UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS
VERITATE SOLA NOBIS IMPONETUR VIRILIS TOGA. 1948

FACULTAD DE QUÍMICA-FARMACIA

Departamento de Farmacia

Curso 2003-2004

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

"Identificación de las necesidades de información sobre Farmacovigilancia en la Atención Primaria de Salud."

Autor: ***Yeneir Martín Fuentes***

Tutor: ***MSc. Mirleida santos Marcelo***

Lic. Mileydis López Bacallao.

Resumen.

Se realizó un estudio prospectivo de tipo descriptivo encaminado a identificar las necesidades de información de los profesionales de la salud del área del policlínico Santo Domingo sobre farmacovigilancia, en el período comprendido entre Noviembre de 2003 y Enero de 2004. Los datos para el análisis se obtuvieron por medio de la realización de un cuestionario. Toda la información fue procesada estadísticamente mediante el programa SPSS/PC, versión 11.0. Fueron incluidos 27 profesionales, 15 especialistas en Medicina General Integral y 12 Licenciados en Enfermería. En cuanto a la evaluación se obtuvo como resultado que el 100% de los profesionales recibieron calificación no satisfactoria por lo que se pudo afirmar que están insuficientemente informados. Se confeccionaron 4 boletines, un folleto informativo y se diseñó un proyecto de curso de superación profesional para suplir las necesidades de información sobre farmacovigilancia en la Atención Primaria de Salud.

Índice.

I. Introducción. 3

II. Revisión Bibliográfica. 4

II.1 Medicamentos. Eficacia y seguridad. 4

II.2 Farmacovigilancia. 5

II.3 Reacciones Adversas a los Medicamentos. 8

II.4 Obligación del personal sanitario. 17

II.5 Superación Profesional. 17

III. Materiales y Métodos. 19

III.1 Clasificación del estudio. 19

III.2 Universo y Muestra. 19

III.3 Procedimiento. 19

III.4 Operacionalización de variables. 20

III.5 Procesamiento estadístico. 20

IV. Análisis y Discusión de los Resultados. 21

IV. 1 Características de la muestra estudiada. 21

IV. 2 Análisis de las necesidades de información según tipo de profesional por aspecto evaluado. 22

IV. 3 Análisis de las necesidades generales de información por aspecto evaluado. 24

IV. 4 Evaluación final según tipo de profesional. 25

IV.5 Curso de superación profesional. 25

V. Conclusiones. 27

VI. Recomendaciones. 28

VII. Referencias Bibliográficas. 29

VIII. Anexos. 32

I. Introducción.

Desde siempre se ha comprendido que la utilización de los medicamentos conlleva riesgos, el propio nombre de fármaco expresa una dualidad procedente del griego **«pharmacon»** que significa remedio y también veneno. Ya en el año 40 a.n.e Publio Siro afirmaba que había algunos remedios peores que la enfermedad.

La preocupación por las consecuencias del uso de los fármacos se ha ido generando a medida que se han acumulado experiencias de pequeñas y grandes tragedias asociadas a su empleo, siendo las muertes producidas por el Jarabe de Sulfanilamida que contenía Dietilenglicol y la epidemia de Focomelia por la Talidomida, los hechos que más han contribuido a concientizar sobre la necesidad de definir, cuantificar, estudiar y prevenir los efectos indeseables de los medicamentos. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros Organismos Sanitarios, se han encargado de establecer programas de farmacovigilancia que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los productos farmacéuticos, con el fin de limitar en lo posible los riegos en las personas que los utilizan.(2) Algunos países como España han alcanzado un importante desarrollo en dicha actividad. En Cuba el número de notificaciones ha ido ascendiendo, pero aún no está en correspondencia con la cantidad de profesionales de la salud existentes, ni con los datos nacionales de consumo de medicamentos. (3)

En nuestro país (que muestra un incremento en la producción de nuevos medicamentos) se hace necesario un desarrollo simultáneo de la farmacovigilancia y para ello es imprescindible proporcionar información y formación a todo el personal sanitario, ya que posiblemente poniendo un mayor énfasis en el aspecto educativo de la famacovigilancia, podrá conseguirse una mayor cooperación. (3,4)

Teniendo en cuenta los planteamientos anteriores decidimos realizar el presente trabajo cuyos objetivos son:

1. Identificar las necesidades de información que tienen los profesionales de la salud (Especialistas en Medicina General Integral y Licenciados en Enfermería), sobre la vigilancia farmacológica.
2. Diseñar y elaborar una propuesta de curso de superación profesional de acuerdo a las necesidades de información diagnosticadas.

II. Revisión Bibliográfica.

II.1 Medicamentos. Eficacia y seguridad.

La imagen social creada en torno al medicamento comprende la idea de una fácil disponibilidad del mismo, la confianza en su gran potencia terapéutica y en la inocuidad de su utilización. Por ello, la eficacia y la seguridad junto con la calidad son las cualidades presumibles y exigibles por la sociedad para la aceptación de un fármaco. Pero eficacia y seguridad son cualidades de naturaleza muy distinta: la primera es una propiedad positiva que requiere poner de manifiesto los efectos beneficiosos; la seguridad por el contrario, es una cualidad negativa que se presume en ausencia de reacciones adversas y por eso es más difícil de demostrar.[5,6]

La aprobación de un producto farmacéutico para su comercialización no implica que su relación beneficio / riesgo esté establecida de manera definitiva: significa que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseables detectados hasta su aprobación son aceptables en relación con el tipo de afección a que se destine.[1,7,8]

Cuando un fármaco es comercializado se tienen elementos como: las características fisicoquímicas, actividad farmacológica en modelos experimentales, perfil de toxicidad experimental aguda, subaguda y crónica, farmacocinética y efectos farmacológicos en el hombre. También, se dispone de pruebas de toxicidad aguda en la especie humana y datos comparativos con otras alternativas terapéuticas.[1,7,8,9] Sin embargo, difícilmente se pueden conocer los efectos adversos raros (de baja frecuencia de aparición), ya que sólo un número reducido de personas ha estado en contacto con él. Además, durante la realización de los ensayos clínicos (fase I, II, III) hay poblaciones que deben ser excluidas. Estos estudios preliminares se efectúan en condiciones de control riguroso, se evita la administración de otros medicamentos y la participación de pacientes que padezcan de enfermedades diferentes a la estudiada (insuficiencia renal, diabetes mellitus u otras). Todo esto hace que los participantes en dichos ensayos no sean representativos de las condiciones de los futuros usuarios; es decir de lo que ocurre en la práctica médica habitual.[1,11,12]

Para poder conocer los efectos que producen los medicamentos en las condiciones reales de uso, es necesario realizar otros tipos de estudios, entre los que se encuentran los de farmacovigilancia.[11]

II.2 Farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades destinadas a identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos.[1,4,7,12,13] Es una disciplina caracterizada ante todo por la cooperación que no excluye a nadie y necesita de todos.[4,7]

¿Por qué realizarla? [5]

- El paciente tiene derecho a saber los beneficios y riesgos del medicamento que está recibiendo.
- El productor debe conocer la seguridad a largo plazo del fármaco que fabrica.
- Las autoridades sanitarias, responsables de proteger la salud de la población tienen la obligación de advertir los factores de riesgo y entregar información sobre cómo utilizar los preparados medicamentosos en forma segura y efectiva.
- Es preciso que los profesionales de la salud sepan los efectos de las drogas que prescriben, dispensan y administran.

