

## Análisis Costo-Eficacia de la Terapia con Cremas de Propóleos para el Pie Diabético en Cuba

Isis Beatriz BERMÚDEZ CAMPS <sup>1\*</sup>, Manuel COLLAZO HERRERA <sup>2</sup>,  
Celso SUÁREZ LESCAY <sup>3</sup>, Victoria FRÓMETA RÍOS <sup>4</sup> & Niobalis Franco PÉREZ <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Oriente. Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas.  
Departamento de Farmacia. Patricio Lubumba s/n. Santiago de Cuba. Cuba

<sup>2</sup> Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos.  
19 de Mayo y Amezaga. Ciudad de La Habana. Cuba

<sup>3</sup> Hospital Militar "Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba. Cuba

<sup>4</sup> Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Saturnino Lora". Santiago de Cuba. Cuba

<sup>5</sup> Hospital "Salvador Allende". Ciudad de la Habana. Cuba

---

**RESUMEN.** Se desarrolló un estudio clínico con el objetivo de demostrar las ventajas económicas y sociales del uso de una crema elaborada con el propóleo recolectado en la región de Manzanillo en Cuba, en una muestra de 120 pacientes diabéticos atendidos en los servicios de Angiología de dos hospitales de la provincia de Santiago de Cuba, y uno de Ciudad de La Habana. Se realizó un diseño experimental de comparación inter-individual o en grupos paralelos, a doble ciego, controlado y con asignación aleatorizada del tratamiento. La relación costo-eficacia se desarrolló a partir de la técnica de evaluación económica de medicamentos denominada Análisis Costo-Efectividad, cuya única diferencia con la seleccionada para la presente investigación, es el nivel de efectos en términos de salud que tiene en consideración, que refleja condiciones reales para la intervención médica. La relación costo-eficacia obtenida con la nueva formulación, a ambas concentraciones fue mejor que la alcanzada con la medicación habitualmente empleada para tratar al paciente con pie diabético, alcanzándose una reducción de dicho costo, con respecto a la terapia habitual de un 41.8% con la formulación al 10% y de un 43.2% con la preparada al 15%, con una mayor efectividad terapéutica que el tratamiento convencional, por lo que incuestionablemente la crema de propóleos sometida al estudio, constituye una terapia mucho más ventajosa desde el punto de vista económico que la habitual.

**SUMMARY.** "Analysis Efficacy Cost of the Therapy with Propolis Creams for the Diabetic Foot in Cuba". The clinic study was made with the objective to demonstrated the economic and clinical benefit of the use of a cream with Cuban propolis collected in the Manzanillo area, Granma province. The study was realized in 120 diabetic patients who were assisted by the Service of Angiology in 3 Cuban hospitals, two hospitals of the Santiago de Cuba and one hospital of Havana city. The clinic assay was carried out according to the Helsinki Declaration 13, in Phase II, enclosure, double blind, controlled, contingent, stratified according to the size of the hurt and in several centers, with interindividual or in parallel comparison. The relation efficacy-cost was calculated through of the technique to economic evaluation of drugs, known as analysis cost- effectiveness. This analysis has a difference with the relation used in this study that it is to reflect the real conditions for the medical intervention. The relation efficacy-cost obtained with the new formulation, to both concentrations it was better that the obtained with the habitual therapy used for treatment to patients with diabetic foot. We obtained a reduction of the cost with respect to habitual therapy to 41.8% with the formulation to 10% and 43.2% with the elaborated to 15%, with a greatest therapeutic efficacy what the conventional therapy, by that the propolis cream is a therapy with advantage clinical and economic.

---

### INTRODUCCIÓN

El pie diabético constituye una patología de tratamiento prolongado, muchas veces de hospitalización y en el peor de los casos de amputación debido a la infección. por gérmenes gram (+) y gram (-). La literatura destaca <sup>1</sup> que esta

enfermedad es la consecuencia más temida de las angiopatías periféricas y responsable de que entre el 40% y el 50% de las amputaciones se realicen a pacientes diabéticos. En nuestro país, el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculare (INACV) realizó un censo de amputa-

**PALABRAS CLAVE:** Apicultura, Costo, Eficacia, Propóleos, Farmacoeconomía,  
**KEY WORDS:** Apiculture, Cost, Efficacy, Propolis, Pharmacoeconomics.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: isisb@cnt.uo.edu.cu

dos en el municipio Cerro, de Ciudad de La Habana durante el año 1988, que reveló que el 1,6% de los diabéticos de esta localidad ha sufrido una amputación y el 76,0 % es portador del pie diabético <sup>1</sup>.

