

Revista Cubana de Farmacia

versión impresa ISSN 0034-7515

Rev Cubana Farm v.41 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2007

Consulta terapéutica

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Soluciones terapéuticas a consultas de casos críticos

[Dulce María Calvo Barbado](#),¹ [Miriam Cires Pujol](#)² e [Ibis Delgado Martínez](#)³ 

Resumen

La atención médica de urgencia constituye uno de los pilares a la hora de evaluar la calidad de los servicios sanitarios de cualquier sistema de salud. Es un área donde el accionar médico requiere preparación, agilidad y solidez de los conocimientos. El paciente grave origina habitualmente la prescripción de fármacos, una tecnología sanitaria que bien utilizada contribuye a mejorar el manejo de estos pacientes. Son también comunes las interrogantes relacionadas con este tipo de paciente en relación con la temática fármaco. La consulta terapéutica como medio de información ha brindado un acompañamiento al accionar de los facultativos de esta área de la medicina. En el presente trabajo se pone a su disposición ejemplos de casos clínicos que han justificado la emisión de consultas por nuestro servicio en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

Palabras clave: Consulta terapéutica, casos clínicos, Farmacoepidemiología.

El volumen de información médica ha ido aumentando de manera exponencial y se estima que en la actualidad se duplica cada 19 años. Los medicamentos no son una excepción, ya que se produce una incorporación constante de nuevos principios activos en el mercado farmacéutico. Se ha de añadir que de manera frecuente resulta difícil encontrar fuentes de información adecuadas, por la pérdida de actualidad de los libros con el paso de los años, la imposibilidad de tomar decisiones clínicas a partir de los resultados de revistas médicas, además de que la información a menudo es parcial y esta poco evaluada.¹

Conjuntamente con los boletines de información terapéutica, las guías para la práctica clínica, los formularios y guías, la consulta terapéutica constituye un medio de brindar información al profesional sanitario. Este tipo de servicio es una forma de complementar el conocimiento sobre fármacos con información de medicamentos orientadas a problemas de salud.²⁻⁸

La consulta terapéutica es una fuente de información independiente sobre medicamentos, que surge en nuestro país para la red nacional de Farmacoepidemiología, así como para otros usuarios.

Nuestro servicio de consulta terapéutica fue establecido en 1998, en la sección de Información Científica y Terapéutica del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) y tiene como antecedentes la experiencia en esta actividad de la Fundació Institut Català de Farmacología de Barcelona (FIC).

Tiene un procedimiento de trabajo establecido que incluye la recepción de la interrogante, la identificación de manera sistemática de los conocimientos existentes sobre la pregunta formulada, la valoración rigurosa de estos conocimientos en relación con el paciente motivo de consulta, la discusión de la respuesta y su introducción a una base de datos. Se han recepcionado a lo largo de estos años, un total de 915 consultas, de ellas, corresponden 54 (6 %) a casos críticos

Las urgencias médicas es un área de la medicina, que también se acompaña de incertidumbre y de interrogantes. El

paciente grave requiere una acción inmediata y la atención de un facultativo preparado en el manejo de los fármacos. Pero a menudo, es un paciente, que por las características de las enfermedades que lo aquejan, necesita la utilización de una diversidad de fármacos y por tanto, con frecuencia es polimedicado.⁹ Todo lo que justifica el acompañamiento de nuestro servicio al hacer asistencial diario del paciente crítico. Otra peculiaridad de los pacientes graves, son las entidades que frecuentemente se presentan en ellos. Las intoxicaciones y la sepsis son ejemplo de estas entidades. A continuación, se presentan 4 casos clínicos con estos diagnósticos que motivaron la solicitud del servicio de consulta terapéutica.