¿Qué objetivos tiene? [3,8,12,13,14]

- Identificar los efectos indeseables no descritos previamente.
- Cuantificar el riesgo de estos efectos asociados al uso de determinados fármacos.
- Informar a los profesionales y tomar eventuales medidas administrativas.

Métodos de farmacovigilancia.[4,9,12,14,15,16,17,18,19]

1. Sistema de notificación voluntaria ó espontánea.
2. Vigilancia intensiva en pacientes hospitalizados.
3. Estudios epidemiológicos observacionales.

1. Sistema de Notificación Voluntaria: es el más extendido a nivel mundial, consiste en la notificación a través del modelo 33-36-1 (***Anexo 1)*** de cualquier acontecimiento clínico que pueda considerarse un efecto adverso a un fármaco. Depende de muchos factores, entre los cuales tiene gran peso el sentido de responsabilidad individual de los profesionales de la salud; requiere de una gran motivación del equipo asistencial para lograr el nivel de colaboración necesario. El concepto de efecto adverso se expone en el epígrafe II.3.

Ventajas:

- Es económico y sencillo.
- Permite la participación activa de todos los profesionales sanitarios en el control de las reacciones adversas a medicamentos (RAM).
- Teóricamente se extiende a toda la población y a todos los productos farmacéuticos.
- No interfiere con los hábitos de prescripción.
- Especialmente útil para detectar RAM de baja frecuencia.

Limitaciones:

- Infranotificación.
- La imposibilidad de proporcionar índices de incidencia.
- Dificultad práctica de ampliar o completar la información sobre los casos que se comunican.

2. Vigilancia Intensiva en Pacientes Hospitalizados: no es más que un pesquizaje intensivo a los pacientes desde el ingreso hasta el egreso, recogiendo todos los eventos que se desencadenan al administrar el fármaco. Pueden ser retrospectivos (búsqueda en historia clínica del paciente) y prospectivos (seguimiento diario). Es el enfoque más activo y clínico de la farmacovigilancia y por consiguiente el más completo.

Ventajas:

- Se pueden obtener índices de incidencia de las RAM.
- Se analizan los factores predisponentes de aparición de RAM.
- Se detectan nuevas reacciones e interacciones medicamentosas.

Limitaciones:

- Requieren dotación de recursos importantes.
- Generalmente no se detectan RAM poco frecuentes.
- No suelen detectarse los efectos adversos que ocurren a largo plazo.
- Falta de continuidad de información una vez concluido el estudio.

3. Estudios Epidemiológicos Observacionales: en estos estudios el investigador no interviene, no controla las variables. Simplemente trata de anotar "aquello que ocurre naturalmente".

a) Cohortes: en este estudio individuos sometidos a una determinada exposición o tratamiento son comparados con individuos no sometidos ni expuestos.

Ventajas:

- Permiten constatar hipótesis etiológicas.
- Ofrecen mayor grado de evidencia causal.
- Estiman la proporción de los casos previsibles si se puede controlar la exposición.
- Posibilitan establecer la incidencia de variables demográficas y familiares.

Limitaciones:

- Son muy costosos.
- Requieren de mucho tiempo y de un gran número de personas.

b) Casos y controles: en esta estrategia los individuos con una enfermedad específica (casos) son comparados con otros que no la presentan (controles) y se determinan las frecuencias de uso de fármacos en ambos grupos.

Ventajas:

- Útiles en estudios de RAM de baja incidencia.
- No requieren de largos períodos de seguimiento, son menos costosos que los estudios de cohortes.

Limitaciones:

- No es útil cuando la exposición al factor es baja.

- Es difícil de seleccionar adecuadamente el grupo control.

c) Tranversales: se registran observaciones sobre numerosos factores de riesgo en un mismo momento y después se comparan entre ellos. Se determina la presencia de enfermedad y de otras variables en cada sujeto.

Ventajas:

- Permiten sugerir hipótesis etiológica.
- Relativa rapidez.
- Bajo costo.

Limitaciones:

- Ambigüedad temporal.
- Función generalmente descriptiva.
- Estimaciones erróneas en las enfermedades de corta duración.

Acciones Reguladoras en Farmacovigilancia.[1,2,13]

Los nuevos conocimientos sobre la relación beneficio / riesgo pueden conducir a:

- Modificar información sobre el medicamento.
- Limitar indicaciones.
- Añadir contraindicaciones.
- Reducir dosis recomendadas.
- Modificar status.
- Retirada del mercado.

II.3 Reacciones Adversas a los Medicamentos.

Una reacción adversa medicamentosa es cualquier efecto nocivo y no intencionado que ocurre a las dosis habituales empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de enfermedades o para modificar las funciones fisiológicas.[20,21,22,23,24] Se considera que los términos "reacción adversa", "efecto indeseable" y "enfermedad iatrogénica" son equivalentes y responden a dicha definición.[9]

La magnitud del problema de los efectos indeseados es difícil de cuantificar. Se calcula que 3 a 5 % de todas las hospitalizaciones pueden atribuirse a reacciones adversas a medicamentos, lo cual en Estados Unidos da por resultado unas 300 000 hospitalizaciones cada año.[9] A esta cifra se debería añadir la patología farmacológica que causa morbimortalidad sin provocar ingreso y sobre todo la que pasa desapercibida desde el punto de vista diagnóstico.

