



## ORIGINAL

# Los pacientes con reacciones adversas a medicamentos presentan una mayor prevalencia de alteraciones emocionales

Elizabeth Gutiérrez-Islas<sup>a</sup>, Brenda Beatriz Báez-Montiel<sup>a</sup>, José Luis Turabián<sup>b,\*</sup>,  
Margarita Bolaños-Maldonado<sup>a</sup>, Juan Ramón Herrera-Ontañón<sup>a</sup>,  
Alejandro Villarín Castro<sup>a</sup> y Francisco López de Castro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Santa María de Benquerencia, Toledo, España

Recibido el 22 de febrero de 2012; aceptado el 20 de junio de 2012

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Reacciones adversas a medicamentos;  
Ansiedad;  
Depresión;  
Atención primaria;  
Medicina de familia;  
Relación médico-paciente;  
Placebo

### Resumen

**Objetivo:** Examinar la frecuencia de alteraciones emocionales (ansiedad y depresión) en pacientes con reacciones adversas (RA) a medicamentos, y compararla con la que se da en pacientes sin las mismas.

**Diseño del estudio:** Casos y controles.

**Emplazamiento:** Centro de Salud de Santa María de Benquerencia (Toledo).

**Participantes:** Pacientes mayores de 14 años de ambos sexos de una consulta de medicina de familia.

**Mediciones y resultados:** El total de pacientes fue de 311 (108 casos y 203 controles), siendo el 53,7% varones. La edad de los casos fue de 54,1 años y la de los controles 46,0 ( $t = 4,254$ ;  $p < 0,001$ ). El 45,5% de los casos presentaba antecedentes de ansiedad y el 41,7% de depresión, frente al 19,7 y 15,3%, respectivamente, de los controles ( $p < 0,001$ ). El promedio de enfermedades crónicas en casos fue de 5,8 y en controles 3,5 ( $p < 0,001$ ). El número de medicamentos tomados para los casos fue de 3,7 y para los controles de 1,7 ( $p < 0,001$ ). En la regresión logística, la probabilidad de haber presentado ansiedad está aumentada 2,5 veces en los pacientes con RA a medicamentos (IC 95%: 1,12-4,51) y la de haber presentado depresión 2 veces (IC 95%: 1,06-3,66). Los grupos de medicamentos que más RA presentaron fueron los del sistema nervioso central, los antibióticos y los antiinflamatorios.

**Conclusiones:** 1) La comunicación de RA a medicamentos se asocia con la presencia de ansiedad o depresión, lo cual podría usarse como marcador de problemática psicosocial. 2) Debemos prestar atención a los pacientes con ansiedad o depresión a la hora de realizar prescripciones. 3) Los antibióticos, antiinflamatorios y fármacos que actúan en el sistema nervioso central son los más proclives a producir RA.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jturabianf@meditex.es](mailto:jturabianf@meditex.es) (J.L. Turabián).

**KEYWORDS**

Adverse drug reaction;  
Anxiety;  
Depression;  
Primary Health Care;  
Family Practice;  
Physician-patient relationship;  
Placebo

**Patients with adverse drug reactions have a higher prevalence of emotional disorders****Abstract**

*Aim:* To examine the frequency of emotional disorders (anxiety and depression) in patients with adverse drug reactions (ADR), compared with that in patients without those disorders.

*Study design:* Case-control.

*Setting:* Santa María de Benquerencia Health Centre (Toledo).

*Participants:* Patients over 14 years old of both sexes managed in a Primary Care Clinic.

*Measurements and results:* A total of 311 patients (108 cases and 203 controls) were included, of whom 53.7% were male. The mean age was 54.1 years in cases, and 46.0 in controls ( $t = 4.254$ ;  $P < .001$ ). Antecedents of anxiety were presented in 45.5% of cases, and those of depression in 41.7%, versus 19.7% and 15.3%, respectively, in controls ( $P < .001$ ). Mean chronic illnesses were 5.8 in cases and 3.5 in controls ( $P < .001$ ). Mean number of drugs consumed was 3.7 in cases and 1.7 in controls ( $P < .001$ ). In the logistic regression, the probability of having had anxiety was 2.5 times higher in patients with ADR (95%CI 1.12-4.51), and the probability of having had depression was twice as likely (1.06-3.66). Drug groups with a higher number of ADR were those of the central nervous system, antibiotics and antiinflammatories.