Sepsis neonatal

La sepsis del neonato es un problema de salud de relevancia. Su frecuencia es de 1 a 5 por 100 000 nacidos vivos y posee una incidencia de 0,3 %.¹⁰ Puede ser de inicio temprano, en los neonatos de menos de 4 días y de inicio tardío en mayores de 5 días. Los gérmenes más frecuentemente relacionados son cocos grampositivos, como el *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (sepsis en infantes con cáteter), y como ejemplo de gramnegativos *Echerichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Los procesos que habitualmente originan son sepsis generalizada, meningitis, neumonía, celulitis, osteomielitis, artritis supurativa, entre otros. Habitualmente conllevan el uso de esquemas de antimicrobianos solos o combinados, y una duración hasta de 14 días, según el germen aislado o los mapas microbiológicos de las correspondientes unidades.^{10,11}

El neonato séptico es siempre tributario de internación en servicios de urgencia, y de un accionar enérgico, por la gravedad de esta entidad en este paciente y por las características propias de este grupo de edad como la inmadurez inmunológica, que lo hace susceptible y sensible a las infecciones. Las consultas sobre esta temática han sido unas de las de mayor frecuencia, y han demandado una respuesta dinámica y urgente de nuestro servicio. En el acápite siguiente se presenta 1 caso clínico y una serie de casos de hospitales de nuestra capital, donde se ofrece nuestra opinión y ayuda al comité farmacoterapéutico de esas instituciones.

Caso clínico 1

Neonato con el diagnóstico de meningoencefalitis por *Enterobacter*, ingresado en terapia intensiva de neonatología, que se inició tratamiento con cefotaxima y amikacina. El paciente continuó con una evolución desfavorable. En los estudios microbiológicos se aísla un *Enterobacter spp*, que es poco sensible a los antibióticos que está recibiendo el paciente y , sin embargo, se presenta un halo de inhibición bien definido con el cloranfenicol. ¿Qué antibioticoterapia sería más conveniente en este caso?

Discusión

Se trata de un recién nacido que comenzó a presentar un cuadro clínico característico de una meningoencefalitis, que se inició el tratamiento con la asociación de cefotaxima y amikacina. En los estudios microbiológicos se aisló un *Enterobacter* que presenta un halo de inhibición poco definido para los antibióticos cefotaxima y amikacina, que son los prescritos en este caso. Sin embargo, el halo de inhibición se encuentra bien definido para el cloranfenicol. Para realizar la selección en este caso hay que tener en cuenta los resultados microbiológicos, valorar las características farmacodinámicas de los antibióticos y la relación beneficio/riesgo de los medicamentos.¹² En las infecciones del sistema nervioso central (SNC) hay que valorar los parámetros siguientes: capacidad de penetración a través de la barrera hematoencefálica (BHE), la liposolubilidad del agente antibiótico, el peso molecular, el grado de unión a las proteínas plasmáticas, y el grado de ionización al pH del organismo. Otro factor a tener en cuenta, al considerar la actividad bactericida de los medicamentos usados, es que debido a la acumulación de lactatos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante la meningitis bacteriana, el pH del LCR disminuye y con ello se inhibe la acción bactericida de los aminoglucósidos, lo que pudiese contribuir a la baja tasa de respuestas obtenida en modelos animales de meningitis y en pacientes. Así mismo, la elevación del contenido de proteínas del LCR puede disminuir la eficacia de los agentes antimicrobianos que se unen con mucha afinidad a las proteínas, ya que el antibiótico debe estar libre para poder ejercer su efecto farmacológico.^{12,13}

Los fármacos que penetran en el LCR pueden ser removidos a través de un sistema de transporte activo, a nivel del plexo coroideo (penicilinas y cefalosporinas), o pueden ser convertidos en metabolitos inactivos. Se requiere además de una valoración de la actividad bactericida a nivel del LCR para poder iniciar una terapia óptima, porque la meningitis bacteriana representa una infección en un área poco defendida por el huésped. Múltiples estudios en

modelos animales experimentales han mostrado que la muerte bacteriana rápida se pone de manifiesto cuando las concentraciones en el LCR de betalactámicos y aminoglucósidos exceden a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en 10 a 20 veces.¹³

Un estudio en infantes y niños con meningitis bacteriana quienes tuvieron cultivos de LCR positivos y negativos entre las 18 y las 36 h después del inicio de la terapéutica con antibióticos, reveló un incremento en las tasas de complicaciones neurológicas (ataxia, hemiparesia, retardo en el desarrollo, deterioro de la capacidad auditiva), en el grupo en quienes el microorganismo causal podría todavía estar recobrado después de este intervalo de tiempo (no se había logrado la esterilización del LCR).¹⁴