La búsqueda de una terapéutica efectiva, económica y segura para el paciente, afectado por estas lesiones, ha dado lugar a numerosas investigaciones y actualmente son muchos los medicamentos usados pero pocos los útiles <sup>2</sup>. Estos antecedentes motivaron que el Departamento de Farmacia de la Universidad de Oriente en 1992, elaborara una crema a partir del propóleos recolectado en la región de Manzanillo que facilitara su empleo clínico, con el objetivo de demostrar las ventajas terapéuticas y económicas del uso de dicha forma farmacéutica en pacientes con pie diabético.

## MATERIALES Y METODOS

### *Preparación de la muestra*

Para la elaboración del extracto blando se utilizó propóleos materia prima, suministrado por el sectorial de Salud Pública de la región de Manzanillo, provincia Granma. Para el estudio se tomaron nueve lotes recolectados en dicha región, en los meses: Enero-Febrero 1996 (Lote 001), Marzo-Abril 1996 (Lote 002), Agosto-Septiembre 1997 (Lote 003), Marzo-Abril 1998 (Lote 004), Abril-Mayo 1999 (Lote 005), Agosto-Septiembre 1999 (Lote 006), Enero-Febrero 2000 (Lote 007), Marzo-Abril 2000 (Lote 008) y Noviembre-Diciembre 2000 (Lote 009). A todos estos lotes se le determinaron los parámetros de calidad según lo especificado, para el propóleos bruto en la Norma Técnica de Tintura de Propóleos de 1992 del Laboratorio Biológico y Farmacéutico <sup>3</sup>.

Comprobada la calidad de la materia prima se procedió a elaborar el extracto blando, según el método descrito por Cuellar *et al.* <sup>4</sup>. Una vez estandarizado el extracto blando, se llevó a cabo un estudio de compatibilidad con los excipientes candidatos de la formulación y luego se elaboró el sistema medicamentoso aplicando un diseño factorial 3 <sup>2</sup>; la formulación óptima seleccionada fue preparada al 10% y al 15% por el método de fusión <sup>5</sup>, teniendo en cuenta que en la literatura consultada <sup>6</sup>, se reporta que para la piel, las tinturas elaborados con este apifármaco por debajo del 10%, no resultan eficaces en el tratamiento, siendo las preparadas al 20% y al 30% irritantes.

Se tomaron testigos que fueron sometidos a estudios tecnológicos, por el Laboratorio de

Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Oriente, y microbiológicos por el Departamento de Infección Hospitalaria del Laboratorio de Higiene y Epidemiología de Santiago de Cuba.

### *Ensayo clínico*

Se desarrolló el ensayo en una muestra de 120 pacientes que acudían a los Servicios de Angiología del Hospital Militar "Joaquín Castillo Duany", del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba y el Hospital "Salvador Allende" de Ciudad de la Habana con lesiones en los miembros inferiores, en el período comprendido entre Diciembre de 1996 a Mayo del 2000.

El estudio clínico se llevó a cabo según lo normado en la Declaración de Helsinki, con un diseño experimental de comparación interindividual o en grupos paralelos, a doble ciegas, controlado, multicéntrico, con selección de la muestra randomizada, teniendo en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y salida previos al ensayo.

*Criterios de inclusión.* Pacientes hospitalizados o ambulatorios, de ambos sexos, cualquier raza, mayores de 15 años y menores de 75 años con Diabetes tipo II y diagnóstico positivo de pie diabético neuroinfeccioso, que no consumieran bebidas alcohólicas y que no hubieran recibido suplementos vitamínicos ni antioxidantes en los tres meses anteriores al inicio de este ensayo, así como que otorgaran su consentimiento para participar en el mismo.

*Criterios de exclusión.* Pacientes que no aceptaran ser incluidos en el ensayo, que no cumplieran con los criterios de inclusión y que presentaran hepatopatías, nefropatías, linfangitis o gangrenas, eczemas, urticarias, problemas de tiroides y asma bronquial, así como, individuos con historial de hipersensibilidad y alergia a las abejas, picaduras de éstas y productos apícolas. Se excluyeron las mujeres embarazadas para evitar complicaciones durante este período.