*Conclusions:* 1) ADR is associated with anxiety and depression, and it can be used as a marker of social issues. 2) Attention must be paid to patients with anxiety or depression when making out prescriptions. 3) Antibiotics, antiinflammatories and drugs acting on the central nervous system are more likely to produce ADR.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El problema del uso de medicamentos es uno de los de mayor relevancia social en todos los países, y las reacciones adversas (RA) a fármacos son una parte importante de ese problema, siendo frecuentes en la práctica clínica<sup>1</sup>. Una RA es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar en dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas; este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación<sup>2</sup>. Prácticamente todos los medicamentos pueden producir alguna RA, e incluso las sustancias farmacológicamente inertes pueden originar efectos secundarios en ciertas personas<sup>3</sup>. En ocasiones es difícil establecer el diagnóstico clínico de una RA a fármacos, puesto que estas tienen características similares a cualquier enfermedad no relacionada con exposiciones a fármacos<sup>4</sup>.

La comunicación del paciente de efectos secundarios no específicos al tomar medicamentos, que no son un resultado directo de la acción farmacológica del fármaco, es un fenómeno común, y costoso, que raras veces se ha estudiado. Varios factores parecen estar relacionados: las expectativas del paciente de efectos adversos al comienzo del tratamiento; un proceso de condicionamiento en el cual el paciente aprende de experiencias previas y asocia la toma de medicación con síntomas somáticos; ciertas características psicológicas como ansiedad, depresión, y la tendencia a somatizar; y factores circunstanciales y contextuales<sup>5,6</sup>.

Los aspectos «no específicos» y no farmacológicos de tomar la medicación, como el efecto nocebo, el efecto placebo, y los efectos debidos a los significados

psicológicos (símbolos, creencias, estigmas) son importantes, especialmente cuando los pacientes repetidamente están preocupados por los efectos secundarios de un gran número de medicamentos. El comportamiento del paciente en estas situaciones puede ser motivado por los significados psicológicos, las comunicaciones interpersonales, o las consecuencias sociales de tomar fármacos. El significado del medicamento no es natural, sino histórico, y dado en una sociedad concreta. Entre el conjunto de significados posibles para el medicamento están el ser equivalente a salud, a bienestar, a necesidad, a solución de problemas, o a prevención. Las metáforas y símbolos que provocan los fármacos influyen en las creencias y actitudes, así como en los significados dados a las experiencias de toma de medicamentos<sup>7</sup>.

Por otra parte, la ansiedad y la depresión son problemas de salud frecuentes en atención primaria (AP)<sup>8-10</sup>, observándose especialmente en los pacientes hiperfrecuentadores de este ámbito<sup>11</sup>.

A pesar de que los clínicos en AP tienen con frecuencia la percepción de que los pacientes con problemas de salud mental o emocionales comunican con frecuencia que «les sientan mal» muchos fármacos prescritos, este hecho no ha sido objeto de estudio sistemático con el objetivo de obtener resultados aplicables a la asistencia. En este contexto, realizamos este estudio para identificar la relación entre la comunicación de RA a fármacos y la presencia de antecedentes de ansiedad o depresión, examinando la frecuencia de dichas alteraciones emocionales en pacientes con y sin RA a medicamentos.