La enfermedad iatrogénica además de los costes personales, físicos y psicológicos para el enfermo, tiene unos costes económicos notables, no sólo derivados de la atención hospitalaria, sino también por las consultas suplementarias que motivan. Estudios recientes indican que en países europeos como Alemania el coste directo de las RAM que originan estadía hospitalaria sería de 89 323,5 millones de pesetas al año. [25]

Factores que influyen en el desarrollo de una RAM.[9,24,26,27,28]

1. Factores relacionados con el fármaco.
2. Factores relacionados con el paciente.

1. Factores relacionados con el fármaco:

- Propiedades físico-químicas: modificaciones en el peso molecular y/o estructura química, pueden conducir a efectos adversos medicamentosos.
- Vía de administración: la inyección intravenosa trae consigo mayor peligro de efectos indeseables por la gran rapidez con que se alcanzan altas concentraciones del producto en el plasma y los tejidos.
- Dosis, duración del tratamiento e intervalo: con exposiciones múltiples e intermitentes y/o dosis altas y prolongadas tienden a presentarse más reacciones adversas.

2. Factores relacionados con el paciente:

- Sexo: varios estudios han demostrado que la enfermedad iatrogénica es más frecuente en la mujer; las razones aportadas por los autores se relacionan con el menor metabolismo hepático femenino, el mayor consumo de medicamentos y la menor resistencia a acudir a los centros sanitarios.

- Edad: el feto, los niños y los ancianos son más propensos a padecer efectos indeseables, en el primer caso porque el proceso de maduración no ha concluido y en el segundo, por las modificaciones fisiológicas que acompañan el envejecimiento, la presencia de patologías subyacentes y la politerapia.
- Patologías concurrentes: algunas enfermedades pueden incrementar la incidencia y toxicidad de los fármacos, por ejemplo: la desnutrición, hipoalbuminemia, insuficiencia cardíaca, hepática y renal (alteran los mecanismos cinéticos), inmunodeficiencias (SIDA, provoca 10 veces más riesgo de exantema y fiebre medicamentosa) y el asma (no aumenta el riesgo de reacción, pero si se asocia a efectos más graves).
- Factores genéticos: las diferencias genéticas en cuanto a la capacidad de cada persona para metabolizar un fármaco, pueden explicar que individuos de una misma población no tengan igual susceptibilidad frente a las RAM. Ejemplos: Alrededor de un 5 –10 % de la población blanca de Norteamérica presenta una biotransformación lenta de la debrisoquina. Si algunas de estas personas tomará este fármaco como tratamiento de la hipertensión, con toda seguridad padecerá toxicidad (hipotensión ortostática); aproximadamente en el 50 % de la población de EUA, la N-acetiltransferasa hepática es hipoactiva. Estas personas (acetiladores lentos) requieren más tiempo para metabolizar los fármacos que sufren procesos de acetilación y tienden a ser más susceptibles a los efectos indeseados (neuritis periférica por Isoniacida, lupus eritematoso por Hidralacina o Procainamida); los pacientes con un déficit de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (cerca de un 10% de los varones de raza negra) tienen un riesgo aumentado de padecer anemia hemolítica cuando se le administran fármacos oxidantes como Cloroquina, Primaquina o Aspirina.

Clasificación de las RAM.

Se clasifican teniendo en cuenta dos aspectos fundamentales:

- Mecanismo de producción de la reacción.
- Severidad de la reacción.

Según el **mecanismo de producción de la reacción** se dividen en: [20,22,23,25,28]

Reacciones de Tipo A: Son el resultado de una acción y un efecto farmacológico aumentado, pero por otra parte normal, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Se caracterizan por ser reacciones predecibles, frecuentes (70-80%), dosis dependiente y de mortalidad baja. Dentro de ellas encontramos:

1. Alteraciones del LADME (alteraciones de la liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos). Conducen a un aumento en la biodisponibilidad del fármaco (administrado en dosis normales) y de sus niveles plasmáticos. Se denomina sobredosificación relativa. Ejemplos: mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos en comparación con pacientes con una función renal normal.

2. Efectos colaterales: Derivados de la multiplicidad de acciones farmacológicas de un medicamento, pero cuya aparición es indeseable en un momento determinado. Ejemplos: sedación por antihistamínicos, broncoespasmo por β- bloqueadores, sequedad bucal por anticolinérgicos, somnolencia provocada por fenobarbital cuando es utilizado como antiepiléptico.

3. Efectos secundarios: Se deben no a la acción farmacológica del medicamento sino a la consecuencia de su efecto buscado. Ejemplos: disbacteriosis por el uso de tetraciclinas, candidiasis secundaria al uso de beclometasona en asmáticos.

3. Interacciones medicamentosas: Los fármacos pueden interactuar entre sí, las interacciones pueden ser farmacocinéticas (alteraciones de la disposición del fármaco) o farmacodinámicas (alteraciones de los efectos farmacológicos). Ejemplo: Disminución del aclaramiento de teofilinas con el uso concomitante de rifampicina.

Reacciones de Tipo B: Efectos totalmente aberrantes, no relacionados con el efecto farmacológico, no dependen de la dosis, son infrecuentes, impredecibles, su letalidad es alta. Son la mayor razón para la retirada de los medicamentos del mercado. Incluyen:

1. Reacciones idiosincrásicas que, pueden ser:

-Debidas a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo; aumento de toxicidad por fallo en la degradación y/o excreción de un fármaco por condicionamiento genético, caben a su vez dos posibilidades:

a) Interferencia en la actividad enzimática.
b) Deficiencias enzimáticas.

-Debidas a una respuesta alterada del organismo (intolerancia o hiperargia), que produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento. Ejemplos: Tinnitus tras la administración de salicilatos y quinina. Intolerancia a AINEs.

2. Reacciones pseudoalérgicas: Asemejan un mecanismo inmediato de tipo I, pero no son mediadas por anticuerpos IgE; ocurren sin la influencia de la reacción antígeno-anticuerpo. Afectan al mismo tipo de células (basófilos y mastocitos), pero el desencadenante inicial es diferente. Ejemplo: contrastes yodados (por liberación inespecífica de histamina).
3. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad: Son enfermedades que resultan de reacciones inmunitarias aberrantes, excesivas o descontroladas frente a un medicamento. Se dividen en cuatro grandes categorías, con base en el mecanismo de participación inmunológica (Clasificación de Gell y Coombs):

-Reacciones de tipo I, inmediatas o anafilácticas: Ocurre pocos minutos después de la interacción entre el medicamento (Antígeno) con un anticuerpo (Ac) de tipo IgE que se encuentra en la superficie de un basófilo o un mastocito, en personas sensibilizadas al antígeno en cuestión, provocando la liberación de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Ejemplos: Anafilaxia sistémica (Shock anafiláctico) por Penicilinas, la gravedad varía en función del nivel de sensibilización y las dosis del antígeno desencadenante suelen ser extremadamente pequeñas.