*Criterios de salida.* Pacientes que abandonaran voluntariamente el ensayo, que no cumplieran los requisitos del tratamiento, que presentaran reacciones adversas que pudieran agravar su lesión, así como, aquellos que fallecieran. En todos los casos de salida del estudio, se anotó detalladamente la razón y se tuvo en cuenta en el análisis de los resultados.

La muestra objeto de estudio en cada hospital sometido a estudio se dividió en 3 grupos experimentales: el Grupo A integrado por voluntarios enfermos tratados con la crema al 10%,

el Grupo B constituido por voluntarios enfermos tratados con la crema al 15% y el Grupo C, representado por voluntarios enfermos tratados con la terapia habitual.

### **Esquema de tratamiento**

Grupos A y B: fomentos de suero fisiológico durante 20 min y crema de propóleos al 10% y al 15% según grupo de tratamiento <sup>7,8</sup>. Grupo C: fomentos de suero fisiológico al 0,9 % o permanganato de potasio desde 1x8000 hasta 1x20000 o ácido bórico al 0,5% y al 1% o ácido acético al 0,7% durante 20 min y crema de nitrofurazona o sulfadiacina de plata o neomicina o gentamicina o factor de crecimiento, según criterio médico.

### **Otros tratamientos específicos**

Durante la administración de los regímenes terapéuticos en estudio se mantuvo la terapia con hipoglicemiantes y la relacionada con el control de las complicaciones que presentaban los pacientes, siendo supervisada las mismas por el personal de enfermería y el farmacéutico clínico vinculado a la investigación. No se usaron otros tratamientos específicos; si se utilizaban se consideró una violación del protocolo y los pacientes fueron excluidos del mismo.

La valoración general se ejecutó cada 10 días según los criterios: Igual, Mejorado, Curado, Empeorado, establecidos por el personal médico.

### **Evaluación de la relación costo-eficacia**

Para el análisis de la relación costo-eficacia se partió de un tipo de evaluación económica muy similar el análisis costo-efectividad, cuya única diferencia con la seleccionada para la presente investigación, es el nivel de efectos que tiene en consideración, que refleja las condiciones reales para la intervención médica <sup>9,10</sup>.

En este estudio, la unidad de beneficios en términos de salud que se desea obtener es la eficacia, que es una medida del efecto o resultado de una tecnología o procedimiento médico concreto utilizando condiciones ideales <sup>11</sup>. En la presente investigación se parte de un ensayo clínico en fase III, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad del propóleos en el pie diabético por comparación con las alternativas disponibles. Por esta razón, la evaluación se desarrolla de modo controlado, ya que se utiliza la aleatorización y la técnica a doble ciego, se establecen criterios de inclusión y exclusión, dosis bien definidas y duración fija del tratamiento; aspectos estos que no se tienen en cuenta cuando la unidad de beneficio es la efectividad.

Las cremas de propóleos al 10% y al 15% fueron elaboradas manualmente en los servicios farmacéuticos de los hospitales seleccionados, para llevar a cabo la presente investigación. Los costos de adquisición de estas cremas, se calcularon en valores monetarios y se obtuvo utilizando las ecuaciones matemáticas tomadas de la literatura revisada <sup>12-15</sup>.

Una vez obtenido el costo total de adquisición de las cremas de propóleos se calculó el costo total del tratamiento para un paciente ingresado en el Servicio de Angiología, de cada uno de los hospitales investigados, a través de la expresión matemática:

$$\text{Costo total del tratamiento} = Cm \times Tt,$$

donde  $Cm$  = Costo medio diario del tratamiento hospitalizado y  $Tt$  = Tiempo medio de tratamiento hospitalizado.

Para calcular el costo medio diario del tratamiento se partió del valor de éste en un paciente hospitalizado en el servicio de Angiología por día, sin recibir medicación durante el período de la investigación (Diciembre 1996 a Mayo 2000), el cual se obtuvo a partir de los datos suministrados por el Departamento de Contabilidad de los hospitales seleccionados para este ensayo. A dicho dato se le adicionó el costo de la formulación propuesta de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Cm = Cp + Ct$$

donde  $Cp$  = Costo del paciente hospitalizado sin recibir medicación y  $Ct$  = Costo total de adquisición de las cremas de propóleos.