**Métodos**

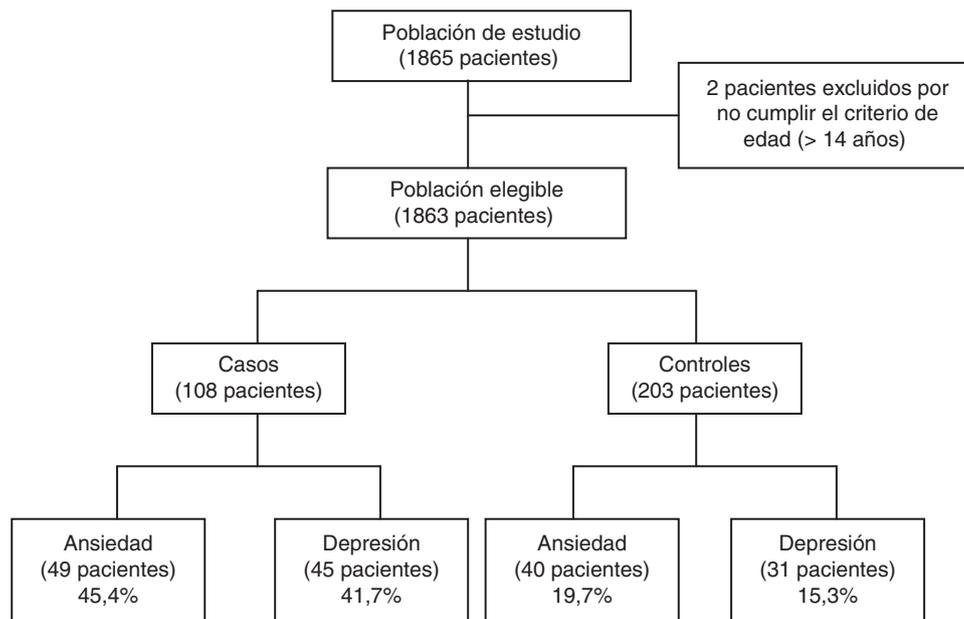
Hemos realizado un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles, en el cual incluimos a pacientes de ambos sexos mayores de 14 años de una consulta de medicina de familia (Centro de Salud Santa

María Benquerencia, Toledo) atendida por el mismo profesional durante los últimos 25 años, que cuenta con un cupo de 1.865 pacientes, y dispone de un archivo en soporte de papel de las historias clínicas, que mantienen registrados los datos de asistencia clínica de los pacientes desde esa fecha hasta la actualidad. Se definió «caso» como los pacientes que han comunicado en alguna ocasión RA a algún medicamento prescrito. Se definió «control» como los pacientes que no han comunicado nunca RA a medicamentos prescritos. Al hablar de RA nos hemos referido en concreto a las intolerancias a fármacos, definidas como «el efecto farmacológico no deseado que puede ocurrir a dosis habituales o inferiores sin anomalías subyacentes del metabolismo, la excreción o la biodisponibilidad del fármaco. No se cree que existan mecanismos humorales o de inmunidad celular implicados y no se ha establecido una explicación científica para tales respuestas exageradas»<sup>12</sup>.

Se calculó el tamaño de la muestra para una comparación de 2 proporciones, estimándose un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, con una razón de controles por caso de 2:1; la proporción hipotética calculada de controles con exposición fue del 40% (pacientes sin comunicación de RA a medicamentos y que presentan antecedentes de problemas de salud mental), y la proporción hipotética de casos con exposición fue del 60% (pacientes que comunican RA a medicamentos y presentan antecedentes de problemas de salud mental). El tamaño muestral resultó de 291 participantes, de los cuales 97 serían casos y 194 controles<sup>13</sup>. Se realizó un muestreo aleatorizado simple de historias clínicas; las historias seleccionadas fueron revisadas, etiquetando a los individuos como casos o controles en función de la cons-

