la edad media y a las patologías asociadas a la aparición de PRM del que nos ocupa.

En cuanto a la distribución de los PRM por tipo, se realizó una comparación de este estudio con algunos donde se hizo seguimiento farmacoterapéutico aplicando el método Dáder, observándose que la distribución porcentual de PRM por tipo no se aleja de lo reportado en dichos estudios en cuanto a las categorías de necesidad y efectividad, pero si encontramos diferencia significativa en cuanto a los PRM de seguridad (Tabla II).

La distribución de PRM por categorías pone de manifiesto de nuevo la coincidencia con los anteriores estudios en áreas de observación, Campos y cols.⁹ y Calderón y cols.¹⁰, ya que la mayoría están relacionados con la

Tabla II. Comparación de la distribución porcentual de tipos de PRM identificados en el estudio frente a otras investigaciones que han aplicado el método Dáder

Tipo de PRM	Piloto Programa Dáder	Observación Hospital Reina Sofía 2003	Urgencias H.U. Virgen de las Nieves	Servicio de Cirugía Hospital Infanta Margarita	Observación Hospital Reina Sofía 2004
% PRM 1	22,2	28,91	10,2	13,9	25,55
% PRM 2	8,8	7,22	5,1	8,3	7,56
% PRM 3	14,9	20,48	33,9	22,2	24,16
% PRM 4	18,0	18,07	28,8	18,5	23,19
% PRM 5	27,3	7,22	18,6	26,9	9,87
% PRM 6	8,8	18,07	3,4	10,2	9,67

efectividad, seguidos muy de cerca por la necesidad y finalmente por la seguridad.

En cuanto a problemas de necesidad vemos que en todos los trabajos predomina ampliamente la necesidad de medicación (PRM 1), en comparación con el PRM 2, y es que estos últimos suelen estar relacionados con la automedicación, de forma que pueden ser infravalorados, ya que estos estudios se hacen en ámbitos sanitarios donde admitir la automedicación no parece ser muy adecuado.

La ineffectividad de los fármacos es la que dio lugar al grueso del total de PRM, en contraposición de lo encontrado por Tuneu⁸ que señaló los PRM de efectividad como los menos frecuentes, quizás debido a que en los de necesidad no contempló el límite fijado en una semana como tiempo mínimo transcurrido desde la aparición del problema de salud, y en lo referente a la seguridad, los casos de intento de autolisis Tuneu y cols.⁸ los consideraron PRM por sobredosificación mientras que en los demás estudios se les considera criterio de exclusión o No PRM, como en el presente trabajo, así, estas razones podrían contribuir a un incremento de los valores de estas dos categorías con respecto a los de efectividad.

Refiriéndonos a la inseguridad, las diferencias en cuanto a la baja proporción de RAM en nuestra investigación con respecto a las demás, equivalen a los datos del estudio realizado por Campos⁹ en esta misma área de observación en el año 2003 o por Calderón¹⁰, quien obtuvo tan sólo un 4,34%. Esto puede explicarse debido a que la breve estancia del paciente en el área de observación no da tiempo suficiente para confirmar la existencia de RAM.

Con respecto a los tipos de PRMp relacionados con ingresos desde observación a unidades de hospitalización, podemos subrayar cierta concordancia entre los PRM más destacados en este estudio: PRM 3 (11,76%), PRM 1 (10,3%) y PRM 4 (8,82%), y los obtenidos en el trabajo de Baena⁹: PRM 6 (10,03%), PRM 1 (9,81%) y PRM 3 (8,12%).

Los grupos terapéuticos implicados en la aparición de PRM, tanto en el trabajo de Campos⁹ como el de Calderón¹⁰, coinciden con este en que es el grupo C (sistema cardiovascular) el más frecuente. Igualmente, Tafreshi y cols.¹³ y Malhotra y cols.¹⁴ aportan datos equivalentes en este sentido, por lo que este tipo de medicamentos debe suponer una diana de actuación para evitar PRM.

La evitabilidad obtenida (69,50%) corrobora la línea cercana al 70% de numerosos estudios que así lo publicaron anteriormente, como por ejemplo Baena⁷ (73,13%), Campos⁹ (77%) y Calderón¹⁰ (65%).

La detección de PRM reitera la necesidad de individualizar la terapia medicamentosa y la realización de ajustes de dosis individualizadas, no sólo porque los fármacos lo requieran, sino también porque el paciente, visto desde una perspectiva integral, pueda necesitarlos.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de Medicina y Enfermería del Área de Observación de Urgencias y al equipo del Servicio de Farmacia del Hospital Reina Sofía de Córdoba por su ayuda y respaldo.

Bibliografía

1. Faus MJ, Martínez F. La Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategia para su puesta en marcha. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 52-61.
2. Strand LM, Hepler C. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 1: 47.
3. WONCA Classification Committee. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* 1995; 12: 341-69.
4. Machuca M, Fernández Llimos F, Faus MJ. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Método Dáder. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada, 2003.
5. Madurga M, de Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El sistema español de farmacovigilancia. En: Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Grupo IFAS; 1998. p. 37-62.
6. Baena MI, Martín R, Olmos J, Fajardo P. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002; 4: 393-6.
7. Baena MI, Fajardo P, Luque F, Faus MJ, Sierra F, Martínez-Olmos J, et al. Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 345-57.

8. Tuneu Valls L, García Peláez M, López Sánchez S. Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgencias. *Pharm Care Esp* 2000; 177-92.
9. Campos Pérez MA, Torres Murillo JM, Calleja Hernández MA, López Malo de Molina MD, Gago Sánchez A, Albornoz López R, et al. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes hospitalizados en la unidad de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2003; 27 (Supl. 1): 25.
10. Calderón Hernanz B, Calleja Hernández MA, Faus Dáder MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de urgencias. *Revista de la OFIL* 2005; 15; 2: 39-47.
11. Silva Castro MM, Calleja Hernández MA, Tuneu i Valls L, Fuentes Caparrós B, Gutiérrez Sainz J, Faus Dader MJ. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía del Hospital Infanta Margarita. *Farm Hosp* 2004; 28: 154-69.
12. López Malo de Molina MD. Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en un servicio de Hematología con tratamiento antibiótico. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
13. Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1252-57.
14. Malthotra S, Jain S, Pandhi P. Drug related visits to the medical emergency department: a prospective study from India. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39 (1): 12-8.