En relación con el costo total del tratamiento para la terapia habitual, se procedió de modo similar, pero tomando como valor al costo medio del tratamiento del paciente hospitalizado, información que fue suministrada por el Departamento de Contabilidad de cada hospital, así como el costo de producción de los medicamentos usados en la terapia habitual, de acuerdo a lo registrado por la industria farmacéutica que los produce y que utiliza en su cálculo la siguiente expresión referida en la literatura para este tipo de estudio <sup>9</sup>:

$$Ct = Mp + Im + E + St + D$$

donde  $Ct$  = Costo total,  $Mp$  = Costo de materiales,  $E$  = Energía,  $Im$  = Costo de insumos de materiales de limpieza,  $St$  = Salario y  $D$  = Depreciación.

El cálculo del tiempo medio de tratamiento del paciente hospitalizado que recibieron las cremas objeto de evaluación, así como la terapia habitual fue calculado a partir de los 120 pacientes ensayados, seleccionando todos aquellos con criterio de curado, teniendo en cuenta que si a los 30 días de recibir medicación egresaba del centro hospitalario con criterio de mejorado, se seguía el mismo tratamiento hasta su curación en servicio ambulatorio con ingreso domiciliario, con la finalidad de no introducir sesgos en la investigación. Por lo tanto, se tomó como unidad de eficacia para la medición, a todo paciente tratado que resultase como un caso curado.

Finalmente el costo total del tratamiento calculado, se relacionó con la eficacia alcanzada en el estudio clínico realizado, a través de la siguiente expresión que se indica a continuación, donde RCE = Relación costo eficacia:

$$RCE = \frac{\text{Costo total del tratamiento}}{\text{Eficacia del tratamiento}}$$

El valor obtenido se comparó con el de la terapia que habitualmente es utilizada para el tratamiento de la afección objeto de estudio, determinando cuál es la mejor relación costo-eficacia para valorar las ventajas económicas de la nueva formulación <sup>12-17</sup>.

**RESULTADOS**

Tradicionalmente las lesiones en los miembros inferiores que se desencadenan en los pacientes diabéticos, constituyen una enfermedad refractaria a cualquier tipo de tratamiento. Estos pacientes, cuando son sometidos a la terapia que habitualmente se emplea, tienen un período medio de curación de 57 días.

El propóleo es un producto natural de fácil alcance, con ventajas terapéuticas que han sido demostradas a través de este estudio, pues el período de curación de los pacientes tratados con la misma fluctúa entre 29 días (crema al

10%) y 30 días (crema al 15%), ya que el producto ensayado combina, por su constitución química, propiedades antimicrobianas y antioxidantes, que favorecen la evolución satisfactoria del paciente lesionado; así, la introducción de la nueva formulación en el tratamiento de estas afecciones proporcionará ventajas clínicas ya expuestas en este trabajo y económicas que a continuación abordaremos.

El costo de adquisición de las cremas de propóleos de producción nacional para las formulaciones al 10% y al 15% fue de \$ 2,10 por 100 gramos, siendo el costo unitario de \$0,53, teniendo en cuenta que cada unidad de producto corresponde a 25 g con el cual puede curarse un paciente en 29 días, al ser tratado con la crema al 10% y en 30 días al ser empleada la misma pero al 15%.

El cálculo del costo diario de un paciente hospitalizado en el servicio de Angiología de los hospitales, donde fue realizado el presente ensayo, se realizó sin medicación y con el empleo de la misma y se expone en la Tabla 1.

Como era de esperar el menor costo medio diario de un paciente hospitalizado en el servicio de Angiología lo tiene la alternativa sin el empleo de la medicación, después le sigue la opción de utilización de las cremas de propóleos y el costo medio más alto lo alcanza la administración de la terapia habitual para los pacientes.

En relación con el cálculo del importe en el costo total del tratamiento de un paciente en cada hospital, se obtuvo teniendo en cuenta el período medio de días recibiendo las terapias sometidas a ensayo, que fue calculado como se muestra en la Tabla 2.

Como se puede apreciar, los menores costo totales del tratamiento por paciente corresponden al empleo de las cremas de propóleos al 10 % y 15 %, y el tratamiento más costoso lo tiene la utilización de la terapia habitual para los pacientes.