de las siguientes características: es permanente, deja alteración residual, está causada por una alteración patológica no reversible, requiere un entrenamiento especial por parte del paciente para la rehabilitación, o puede esperarse que necesite un largo período de control, observación o tratamiento»<sup>14</sup>; 4) medicamentos tomados en el momento del estudio; 5) presencia de RA a medicamentos; 6) presencia de RA o alergias no confirmadas; 7) grupo terapéutico del fármaco responsable de la RA, clasificado según código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química<sup>15</sup>; 8) antecedentes de problemas de salud mental, clasificados como ansiedad y depresión, y estandarizadas por medio de la clasificación de la CIE-10 (códigos F30-39: trastornos del humor [afectivos]; y códigos F40-48: trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos)<sup>16</sup>.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico PASW Statistics 18. Se obtuvieron datos descriptivos, que se expresaron mediante medidas habituales de centralización y dispersión. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba de la chi al cuadrado para la comparación de porcentajes y la t de Student para la comparación de medias. Se efectuó un análisis de regresión logística con el método introducir ajustado por el método de la máxima verosimilitud, incluyendo como variable dependiente la denominación de «caso/control», y como variables independientes aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariante. Se realizaron correlaciones entre algunas variables con distribución no paramétrica con la prueba rho de Spearman.



tancia o no de RA. El muestreo continuó hasta conseguir el número necesario de casos y controles. La recogida de datos se llevó a cabo entre enero y mayo de 2011, mediante una búsqueda manual en las historias clínicas de los sujetos participantes de forma retrospectiva.

Las variables recogidas fueron: 1) edad; 2) sexo; 3) número de enfermedades crónicas, definidas como «toda alteración o desviación de lo normal que tiene una o más

**Esquema general del estudio:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de casos y controles, mediante revisión de historias clínicas de una consulta de medicina de familia. Se definió «caso» como aquellos pacientes que habían comunicado reacción adversa a algún medicamento prescrito. Se definió «control» como aquellos pacientes que no habían comunicado reacciones adversas a ningún medicamento prescrito.

**Tabla 1** Características de la muestra

Variable	Total	Casos	Controles	p
Edad (años)	48,8 ± 16,2	54,1 ± 17,4	46,0 ± 14,9	< 0,001
Sexo (% mujeres)	46,3 (40,6-52,0)	62 (52,4-71,6)	38 (31,0-44,8)	< 0,001
Enfermedades crónicas	4,3 ± 2,8	5,8 ± 2,8	3,5 ± 2,4	< 0,001
Medicamentos tomados	2,4 ± 2,8	3,7 ± 3,5	1,7 ± 2,1	< 0,001

Los valores absolutos se dan como media ± desviación estándar; los valores relativos se dan como porcentaje con intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2** Modelo de regresión logística con la *odds ratio* de las diversas variables relacionadas con la presencia de reacción adversa a fármacos (variable dependiente)

Variable	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%
Antecedentes de ansiedad	2,53	1,12-4,51
Antecedentes de depresión	1,96	1,06-3,66
Número de medicamentos tomados	1,22	1,10-1,36
Sexo femenino	1,72	0,99-2,98
Edad	1,00	0,98-1,02

### Resultados

El total de pacientes estudiado fue de 311 (203 controles y 108 casos), con un 53,7% de varones (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 48,0-59,4) y una edad media (± desviación estándar) de 48,8 ± 16,2 años. Las principales características de la muestra, y su distribución entre casos y controles, se señalan en la **tabla 1**.

Presentaba antecedentes de ansiedad el 28,6% de la muestra (IC 95%: 23,4-33,8), con diferencias significativas entre casos (45,4%; IC 95%: 35,5-55,2) y controles (19,7%; IC 95%: 14,0-25,4). En cuanto a la depresión, tenía antecedentes el 24,4% de la muestra, existiendo también diferencias significativas entre casos (41,7%; IC 95%: 31,9-51,4) y controles (15,3%; IC 95%: 10,1-20,5).

El grupo de medicamentos que más RA presentó fue el de los fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso con un total de 51 casos, seguido del de los antiinfecciosos (34) y el de los antiinflamatorios (32), como se muestra en la **figura 1**.

Se realizó una regresión logística para relacionar la presencia de RA a fármacos con las variables edad, sexo, ansiedad, depresión y medicamentos tomados, cuyos resultados se presentan en la **tabla 2**.