-Reacciones de tipo II, citolíticas: Tiene lugar cuando se producen anticuerpos contra antígenos (fármacos) existentes en la superficie de las células o en otros componentes del tejido. El antígeno (Ag) puede ser intrínseco a la membrana celular o puede adoptar la forma de antígeno exógeno. El anticuerpo IgM ó IgG reacciona con un antígeno de la superficie

celular causando la activación del sistema del complemento alterándose la integridad celular. Ejemplos: Anemia hemolítica inducida por Metildopa; Púrpura Trombocitopénica por Quinidina.

-Reacciones de tipo III, o de Arthus: Están mediadas por inmunocomplejos. El mecanismo entraña la generación de complejos antígeno-anticuerpo que más tarde fijan complemento; los complejos se depositan en el endotelio vascular, donde desencadenan una inflamación destructiva llamada enfermedad del suero. Los síntomas clínicos de la enfermedad del suero incluyen erupciones urticarianas, artralgias o artritis, linfadenopatías y fiebre. Algunos fármacos como sulfonamidas, penicilinas, ciertos anticonvulsivos y yoduros inducen enfermedad del suero. El síndrome de Stevens-Johnson, como el causado por sulfonamidas, es una forma más grave de vasculitis inmunitaria; entre sus manifestaciones están eritema multiforme, artritis, nefritis, anormalidades del Sistema Nervioso Central y miocarditis.

-Reacciones de tipo IV, celular o retardada: Son mediadas por linfocitos T y macrófagos sensibilizados, cuando estos se ponen en contacto con el medicamento se genera una reacción inflamatoria, por la producción de linfocinas y la penetración ulterior de neutrófilos y macrófagos en la zona. Un ejemplo sería la dermatitis por contacto causada por el uso tópico de derivados mercuriales.

Reacciones de Tipo C: Son aquellas que suceden tras una exposición prolongada al fármaco (administración continuada durante meses, o incluso años). Comparado con los efectos tipo B, estos tienen una frecuencia de aparición alta y una relación temporal menos obvia. Son difíciles de reproducir en modelos experimentales. Ejemplos: Necrosis papilar e insuficiencia renal por analgésicos, tromboembolismos por contraceptivos orales.

Reacciones de Tipo D: Se denomina así a aquellas reacciones que ocurren tiempo después de la exposición al fármaco y que a diferencia de lo que ocurre en la categoría anterior, la exposición puede ser ocasional y no continuada. Aquí se incluyen las teratogenias y las reacciones de carcinogénesis. Ejemplos: Vitamina A administrada en el primer trimestre del embarazo puede dar lugar a un recién nacido con Microcefalia.

Según **severidad de la reacción** pueden ser:[1,4]

- Leves: reacciones menores, no requieren antídototerapia ni prolongación de la hospitalización, síntomas y signos fácilmente tolerados.
- Moderadas: requieren cambios de terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento de la observación, hay malestar suficiente que causa interferencia en la actividad usual.
- Graves: potencialmente amenazadoras de la vida, causan daño permanente, prolongan la hospitalización o requieren de un cuidado médico intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Fatales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Reacciones adversas importantes: [1,4]

- Todas las RAM mortales y/o que ponen en peligro la vida del paciente.
- Todas las RAM que provoquen hospitalización o la prolonguen.
- Todas las RAM que afecten hígado y vías biliares.
- Todas las RAM en embarazadas.
- Reacciones adversas graves de hipersensibilidad.
- Reacciones adversas graves de la piel.
- Reacciones adversas graves de los órganos de los sentidos.
- Reacciones adversas graves del sistema osteomioarticular.
- Reacciones adversas graves producidas por vacunas.
- Reacciones adversas moderadas y graves del sistema renal.
- Reacciones adversas moderadas y graves del sistema nervioso central.
- Reacciones adversas moderadas y graves del sistema hematopoyético.
- Reacciones adversas moderadas y graves del sistema cardiovascular.
- Reacciones adversas moderadas y graves del sistema digestivo.
- Todas las reacciones adversas a productos de medicina natural y tradicional.

Causalidad de los efectos adversos.

En el estudio de las reacciones adversas debidas a medicamentos, es fundamental el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco sospechoso y el acontecimiento clínico observado.[1,4]

El análisis de la causalidad o de la imputabilidad es difícil sobre todo en numerosas situaciones como:[1,4]

1. La administración simultánea de varios medicamentos.
2. La presencia de enfermedades intercurrentes.
3. La inexistencia de pruebas que de forma definitiva establezcan la relación causal entre la reacción adversa y el fármaco.

Los estudios de **imputabilidad** básicamente se pueden agrupar en: [4,13]

- Métodos no estandarizados.
- Métodos estandarizados.

Los métodos de estudio **no estandarizados** se basan en el diagnóstico clínico sin ningún tipo de esquema preestablecido y dependen de la experiencia individual de cada evaluador (el facultativo bajo su criterio determina que la manifestación clínica se debe a una RAM). A diferencia de estos, los métodos **estandarizados** consisten en cuestionarios (algoritmos) que incluyen una serie de preguntas cerradas (variable en número), pueden ser cuantitativos o cualitativos y su utilidad está en que permiten unificar criterios de diferentes evaluadores, cuando deben intercambiar información.[4,13]

Existen una gran cantidad de algoritmos pero el más divulgado internacionalmente, adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y utilizado en Cuba es el de Karch Lassagna (***Anexo 2)*** . [1,8,13]

Según la causalidad las reacciones adversas pueden clasificarse como:

- Definitiva: Evento clínico que incluye pruebas de laboratorio, ocurre en un tiempo plausible en relación con la administración del medicamento y no puede ser explicado

por la enfermedad subyacente u otros fármacos. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente adecuada. Dicho evento debe ser definitivamente farmacológico usando un procedimiento de reexposición si es necesario. [No hay dudas de que es una RAM]

- Probable: se diferencia de la anterior en que es improbable de atribuirse a la enfermedad subyacente u otros productos farmacéuticos y que no se requiere la reexposición para completar el concepto. [Alto porciento de posibilidades de que sea RAM]
- Posible: El hecho clínico puede explicarse por la actividad subyacente u otros medicamentos. La información al suprimir el medicamento puede faltar o no ser clara. [Porciento alto pero no tanto de que sea RAM]
- Condicional: El hecho clínico se reporta como una reacción adversa, sobre la cual son necesarios más datos para un veredicto adecuado, o los datos adicionales están en estudio. [Cuando el efecto adverso no está descrito, puede ser nuevo]
- Improbable o no relacionada: La relación temporal con la administración del medicamento hace improbable una relación causal. [Otros medicamentos o la enfermedad subyacente pueden proporcionar una explicación plausible]

La aplicación de algoritmos se ha mostrado muy útil sin embargo, su empleo pone de manifiesto algunas de sus limitaciones. Por ejemplo, según el algoritmo de Karch y Lassagna para que una reacción pueda ser calificada como "definitiva" es necesario una "reaparición tras la reexposición", lo que en ocasiones no es posible ya sea porque se trate de reacciones adversas graves (shock anafiláctico a penicilina) o mortales, por tanto solo podrían ser clasificadas como máximo como "probables".