Cuando se sospecha o se logra establecer quién es el agente causal, sin dudas, se puede recomendar el antibiótico más adecuado. En este paciente el agente aislado ha sido un *Enterobacter spp*, siendo la terapia de primera elección en este caso las cefalosporinas de 3ra generación (cefotaxima o ceftriaxona) y como tratamiento alternativo el aztreonam, las fluoroquinolonas, el cotrimoxazol. La introducción en terapéutica de las cefalosporinas de 3ra generación representa un avance en el tratamiento de esta infección por bacilos gramnegativos, ya que con los regímenes anteriores (aminoglucósidos más cloranfenicol) las tasas de curación oscilan entre el 40 y el 90 %, mientras que con las cefalosporinas se obtienen tasas de curación del 78 al 94 %. La cefotaxima es el preferido para los recién nacidos, ya que ha sido el más estudiado y además no se excreta por la bilis, lo que pudiese determinar un efecto inhibitorio sobre la flora bacteriana intestinal, y la ceftriaxona también se une en un porcentaje elevado a las proteínas, lo cual retrasara el inicio de su acción. En relación con los otros agentes de segunda elección, el aztreonam alcanza excelentes concentraciones en el LCR, las fluoroquinolonas se encuentran contraindicadas en neonatos y niños (daño en cartílagos).

Las dosis recomendadas por vía parenteral son: cefotaxima neonatos: de 0-7 días: 100 mg/kg/día, cada 12 h; de 8-28 días: 150-200 mg/kg/día, cada 6-8 h y en lactantes y niños: 200-300 mg/kg/día, cada 6 h. La ceftriaxona en infantes y niños de 80 a 100 mg/kg/día, cada 12-24 h. La amikacina se recomienda en neonatos de 0-7 días: 15-20 mg/kg/día, cada 12 h; de 8-28 días: 20-30 mg/kg/día, cada 8 h y en infantes y niños de 20-30 mg/kg/día, cada 8 h. En relación con el cloranfenicol la dosis recomendada sería en neonatos: de 0-7 días: 25 mg/kg/día, una vez al día; de 8-28 días: 50 mg/kg/día, cada 12-24 h y en infantes y niños de 75-100 mg/kg/día, cada 6 h.¹²⁻¹⁵ En casos de pacientes de 0 a 4 semanas de edad, con el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda el tratamiento empírico recomendado es ampicilina más cefotaxima, o ampicilina más un aminoglucósido, lo cual coincide con la conducta seguida en este caso. Sin embargo, al continuar el paciente en *status* convulsivo no sería recomendable en este caso continuar con los otros antimicrobianos que iniciaron la terapéutica en este paciente y tomar en consideración los resultados microbiológicos, por lo que una opción podría ser el cloranfenicol (respetando las pautas recomendadas anteriormente).

Conclusión

Se recomienda realizar un cambio en la terapéutica antimicrobiana, comenzando con el cloranfenicol a razón de 25 mg/kg/día, por vía iv y evaluar la respuesta clínica del paciente.

Serie de casos 2

Durante el mes de junio de 2005 en un servicio de neonatología se produjeron alrededor de 6 casos de sepsis neonatal en nacidos de 1 semana de edad, o menores, y se han aislado *Enterobacter spp* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (epidermidis). Lo que ocasionó una evolución tórpida de los casos. Se desea conocer tratamiento de primera elección en estos casos.