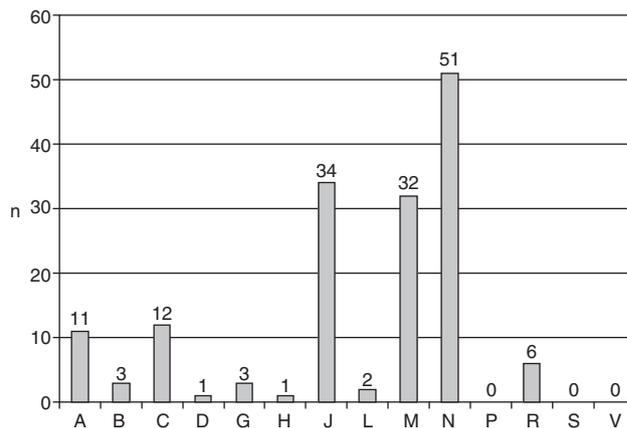
Se realizó también una prueba de correlación entre el número de RA no confirmadas y medicamentos tomados ( $r=0,356$ ; IC 95%: 0,255-0,449), así como entre medicamentos tomados y enfermedades crónicas ( $r=0,53$ ; IC 95%: 0,445-0,606).

### Discusión

El resultado principal de nuestro estudio muestra que los pacientes con RA a medicamentos presentan una mayor frecuencia de antecedentes de ansiedad y depresión que los pacientes sin esas reacciones. Para obtener este resultado hemos llevado a cabo un estudio de casos y controles, considerados una alternativa adecuada a las limitaciones

de los ensayos clínicos en la detección de reacciones adversas<sup>17</sup>.

Es sabido que los estudios de casos y controles pueden presentar 3 tipos de sesgos: la selección sesgada de pacientes incluidos en el estudio, la obtención de información sesgada, y la presencia de factores de confusión en los resultados obtenidos<sup>18</sup>. Para solventar estos problemas, en nuestro estudio, los casos y controles se eligieron aleatoriamente, y la exposición a fármacos se obtuvo de manera sistemáticamente idéntica entre casos y controles.



**Figura 1** Número absoluto de reacciones adversas por grupo farmacológico (código ATC).

A: sistema digestivo y metabolismo; B: sangre y órganos hematopoyéticos; C: sistema cardiovascular; D: medicamentos dermatológicos; G: aparato genitourinario y hormonas sexuales; H: preparados hormonales sistémicos, excluidas las hormonas sexuales; J: antiinfecciosos en general para uso sistémico; L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; M: sistema musculoesquelético; N: sistema nervioso; P: productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes; R: sistema respiratorio; S: órganos de los sentidos; V: varios.

Sin embargo, al no emparejarse casos y controles por los principales factores de confusión, encontramos que los casos fueron significativamente más mujeres, de más edad, con más enfermedades crónicas, y tomando más medicamentos que los controles. Esto supone un hallazgo esperado, ya que se sabe que estos factores pueden asociarse a un aumento del riesgo de reacciones adversas a medicamentos<sup>19,20</sup>. Con el objeto de controlar el efecto de esos factores en nuestros resultados, se realizó una regresión logística que relacionó la presencia de RA a fármacos con las variables edad, sexo, ansiedad, depresión y medicamentos tomados. Tras el ajuste, tanto los antecedentes de ansiedad como los de depresión mantenían una mayor prevalencia en aquellos pacientes que presentaban RA.

Se ha comunicado que las RA que afectan al sistema digestivo son una entidad importante, y estos pacientes presentan más problemas psicosociales, y visitan más frecuentemente a su médico de familia por causas orgánicas y psicosociales<sup>21</sup>; además, se admite que las RA a fármacos empeoran o causan ansiedad<sup>16</sup>, habiéndose observado que un porcentaje sustancial de comunicaciones de RA a medicamentos pueden ser una manifestación de ansiedad o trastornos psicológicos<sup>22</sup>. La literatura médica muestra muchos ejemplos que sugieren la realidad de esta asociación, de forma que un porcentaje importante de RA pueden ser de hecho manifestaciones de trastornos emocionales (ansiedad y trastornos relacionados)<sup>23-25</sup>. El hallazgo clave en nuestro estudio reproduce estos hechos, en una muestra con una prevalencia de ansiedad y depresión que se encuentra en un lugar intermedio respecto a la variabilidad comunicada en otros trabajos<sup>8,9,26-29</sup>. Nuestros resultados pueden ser de utilidad para el conocimiento del problema y para las futuras acciones asistenciales, como después se comenta.