Las reacciones adversas de los medicamentos son descubiertas gracias a una atenta observación de los acontecimientos clínicos que presentan los pacientes tratados. Está claro que una farmacovigilancia de calidad debe basarse en observaciones clínicas de calidad, que a pesar de sus limitaciones son extremadamente útiles para establecer relaciones de causalidad entre la exposición previa a un fármaco y la aparición de acontecimientos clínicos adversos. Por otra parte los estudios experimentales y observacionales y la notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos, pueden ayudar a generar y comprobar hipótesis.[1,4]

II.4 Obligación del personal sanitario.

La búsqueda de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es una habilidad que debe adquirir el profesional médico o paramédico y convertirla en un hábito, que forma parte del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, pero con frecuencia los problemas causados por un fármaco se atribuyen a la enfermedad para la cual éste se prescribió. (12)

Para aumentar el interés de nuestros médicos por la farmacovigilancia se imponen de inicio 2 acciones: (12)

- Divulgar en todas las especialidades de nuestro sistema de salud el significado y la importancia de pesquisar las reacciones adversas.
- Crear un mecanismo que no sea complejo para que el profesional motivado no se sienta sobrecargado al emprender esta actividad.

Los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar todos los efectos adversos encontrados en sus pacientes, según la ley N^{o} 41, artículo 204 dictada por el Ministerio de Salud Pública. Pese a este explícito deber, la infranotificación de las RAM es algo más que una expresión extendida.

Artículo 204: Los profesionales y técnicos del Sistema Nacional de Salud, que al administrar cualquier medicamento en los centros asistenciales del país detecten en el paciente un efecto indeseado con la dosis normalmente establecida, estarán en la obligación de notificar dicha reacción según lo dispuesto al respecto.(29)

II.5 Superación Profesional.

Para obtener un buen rendimiento y especialización en la buena práctica, se hace necesario estimular la participación activa de los profesionales, técnicos, obreros calificados y otros trabajadores en su perfeccionamiento constante, a partir de la identificación de los problemas y necesidades de aprendizaje en el proceso de trabajo.(30)

Al establecer un programa de Farmacovigilancia, es necesario que se diseñe un mecanismo que proporcione información y formación a todo el personal sanitario, ya que posiblemente poniendo un mayor énfasis en el aspecto educativo de esta disciplina, podrá conseguirse una mayor cooperación de dicho personal.[4,5]

III. Materiales y Métodos.

III.1 Clasificación del estudio.

Se realizó un estudio prospectivo de tipo descriptivo en dos etapas. La primera fue de diagnóstico de las necesidades de información de los profesionales de la salud del área del policlínico de Santo Domingo sobre farmacovigilancia, y en la otra se diseñó un curso de superación profesional y un conjunto de materiales informativos. El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre Noviembre/03-Enero/04.

III.2 Universo y Muestra.

Universo: Población de profesionales de la salud que laboran en el área del policlínico de Santo Domingo. De ella se definieron dos estratos:

Estrato 1: Constituido por 35 Licenciados en Enfermería.

Estrato 2: Constituido por 47 Especialistas en Medicina General Integral (MGI).

Muestra: Mediante la aplicación de un diseño sistemático aleatorio "barriendo" la plantilla existente en el departamento de recursos humanos de dicha área, se seleccionó 1 de cada 3 individuos, quedando constituida la muestra por la tercera parte de los distintos estratos que conformaron el universo.

III.3 Procedimiento.

En la primera etapa (diagnóstico) se consultó bibliografía actualizada y se confeccionó un cuestionario (***Anexo 3***), con el fin de identificar las necesidades de información. Este fue aplicado a cada profesional en su puesto de trabajo. Para su diseño y calificación, se creó una comisión integrada por los farmacéuticos de atención a la población y el farmacoepidemiólogo de la Farmacia Principal Municipal de Santo Domingo.

En la segunda etapa, basados en los resultados del cuestionario y ajustando las metodologías propuestas por otros autores para el diseño de programas educativos [31], se elaboró una propuesta de curso de superación profesional así como un conjunto de materiales bibliográficos informativos para uso de los profesionales que laboran en el área de salud del policlínico de Santo Domingo.

Se utilizó la guía emitida por el Instituto Superior de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruíz de Zárate Ruíz" (***Anexo 4***) para la confección del Expediente de Actividad de Postgrado (***Anexo 5***).

III.4 Operacionalización de variables.

- Necesidad de información:

Se refiere a la medida del conocimiento que tienen los MGI y Licenciados en enfermería sobre farmacovigilancia. Los expertos, basados en la clave de calificación predeterminada (***Anexo 6***), dieron una evaluación cuantitativa individual en base a 100 puntos, la cual para mejor expresión de la variable, se llevó a una escala cualitativa ordinal de excelente (E), bien (B), regular (R) y mal (M). Se concedió calificación por aspecto evaluado y una evaluación general de las necesidades de información. Si el resultado final de la evaluación de cada grupo se corresponde con que un 70% o más obtienen calificación de E o B, se considera satisfactorio el conocimiento que tienen sobre dicha temática, en caso contrario se considera no satisfactorio y se justifica la estrategia o programa de superación profesional.

- Tipo de profesional:

Se refiere al tipo de profesión como Licenciado en enfermería y Especialistas en Medicina General Integral.

III.5 Procesamiento estadístico.

En correspondencia con el tipo de estudio se confeccionaron tablas y gráficos estadísticos donde aparecen las frecuencias absolutas y el análisis porcentual de los datos.

Los resultados del cuestionario fueron procesados estadísticamente a través del paquete de programas SPSS/PC versión 11.0.

Se aplicaron pruebas de hipótesis (Chi-cuadrado), donde un valor $p< 0.001$ indica que existen diferencias altamente significativas y $p<0.05$ que existen diferencias significativas, mientras que un valor de $p>0.05$ indica que no existen diferencias significativas.

IV. Análisis y Discusión de los Resultados.

IV. 1 Características de la muestra estudiada.

Fueron diagnosticados un total de 27 profesionales de la salud en cuanto a las necesidades de información que poseían con respecto a la vigilancia farmacológica.

En el **Gráfico 1** aparece la distribución según especialidad.