Discusión

En la sepsis neonatal de acuerdo con la edad del neonato y a la severidad de la enfermedad, se podrá iniciar con una terapéutica empírica donde los agentes de primera elección son: ampicilina más gentamicina, ya que esta combinación ofrece una amplia cobertura con mínimos riesgos de efectos adversos.¹⁴ En infecciones adquiridas en el hospital, las cepas pueden tener multirresistencia a las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, debido a la producción de betalactamasas de espectro ampliado, y en esta situación se sugiere acudir al meropenem, como alternativa para estos pacientes críticamente enfermos. Existen propuestas de uso de antibióticos que se relacionan a

continuación: neonato menor de 1 semana (etiología probable *Estreptococo* grupo B, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*): como primera elección ampicilina 25 mg/kg cada 8 h iv más cefotaxima 50 mg/kg cada 12 h iv; alternativas ampicilina más aminoglucósido antipseudomónico (gentamicina 2,5 mg/kg cada 12h iv o im); otro esquema incluye ampicilina más ceftriaxona 50 mg/kg/24 h iv o im.12-15 Los cultivos de sangre son importantes pero solo serán positivos entre 5-10 %. Descontinuar antibióticos después de 72 h si los cultivos y el curso clínico han variado y no sostienen el diagnóstico de sepsis.16

En el neonato de más de 1 semana: tratamiento de 1ra elección: ampicilina 25 mg/kg cada 8h iv más cefotaxima (50 mg/kg cada 8 h iv), o ampicilina más ceftriaxona (75 mg/kg/24 h iv o im), y como alternativas ampicilina más aminoglucósido antipseudomónico gentamicina (2,5 mg/kg cada 12 h iv o im). En sepsis por *Enterobacter spp*, como primera elección se sugiere: meropenem (de 3 meses a 12 años 10-20 mg/kg cada 8 h, en infusión iv a durar 5 min) y el ciprofloxacino (no se recomienda, pero si el beneficio justifica el riesgo dosis de 8-16 mg/kg/día en infusión iv, dividido en 2 dosis): como alternativas cefepima, ofloxacino, aminoglucósidos.15-17 Si se sospecha *Estafilococos* se sugiere penicilinas semisintéticas resistentes a las penicilinasas o vancomicina. Si es *Staphylococcus epidermidis* es meticilina sensible se puede usar por vía parenteral, en neonatos menores de 1 semana: oxacilina (50-75 mg/kg/día, dividido en 2-3 dosis), o vancomicina (25-35 mg/kg/día, en 2 dosis) +/- aminoglucósido de acuerdo con la severidad de la infección. Como alternativas se encuentran cefalosporinas de 1ra (cefazolina 40 mg/kg/día, en 2 dosis) y 2da generación, amoxicilina más ácido clavulánico, meropenem (menores de 2 000 g, de 0-7 días de edad 40 mg/kg/día, cada 12 h; de 8-28 días de edad 60 mg/kg/día, cada 8 h). Las pautas para el uso de los aminoglucósidos de acuerdo con la edad son: semanas del neonato: menores de 26 semanas gentamicina 25 mg/kg/día; 27-34 semanas de edad 25 mg/kg cada 18 h; 35-42 semanas 2,5 mg/kg /12 h (4 mg/kg en una dosis única diaria); mayor e igual a 43 semanas 2,5 mg/kg cada 8 h.12,16

Conclusión

Entre los principales agentes causales de la sepsis neonatal se encuentran los estafilococos coagulasa negativos (*Staphylococcus epidermidis*), y el *Enterobacter* es un agente que se asocia en casos de neonatos que han sufrido manipulaciones y sobre todo que han recibido ciclos de antibióticos repetidos. En la sepsis neonatal de acuerdo con la edad del neonato y a la severidad de la enfermedad, se podrá iniciar con una terapéutica empírica donde los agentes de primera elección son: ampicilina más gentamicina, ya que esta combinación ofrece una amplia cobertura con mínimos riesgos de efectos adversos.

Intoxicaciones agudas

El desarrollo vertiginoso del mundo moderno ha determinado la disponibilidad de diversos productos tóxicos, entre ellos los medicamentos, que al ponerse en contacto con el organismo humano, desencadena cuadros de intoxicaciones agudas, que constituyen motivo de consulta en servicios de urgencia. En Cuba, la mortalidad por intoxicaciones agudas en el período 1978-1994 osciló entre 2,4 y 51 defunciones por 100 000 habitantes), según reporta el Centro Nacional de Toxicología (CENATOX). Se notificaron al Ministerio de Salud Pública (MINSAP) 29 191 casos en el año 1995, que aportaron una tasa de 265,9 casos x 105 habitantes. En el año 2002 el Anuario Estadístico del MINSAP reporta una tasa de 08 envenenamientos accidentales.18