Los mecanismos productores de las RA a los medicamentos son extraordinariamente numerosos y de origen muy diverso, aunque pueden clasificarse en dependientes del fármaco utilizado o del propio enfermo<sup>30</sup>. Además, los mecanismos involucrados en la generación de estos síntomas de las RA pueden ser análogos a los que se postulan en la intolerancia ambiental múltiple o síndrome de sensibilidad química múltiple<sup>31,32</sup>, comunicándose que las pacientes con RA a múltiples fármacos presentaron un mayor grado de ansiedad y depresión<sup>33</sup>. En nuestro estudio, además de incluir mujeres, hemos incluido varones, y lo que observamos es que la presencia de RA a medicamentos se relaciona con la mayor presencia de ansiedad y depresión y un predominio del sexo femenino. Así mismo, se ha informado un alto nivel de ansiedad durante las pruebas de provocación en la «falsa alergia» («seudoalergia»)<sup>22,34</sup>, y se puede relacionar con el efecto nocebo como mecanismo de producción de síntomas de RA<sup>35,36</sup>.

Es muy difícil saber cuáles son los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia producen alguna RA, y las opiniones difieren según los autores<sup>1</sup>. En nuestro estudio encontramos que son los pertenecientes a los grupos de sistema nervioso, antibióticos y antiinflamatorios, lo que concuerda con otras publicaciones<sup>33,37-39</sup>.

Dar un medicamento es la expresión tangible de asistir y dar ayuda. Así, el intercambio de la prescripción es un tema complejo, es un ritual. Hay muchos elementos en este intercambio: promesa y expectativa de dar y recibir, de instruir,

de evolucionar, de cuidar y aceptar el cuidado, y otros que no están dentro de los ingredientes activos de la farmacología. La prescripción indica relación. Para pacientes específicos el estilo de esta transacción debe acomodarse a ellos para asegurar el éxito de la relación. El que el fármaco se pruebe eficaz, aunque depende en parte del proceso de prescripción, también depende de qué expectativas del paciente el médico ha querido escuchar. Pocos fármacos carecen de efectos adversos. Este hecho interfiere grandemente en los hábitos de prescripción, pues por una parte se le dice al paciente que deseamos que tome ese fármaco, y a la vez le dice que aunque no lo deseamos, podría presentar efectos adversos. Así, en un sentido muy real, la prescripción farmacológica tiene un carácter simbólico dulce-amargo<sup>40</sup>. Hay evidencia de que los profesionales sanitarios pueden influir en los pacientes sobre la forma de pensar y sentir sobre sus enfermedades o su tratamiento<sup>7</sup>. Los medicamentos son una parte importante de la medicina tanto por sus efectos reales como por los simbólicos, y por lo tanto es necesario usarlos con conocimiento y humildad: no siempre actúan de la misma forma en individuos diferentes por multitud de razones, incluyendo la situación del paciente y sus expectativas, así como los sustratos genéticos que afectan a los receptores de los fármacos.

En este sentido, es fundamental conocer la farmacología de los medicamentos usados, pero igualmente los aspectos no farmacológicos de los mismos, y así las propuestas de nuevas preguntas o temas de investigación en esta área serían las relacionadas con el estudio de la influencia en los efectos de la prescripción de la relación médico-paciente, y la tensión en el médico de familia y su transferencia en la relación terapéutica, entre otros. Además, debería valorarse prospectivamente la utilidad práctica del uso de la comunicación de RA a medicamentos como marcador de problemática psicosocial poco conocida u oculta, cuya indagación podría ser de utilidad terapéutica en atención primaria.