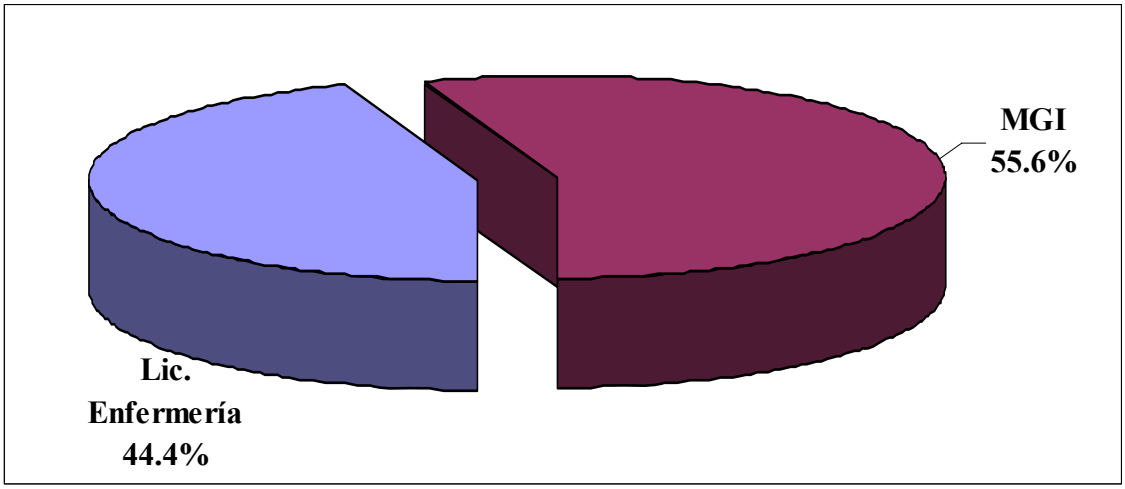

Gráfico 1: Distribución de la muestra según especialidad. (n=27)

La distribución de la muestra según los años de experiencia profesional se refleja en el **Gráfico 2.**

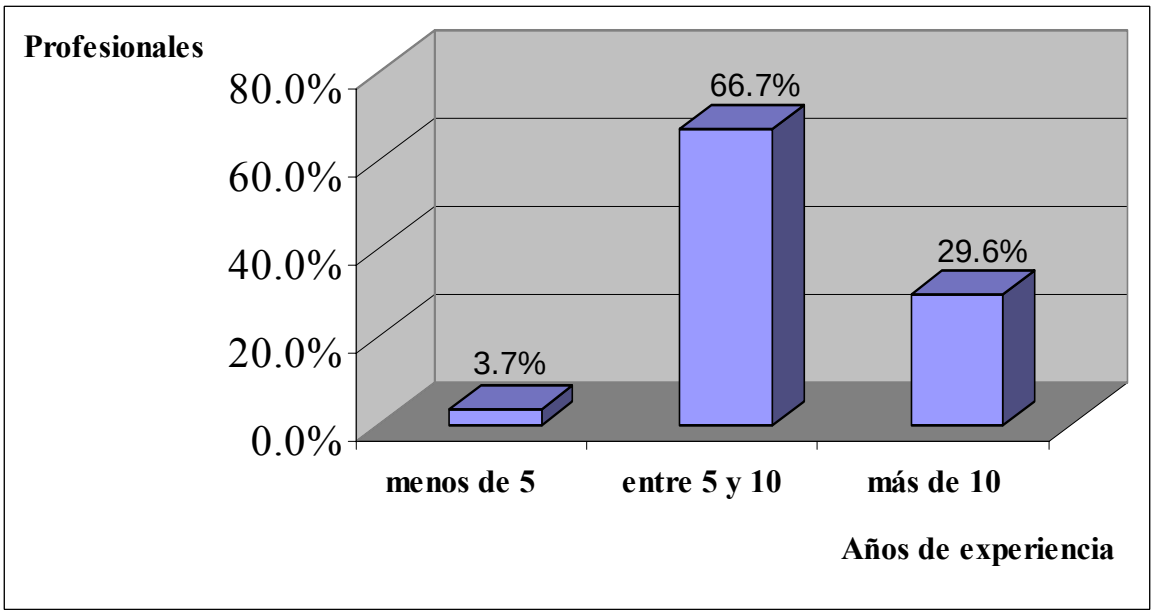

Gráfico 2: Distribución de la muestra según años de experiencia. (n=27)

IV. 2 Análisis de las necesidades de información según tipo de profesional por aspecto evaluado.

- **Especialistas en Medicina General Integral.**

Al abordar el grado de información de los MGI con respecto a la vigilancia farmacológica (Tabla 1) se observa que en 4 de los 5 aspectos evaluados obtuvieron resultados desfavorables. La prueba de hipótesis en cada una de estas temáticas arrojó que existen diferencias altamente significativas ($p<0.001$), al contrastar con una hipótesis teórica de sólo aceptar un 30% de profesionales con calificaciones no satisfactorias.

Tabla 1. Necesidades de información de los MGI según temáticas evaluadas.

TEMÁTICAS	Grado de Información								Prueba n=15	
	E		B		R		M			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	χ^2	p
1. Farmacovigilancia.	-	-	-	-	-	-	15	100	26.14	0.000
2. Concepto de RAM.	13	86.6	-	-	-	-	2	13.4	0.99	0.31
3. Factores que influyen en el desarrollo de una RAM.	-	-	-	-	-	-	15	100	26.14	0.000
4. Clasificación de las RAM.	-	-	-	-	-	-	15	100	26.14	0.000
5. Notificación Espontánea.	3	20.0	1	6.7	-	-	11	73.3	19.17	0.000

Fuente: encuesta.

Véase que las mayores dificultades estuvieron relacionadas con el concepto de *Farmacovigilancia y sus beneficios*, elementos básicos para que se generalice y conscientice entre los profesionales la práctica de dicha actividad. El 100% de los prescriptores también recibieron calificación de mal en cuanto al conocimiento de los *Factores que favorecen el desarrollo de las RAM*. Esta temática es de vital importancia ya que conociendo esos factores podrían evitarse algunos efectos indeseables de los medicamentos. Además, aunque la prevención no siempre es posible, el estar alertas de su aparición se podría llevar a cabo una detección temprana que minimizaría la morbilidad y mortalidad asociada a ellos.[1,4,12,25]

Por otra parte, se observa que hay un dominio inadecuado de la *Clasificación de las RAM*, aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de tratarlas.