Las consultas telefónicas reportadas por el CENATOX desde 1987 hasta 1995 fueron 13 986, de las cuales 12 125 correspondieron a intoxicaciones agudas causadas en primer lugar por medicamentos, seguidos de otros productos químicos y plaguicidas. A nivel mundial, las intoxicaciones causadas por fármacos ocupan los primeros lugares. Por lo que constituye un gran reto para los servicios de salud el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo de los afectados.18

Nuestro servicio de consulta terapéutica no tiene como misión la respuesta a estas entidades, pero durante estos años hemos cooperado con el CENATOX, en la identificación de productos medicamentosos causantes de intoxicaciones agudas y, muchas veces en la solución de estos casos. A continuación se presentan 2 ejemplos de consultas sobre este tema.19

Caso clínico 1

Intoxicación por sobredosis de clotiapina en una paciente de 40 años con intento suicida, ingirió 1 200 mg del

fármaco. Llega al cuerpo de guardia del Hospital Nacional "Enrique Cabrera" con somnolencia y obnubilación. Se desea conocer si existe algún antídoto para este fármaco y conducta a seguir. .

Discusión

La clotiapina es una dibenzodizepina, neuroléptico atípico, con potencia sedante y anticolinérgica elevadas. Es utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia a dosis de 80 a 120 mg/día (la paciente ingirió 10 veces la dosis habitual), la dosis máxima es de 360 mg, y en ancianos 60 mg/día. Su tiempo de vida media es intermedio. El manejo de la intoxicación aguda consiste en medidas generales de hidratación del paciente, canalizar vena, sonda vesical para medir diuresis y vigilar manifestaciones extrapiramidales: discinesias, acatisia, y otros efectos adversos como convulsiones, hipotensión postural, arritmias. Se recomienda realizar glicemias porque puede provocar hiperglicemia, vigilar conteo hematológico por posible agranulocitosis. Las complicaciones más serias son *shock*, arritmias y convulsiones.^{16,17}

Conclusión

No existe un antídoto específico para la intoxicación por clotiapina. Las medidas generales de sostén del paciente son la única arma a utilizar. Es obligado el seguimiento estricto de esta paciente, por el riesgo de nuevo intento suicida.

Caso clínico 2

Paciente de 23 años que ingirió 48 tabletas de orfenadrina con fines suicidas, llega al cuerpo de guardia en estado de coma con midriasis e hipertensión arterial. Se desea saber la conducta a seguir.

Discusión

La orfenadrina es un anticolinérgico utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del extrapiramidalismo inducido por fármacos. Se utiliza en forma de citrato en el alivio de los dolores músculo-esqueléticos inducidos por fármacos y en el hipo intratable. El uso de esta junto con dextropropoxifeno puede producir confusión, ansiedad o tremor. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y es transformado en 8 metabolitos. Se excreta principalmente por la orina como metabolitos y en pequeñas cantidades como fármaco no modificado. Su vida media es de 14 horas. La dosis es de 100 mg cada 12 h por vía oral. Sus efectos indeseables son: efectos anticolinérgicos sequedad de las mucosas, disminución de las secreciones bronquiales, midriasis, cicloplejía y fotofobia, sequedad y enrojecimiento de la piel, bradicardia seguido de taquicardia, arritmias, dificultad en la micción, reducción de la motilidad intestinal, constipación. En sobredosis estos efectos se agudizan y ocurre hipertermia, hipertensión, polipnea, náuseas y vómitos, estimulación del SNC, confusión, ataxia, alucinaciones, delirio y coma que puede llegar al paro respiratorio y muerte. Estas reacciones dependen de la susceptibilidad individual. El tratamiento es dirigido fundamentalmente a las medidas de sostén del paciente, hidratación y oxigenación adecuadas, hacer lavado gástrico y uso de carbón activado para disminuir la absorción. Las fenotiacinas aumentan el efecto anticolinérgico.