Concluimos que este estudio muestra asociación entre la comunicación de RA a fármacos y los antecedentes de ansiedad o depresión en esos pacientes, aunque sin un orden de causa-efecto, por lo que los resultados obtenidos deben interpretarse con precaución. En consecuencia, aunque se trata de un estudio observacional, de forma que no aporta pruebas formales de causalidad, y que a pesar de sus limitaciones en el diseño de casos y controles, dado que sus resultados se mantienen tras el análisis de regresión logística, que son congruentes con lo señalado previamente en la bibliografía y con la percepción de los clínicos de AP, sus resultados podrían ser importantes para su aplicación práctica al trabajo del médico de familia, en el sentido de que este debería: 1) tener en cuenta que la comunicación de RA a fármacos se asocia con la presencia de ansiedad o depresión, de forma que tal característica –la comunicación de RA a fármacos– podría usarse como marcador de problemática psicosocial oculta y, en este caso, ser de utilidad como señal para indagar con más profundidad esta área; 2) reconocer las RA a fármacos que comunican los pacientes y manejar los aspectos psiquiátricos que subyacen; 3) prestar especial atención a los pacientes con los anteriores factores de riesgo (ansiedad y depresión) a la hora de realizar prescripciones farmacológicas, y 4) tener cuidado con el uso de antibióticos, antiinflamatorios y fármacos que actúan en el SNC ya que estos son los más proclives a produ-

cir RA. Sería aconsejable la realización de nuevos estudios en otros ámbitos que pudieran corroborar nuestros hallazgos, permitiendo una generalización de los resultados obtenidos en el presente trabajo.

### Lo conocido sobre el tema

Las reacciones adversas (RA) a los medicamentos son más frecuentes entre los ancianos, sexo femenino, con mayor enfermedad asociada, y con la polimedición.

Los mecanismos productores de las RA de los medicamentos son extraordinariamente numerosos y de origen muy diverso, aunque pueden clasificarse en dependientes del fármaco utilizado o del propio enfermo.

La comunicación del paciente de RA no específicas al tomar medicamentos, que no son un resultado directo de la acción farmacológica del fármaco, es un fenómeno común, y parece estar relacionado con las expectativas del paciente de efectos adversos al comienzo del tratamiento; un proceso de condicionamiento; ciertas características psicológicas, como ansiedad, depresión y la tendencia a somatizar; y factores circunstanciales y contextuales.

### Qué aporta este estudio

La comunicación de reacciones adversas (RA) a medicamentos se asocia con la presencia de antecedentes de ansiedad o depresión, y tal característica podría usarse como marcador de problemática psicosocial.

Se debería prestar atención a los pacientes con ansiedad o depresión a la hora de realizar prescripciones farmacológicas.