Un 73.3% de los galenos también alcanzaron calificación de mal en el tema relacionado con la *Notificación Espontánea*, 10 de ellos desconocen lo que deben hacer (referente a la notificación) cuando un paciente presenta una RAM y toma varios medicamentos, 9 no conocen que toda persona que utiliza profesionalmente el medicamento es responsable de notificar sus efectos adversos, 7 plantean no haber sido orientados sobre su obligación de notificar y 4 no han recibido orientaciones para el correcto llenado del modelo de notificación. Esta situación es preocupante si se tiene en cuenta el papel que debe desempeñar el Médico de la Familia en el Sistema de Notificación Voluntaria.[7]

En este sentido es evidente que a los farmacéuticos y a los farmacoepidemiólogos como representantes de la vigilancia farmacológica en la Atención Primaria de Salud les queda mucho por hacer pues el aspecto organizativo está actuando en contra del buen desempeño de la farmacovigilancia.

En relación con el *Concepto de RAM* el 86.6% de los profesionales fueron evaluados de excelente, lo que resultó una probabilidad no significativa ($p>0.05$) a la prueba de hipótesis.

Al comparar estos resultados con los señalados por otros autores [3,5] se observa una alta correspondencia entre ellos.

- **<u>Licenciados en Enfermería.</u>**

Tabla 2. Necesidades de información de los Lic. Enfermería según temáticas evaluadas.

TEMÁTICAS	Grado de Información								Prueba n=12	
	E		B		R		M			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	χ^2	p
1. Farmacovigilancia.	-	-	-	-	1	8.3	11	91.7	20.90	0.000
2. Concepto de RAM.	11	91.7	-	-	-	-	1	8.3	0.92	0.33
3. Factores que influyen en el desarrollo de una RAM.	-	-	-	-	-	-	12	100	20.90	0.000
4. Clasificación de las RAM.	2	16.7	-	-	-	-	10	83.3	17.42	0.000
5. Notificación Espontánea.	4	33.3	-	-	-	-	8	66.7	13.94	0.000

Fuente: encuesta.

Como se aprecia en la **Tabla 2**, el 91.7% de los Licenciados recibieron calificación de excelente en el *Concepto de RAM*. La prueba de hipótesis en dicha temática arrojó que no existen diferencias significativas ($p<0.05$), al contrastar con una hipótesis teórica de sólo aceptar un 30% de profesionales con resultados no satisfactorios.

Los peores resultados estuvieron relacionados con los *Factores predisponentes a las RAM*, seguido por el conocimiento de la *Farmacovigilancia y sus beneficios*. También se halló un pobre dominio en la *Clasificación de las RAM* y la *Notificación Espontánea*. Al aplicar la prueba de hipótesis en estos aspectos se encontraron diferencias altamente significativas ($p<0.001$), demostrándose entonces que existe un gran desconocimiento sobre vigilancia farmacológica. Los Licenciados en Enfermería necesitan ser informados ya que ellos juegan un papel primordial en los Programas de Farmacovigilancia por su conocimiento del paciente y proximidad al mismo.[4]

IV. 3 Análisis de las necesidades generales de información por aspecto evaluado.

Al analizar el grado de información general por aspecto evaluado que poseen los Médicos y Licenciados **(Tabla 3)** se observa que las mayores dificultades se encuentran en el conocimiento de los *Factores que influyen en el desarrollo de las RAM* y el *Concepto de Farmacovigilancia y sus beneficios* con el 100 y 96.3% evaluados de mal respectivamente. Asimismo, en la *Clasificación de la RAM* y *Notificación Espontánea* aunque con porcientos menores (92.6 y 70.4% respectivamente) los resultados alcanzados fueron pésimos. Sólo en el caso del *Concepto de RAM* el 88.8% obtuvo calificación excelente. La prueba de hipótesis en 4 de los 5 aspectos evaluados arrojó diferencias altamente significativas ($p<0.001$) al contrastar con la hipótesis teórica de sólo aceptar un 30% de profesionales con resultados no satisfactorios, lo que evidencia sin lugar a dudas un pobre dominio del tema en cuestión.

Tabla 3. Necesidades generales de información según temáticas evaluadas.

TEMÁTICAS	Grado de Información								Prueba n=27	
	E		B		R		M			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	χ^2	p
1. Farmacovigilancia.	-	-	-	-	1	3.7	26	96.3	34.61	0.000
2. Concepto de RAM.	24	88.8	-	-	-	-	3	11.2	0.97	0.32
3. Factores que influyen en el desarrollo de una RAM.	-	-	-	-	-	-	27	100	34.61	0.000
4. Clasificación de las RAM.	2	7.4	-	-	-	-	25	92.6	32.05	0.000
5. Notificación Espontánea.	7	26	1	3.7	-	-	19	70.3	24.36	0.000

Fuente: encuesta.

IV. 4 Evaluación final según tipo de profesional.

Los resultados plasmados en la **Tabla 4** muestran de manera general que el personal sanitario necesita ser informado sobre farmacovigilancia y según los resultados estadísticos no hay relación del conocimiento con el tipo de profesional ($p>0.05$). Lo anterior queda demostrado por el alto porcentaje (88.9%) de profesionales evaluados de mal.

Tabla 4: Resultados de la evaluación final de los profesionales.

TIPO DE PROFESIONAL	Grado de Información							
	E		B		R		M	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
MGI	-	-	-	-	1	6.7	14	93.3
Lic. Enfermería	-	-	-	-	2	16.7	10	83.3
Total	-	-	-	-	3	11.1	24	88.9

Fuente: encuesta. $\chi^2=2.49$ p=0.51

IV.5 Curso de superación profesional.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se hizo necesaria la confección de boletines en forma de plegables (**Anexo 7**) y de un folleto informativo **(Anexo 8)**; además del diseño de un

curso de superación profesional, dirigidos a satisfacer las necesidades de información identificadas en estos profesionales.

Los medios impresos permiten aumentar el nivel de observancia y asegurar que los contenidos educativos sean uniformes y correctos; ellos constituyen un complemento auxiliar en los programas de Educación Sanitaria. La información verbal se olvida total o parcialmente con el tiempo. El disponer de los datos escritos facilita que el profesional pueda acudir al mismo cuando haga falta. De esta manera pueden recibir información completa, que no depende de la memoria o del tiempo disponible por el informador.

El curso de superación consta de cuatro secciones: Introducción, Desarrollo, Análisis de los costos y Bibliografía.

Introducción: Contiene la importancia que se le concede a la superación profesional en la prestación de los servicios médicos.

Desarrollo: Constituye el cuerpo del programa y está dividido en fases y etapas.

Fase I: Contó de las etapas requeridas en las que se definieron los objetivos, se concertaron las metas, se dividieron los grupos a educar, se escogieron las acciones, se seleccionó el personal docente más capacitado, se definieron fechas y tiempo de duración.