Conclusión

El paciente al que se refiere la consulta solicitada debe tratarse en UTI con las medidas de sostén antes mencionadas. Es importante el tratamiento psiquiátrico adyuvante.

Summary

Therapeutical solutions to consultations of severe cases

The emergency medical assistance is one of the milestones at the time of evaluating the quality of the health care services of any health system. It is an area where the medical action requires training, agility and soundness of knowledge. The severe patient usually originates the prescription of drugs, a health technology that may contribute to improve the patients' management, if it is well used. The questions about this type of patients in connection with drugs are also common. The therapeutic consultation as a means of information has supported the action of

physicians in this medical sphere. The present paper illustrates clinical cases that justify the consultations given by our service at the Center for the Development of Pharmacoepidemiology.

Key words: Therapeutic consultation, clinical cases, Pharmacoepidemiology.

Referencias bibliográficas

1. Wyatt J. Uses and sources of medical knowledge. *Lancet*. 1991;338:1368-72.
2. Coello Oviedo MC, García Collantes MA. Información sobre medicamentos a la sociedad, al paciente y al médico. Centros de información de Medicamentos. En: Manual del Residente de Farmacología Clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. p. 325-33.
3. Fresno Chávez C. Información sobre medicamentos. Situación internacional. ACIMED [serie en Internet]. 1994 [citado 20 May 2004];2(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol2_1_94/aci03194.htm
4. Ohman B, Lyrvall H, Tornqvist E, Alvan G and Sjoqvist E. Clinical pharmacology and the provision of drug information. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:563-68.
5. Spector R, Heller A, Johnson MW. The Structure and function of a Clinical pharmacology consulting service. *J Clin Pharmacol* 1999 May-Jun;257-60.
6. Rodriguez C, Arnau JM, Vidal X, Laporte R. Therapeutic consultation: a necessary adjunct to independent drug information. *Br J Clin Pharm*. 1993;(35):46-50.
7. Bosch M, Arnau JM, Laporte JR. Utilidad de protocolos, formularios y guías terapéuticas para promover la prescripción racional de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1996;(20):41-7.
8. Figueras A, Laporte JR. Therapeutic consultation centres are helpful in developing countries. *BMJ*. 2002;324(7331):236.
9. Sanz Esteban J. Panorama actual de los servicios de urgencias hospitalarias. *Mapfre Med*. 1993;4(Supl 1):52-7.
10. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatric*. 2000;(106):256-63.
11. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347(4):240-7.
12. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases. 4th ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995.
13. Thompson MD, Rodney, Wright Alan J General principles of antimicrobial Therapy. Mayo Clinic Proceedings Symposium on Antimicrobial Agents. 1998; 73:99.4
14. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy 2002-2003. 15 ed. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
15. Gilbert DN, Moellering RC, Sande ME, editors. Sanford Guide. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2000. 30 ed. Nueva York: Antimicrobial Therapy, Inc; 2000.
16. Cunha BA, editor. Antibiotic essentials. 3th ed. Nueva York: Physician's Press; 2003.
17. Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, Torres A, Ruiz Palacios G, López H, et al. Terapéutica antimicrobiana. Infecciones en urgencias. 3ra ed. Barcelona: Antares, SCP; 2001.
18. Sweetman Sean C. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 33 th. ed.: London: Pharmaceutical Press; 2002.
19. British National Formulary. 49 ed. London: Royal Pharmaceutical Society; March, 2005.

Recibido: 11 de octubre de 2006. Aprobado: 17 de noviembre de 2006.

Dra. *Dulce María Calvo Barbado*. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Calle 44 esq 5ta Ave No. 502, Miramar, municipio Playa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: dulce@mcdf.sld.cu, miriam@mcdf.sld.cu, ibis@mcdf.sld.cu

[1 Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora instructora.](#)

[2 Master en Farmacoepidemiología. Profesora Auxiliar.](#)

[3 Especialista de II en Medicina interna. Profesora Auxiliar](#) 

Calle 23 # 177 entre N y O - Edificio Soto, Piso 2

Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400

Cuba



ecimed@infomed.sld.cu