Los antibióticos, antiinflamatorios y fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central son los más proclives a producir RA.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Taché SV, Sönnichsen A, Aschcroft DM. Prevalence of adverse events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2011;45:977-89.
- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial de Estado*, n.º 262, 1 de noviembre de 2007.
- Colloca L, Millar FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med.* 2011;73:598-603.
- Farcas A, Bojita M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18:353-8.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002;287:622-7.
- Wu ZY, Li K. Issues about the nocebo phenomenon in clinics. *Chin Med J.* 2009;122:1102-6.
- Turabián JL, Pérez Franco B. Aspectos no farmacológicos de las medicaciones. *Semergen.* 2011;37:246-51.
- Bones Rocha K, Pérez K, Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Obiols JE. Prevalencia de problemas de salud mental y su asociación con variables socioeconómicas, de trabajo y salud: resultados de la Encuesta Nacional de Salud de España. *Psicothema.* 2010;22:389-95.
- Romera I, Fernández-Pérez S, Montejo AL, Caballero F, Caballero L, Arbesú JA, et al. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: Prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J Affect Disord.* 2010;127:160-8.
- Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano JV, Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:201-10.
- Gili M, Luciano JV, Serrano MJ, Jiménez R, Bauza N, Roca M. Mental disorders among frequent attenders in primary care: a comparison with routine attenders. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199:744-9.
- Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma, Immunology, American College of Allergy, Asthma, Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma, Immunology. Drug allergy: an update practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:259-73.
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM, Mir RA. OpenEpi: Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública. Versión 2.3.1 [Internet]. Atlanta (EE. UU.), mayo de 2009 [actualizada 19 Sept 2010; consultada Dic 2010]. Disponible en: <http://www.openepi.com/Menu/OpenEpiMenu.htm>
- Strauss AL. *Chronic illness and the quality of life.* St. Louis: Mosby Company; 1984.
- Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. *Boletín Oficial de Estado*, n.º 264, de 4 de noviembre de 2003.
- Organización Panamericana de la Salud. CIE-10 Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial de Estado*, n.º 310, de 25 de diciembre de 2009.
- Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica.* 3.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
- Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruiz Giardin JM, Losa García JE, Marco Martínez J, Plaza Canteli S, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010;210:263-9.
- Guthrie B, McCowan C, Davey P, Simpson CR, Dreischulte T, Barnett K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ.* 2011;342:3514.
- Bröker LE, Hurenkamp GJ, ter Riet G, Schellevis FG, Grundmeijer HG, van Weert HC. Upper gastrointestinal symptoms, psychosocial co-morbidity and health care seeking in general practice: population based case control study. *BMC Fam Pract.* 2009;10:63.
- Rodríguez-Cano T, Beato-Fernandez L, Galindo-Bonilla P. Role of dissociation in "false drug allergy". *Int J Psychiatry Med.* 2006;36:153-61.
- Ong D, Popat A, Knowles SR, Arrowood JS, Shear NH, Binkley KE. Objective psychological measurement and clinical assessment

- of anxiety in adverse drug reactions. *Can J Clin Pharmacol*. 2004;11:e8-16.
24. Onder G, Cesari M, Bernabei R. Depression and adverse drug reactions. *Arch Intern Med*. 2003;163:2395.
  25. Davies SJ, Jackson PR, Ramsay LE, Ghahramani P. Drug intolerance due to nonspecific adverse effects related to psychiatric morbidity in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:592-600.
  26. Freire M, Rodríguez J, Möller I, Valcárcel A, Tornero C, Díaz G, et al. Prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con artritis psoriásica en consultas de reumatología. *Reumatol Clin*. 2011;7:20-6.
  27. Balanza Galindo S, Morales Moreno I, Guerrero Muñoz J. Prevalencia de ansiedad y depresión en una población de estudiantes universitarios: factores académicos y sociofamiliares asociados. *Clin Salud*. 2009;20:177-87.
  28. Roca M, Gili M, García-García M, Salva J, Vives M, García Campayo J, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*. 2009;119:52-8.
  29. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:445-51.
  30. Lee A, directora. Reacciones adversas a los medicamentos. 1.ª edición en español de la 2.ª edición en inglés. Barcelona: Pharma Editores; 2007.
  31. Nogué Xarau S, Dueñas Laita A, Ferrer Dufol A, Fernández Solà J. en nombre del Grupo de Trabajo de Sensibilidad química múltiple. Sensibilidad química múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:683-7.
  32. Ortega Pérez A. Hipersensibilidad química múltiple: en búsqueda de la sistematización de su diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:94-5.
  33. De Pasquale T, Nucera E, Boccascino R, Romeo P, Biagini G, Buonomo A, et al. Allergy and psychologic evaluations of patients with multiple drug intolerance syndrome. *Intern Emerg Med*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-011-0510-1>.
  34. Hermes B, Hein UR, Henz BM. Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:800-3.
  35. Lombardi C, Gargioni S, Canonica GW, Passalacqua G. The nocebo effect during oral challenge in subjects with adverse drug reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40:138-41.
  36. Liccardi G, Senna G, Russo M, Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, et al. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:104-7.
  37. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jerningan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152:416-21.
  38. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Anest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296:1858-66.
  39. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348:1556-64.
  40. Kimball CP. On the use of drugs. En: *The biopsychosocial approach to the patient*. Baltimore: Willians &Wilkins; 1981.