En las fases II, III y IV se hace mención a la ejecución del programa, primeramente en un grupo de prueba, evaluando el aprendizaje del mismo y haciendo correcciones en caso necesario, para su posterior aplicación en el resto de los profesionales. Luego se evalúan los resultados finales con vistas a poder determinar el impacto del curso.

Análisis de los Costos.

Se calculó el gasto aproximado en que se incurre para llevar a cabo el curso de superación.

- $ 2891.03 en MN para la muestra diagnosticada.
- $ 7743.5 en MN para el resto de los profesionales del área.

Bibliografía.

Se utilizará bibliografía actualizada. [1-30]

V. Conclusiones.

1. Se identificaron las necesidades de información que tienen los profesionales de la salud (Especialistas en MGI y Licenciados en Enfermería), relacionados con el tema de vigilancia farmacológica.
2. El mayor porcentaje de los profesionales recibió calificación no satisfactoria en los aspectos relacionados con la farmacovigilancia y beneficios, factores predisponentes a la aparición de efectos adversos, clasificación de las RAM y notificación espontánea.
3. De manera general, los profesionales de la salud están insuficientemente informados por lo que necesitan de superación profesional.
4. Se diseñó y elabor· una propuesta de curso de superación profesional así como un conjunto de materiales informativos, que deben suplir las necesidades de información identificadas en los MGI y Licenciados en Enfermería.

VI. Recomendaciones.

1. Evaluar los resultados del curso de superación y su utilidad práctica.
2. Realizar el diagnóstico de las necesidades de información sobre vigilancia farmacológica, en los farmacéuticos y estomatólogos del área.
3. Extender este estudio al resto de las áreas de salud del municipio.

VII. Referencias Bibliográficas.

1. González C. Farmacovigilancia. [en línea] [consulta 12-9-03]
   Disponible en: <http://www.ftp.vcl.sld.cu/farmacología/farmacovigilancia
2. Dirección general de medicamentos y tecnologías para la salud de España. Farmacovigilancia. [en línea] [consulta 8-12-03]
   Disponible en:
   <http //www.ssa.gob.mx/unidades/dgcis/farmacovigilancia/antecedentes.htm
3. Peña MA, Groning E, Ruíz M, Pérez J. Estudio exploratorio de farmacovigilancia en el personal médico. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2000, 16(2): 111-7.
4. Castro I, Altamiras J, Mas P, Napal V et al. Farmacovigilancia. En Bonal J. Farmacia Hospitalaria. Ediciones EDIMSA, Madrid. 1992: 616-29.
5. Marrero R. Identificación de las necesidades de información sobre farmacovigilancia en la atención secundaria de salud. Tesis de Diplomado. 2002.
6. Adín J, Serrano-Castro MA. Participación de la industria farmacéutica en el desarrollo de programas de farmacovigilancia. En: La Farmacovigilancia en España. 1992: 35-6, 131-2.
7. Abajo FJ, Bun-Martín M, Salcedo F. La Farmacovigilancia en Atención Primaria. Revista Farmacoterapia. 1992, 9(5): 234-41.
8. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones Científicas y Técnicas SA, Barcelona. 1993: 117-8.
9. Nies A, Spielberg SP. Principios de Terapéutica. En: Goodman-Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ediciones McGraw- Hill Interamericana SA, México. 1998: 47-69.
10. Heubs C, Gambetta JC. Centro de Información y asesoramiento toxicológico. Departamento de Toxicología. Importancia de notificar efectos adversos. Universidad de la República de Uruguay. 2000 [en línea] [consulta 16-9-03]
    Disponible en: <http://www.ciat.hc.edu.uy/farmacoytoxicovigilancia.htm
11. Hernández JD, Zapata A, Perdomo I, Tamayo LA et al. Feocromocitoma y Metoclopramida. Presentación de un caso. Revista Cubana de Medicina. 2001, 40(2): 148-51.

12. Peña MA. Farmacovigilancia en la literatura médica cubana. Revista Cubana de Farmacia. 1997, 30(1): 37-40.
13. Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. 2002: 6-36.
14. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. [en línea] [consulta 26-9-03] Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacov.htm
15. Taller "La Vigilancia Farmacológica". Santa Clara, 2000.
16. Reacciones adversas de medicamentos: algunos aspectos fundamentales. Revista Cubana de Farmacia. 1997, 31(2): 145-7.
17. Bermúdez IB, Real N, Acosta JR, Rodríguez A. Farmacovigilancia intensiva en pacientes adultos y pediátricos. Revista Cubana de Farmacia. 1999, 33(2): 111-5.
18. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones Científicas y Técnicas SA, Barcelona. 1993: 219-29.
19. Clapé O, Hodelín R, Rodríguez A, Torres JA. Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en el tratamiento de las enfermedades respiratorias agudas. Revista Cubana de Farmacia. 2000, 34(3): 164-9.
20. Argüelles A. Alergia medicamentosa. [en línea] [consulta 10-1-03] Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/alergmedic.htm
21. Formulario Nacional de Medicamentos. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. 2003: 592.
22. Farmacovigilancia. [en línea] [consulta 19-12-03] Disponible en: <http://www.aaaai.org/public/publicedmat/ tips/spanistips/reacciones_adversas_a_los_medicamentos.htm
23. Farmacovigilancia. [en línea] [consulta 22-12-03] Disponible en: <http://www.fármacos.com/interacciones.htm
24. Hidalgo A, García J, Carvajal A. Mortalidad y morbimortalidad producidas por fármacos. Aproximación a su magnitud en nuestro medio. Pharmaceutical Care España. 1999, 1: 179-83.
25. Información Farmacológica. Revista MEDISAN. 2000, 4(2): 78-83.
26. El Manual Merck. 10ma Edición en CD-ROM en español. Disponible en: <http://www.harcourt.es

27. Clapé O, Hodelín R, Rodríguez A, Torres JA. Reacciones adversas e interacciones medicamentosas en pacientes con edema cerebral. Revista Cubana de Farmacia. 1999, 33(2): 116-20.
28. Naranjo CA, Busto UE. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo C.A., du Souich P., Busto U.E., et al. Métodos en la Farmacología Clínica. OPS, Toronto. 1992: 330-50.
29. Ley N^{o} 41, dictada el 15 de Agosto de 1983 por el Ministerio de Salud Pública.
30. Curso de Actualización, Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial N^{o} 97.
31. Puigventós F, Rosado MA, Sierra J. Educación Sanitaria. En: Bonal J, Domínguez A. Farmacia Hospitalaria. Ediciones EDIMSA, Madrid. 1992: 560-86.

VIII. Anexos.