A partir de estos resultados se calcula el por-

Servicio de Angiología	Costo medio diario sin medicación (\$/paciente)	Costo medio diario con terapia habitual (\$/paciente)	Costo medio diario con cremas de propóleos (\$/paciente)
Hospital Provincial	27,96	34,65	28,46
Hospital Militar	10,71	13,67	11,21
Hospital S. Allende	84,93	91,62	85,43

**Tabla 1.** Costo medio diario de un paciente hospitalizado en el Servicio de Angiología.

Servicio de Angiología	Costo total del tratamiento con la crema al 10 % (\$/paciente)	Costo total del tratamiento con la crema al 15 % (\$/paciente)	Costo total del tratamiento con la terapia habitual (\$/paciente)
Hospital Provincial	825,34	853,08	1975,05
Hospital Militar	325,09	336,30	779,19
Hospital S. Allende	2477,47	2562,9	5222,34

**Tabla 2.** Costo Total del Tratamiento en el Servicio de Angiología.

centaje de reducción del costo total del tratamiento de un paciente con las cremas de propóleos al 10% y al 15% con respecto a la terapia habitual, obteniéndose una reducción del mismo de un 41,8% y en un 43,2%, respectivamente, del valor de esta última alternativa de tratamiento.

Para él calculo de la relación costo-eficacia en los servicios de Angiología de los tres hospitales investigados, se partió del % de eficacia obtenido como caso curado en cada alternativa de tratamiento, que en el caso de la crema de propóleos al 10% fue de 72,5% y con la crema de propóleos al 15% fue del 67,5%, en tanto que con la terapia habitual sólo alcanzó el 20,0%. Con estos datos se procedió a calcular la relación costo-eficacia medio, que expresa la relación existente entre los costos más relevantes y el valor de eficacia obtenida para cada alternativa de tratamiento en el estudio. La relación costo-eficacia medio establece una comparación entre el costo por unidad de eficacia de las opciones evaluadas, indicadores que se expresaron en la Tabla 3.

Como puede observarse, un caso curado con la crema de propóleos al 10% y al 15% cuesta menos y resulta más eficaz que un caso curado con la terapia habitual, siendo la formulación al 10% la que posee la mejor relación costo-eficacia. Este comportamiento se observó en los tres hospitales donde se llevó a cabo la investigación. Al mismo tiempo los valores obtenidos de la RCE en los tres hospitales son diferentes, al-

canzándose la mejor relación costo-eficacia en el Hospital Militar.

### DISCUSIÓN

En la actualidad no puede hablarse de terapéutica sin mencionar los costos<sup>18,19</sup>. Es necesario considerar este aspecto cuando se tienen que evaluar dos fármacos o una combinación de medicamentos similares en propiedades microbiológicas, farmacológicas y toxicológicas; el criterio económico se incorpora buscando la alternativa menos costosa<sup>20,21</sup>.

Por tal razón, la evaluación farmacoeconómica es considerada como un instrumento de análisis, ya que mediante el empleo de estas técnicas analíticas se intentan medir los costos en que se incurren al utilizar una tecnología sanitaria frente a otras opciones y las repercusiones en el bienestar<sup>22</sup>, para seleccionar las alternativas farmacoterapéuticas más eficientes. Los estudios farmacoeconómicos deben servir, en primer lugar, para ayudar en la toma de decisiones y no para sustituirla, ya que utilizados correctamente aportan una información primordial en el proceso de decisión<sup>23</sup>.

Aunque tradicionalmente la eficacia sin relación con el costo era el criterio principal de selección de una opción terapéutica, en la actualidad la relación entre costos y efectos se está abriendo paso como criterio de selección que garantice una utilización de los recursos más racional. Asimismo, la farmacoeconomía debe ser un instrumento de decisión que permita la se-

Servicio de Angiología	RCE del tratamiento con la crema al 10 % (\$/caso curado)	RCE del tratamiento con la crema al 15 % (\$/caso curado)	RCE del tratamiento con la terapia habitual (\$/caso curado)
Hospital Provincial	1138,4	1264,0	9875,0
Hospital Militar	448,4	498,0	3896,0
Hospital S. Allende	3417,0	3797,0	26112,0

**Tabla 3.** Relación Costo-Eficacia (RCE) Media de los distintos Tratamientos.

lección y utilización racional de los medicamentos, y su aplicación debe realizarse tanto por el hospital, como por el resto de los agentes que inciden, directa o indirectamente, sobre el consumo de medicamentos que en él se realiza <sup>24</sup>.

El cálculo del costo total del tratamiento de un paciente hospitalizado en los servicios de Angiología de los tres hospitales incluidos en este ensayo, referido en el acápite anterior, evidencia que resulta más costosa la terapia de un paciente con la medicación habitualmente empleada que con el tratamiento de las cremas de propóleos, dado a que este último, por sus ventajas clínicas, reduce la estadía del enfermo en el centro hospitalario, disminuyendo los gastos que esta patología puede ocasionarle al país, además de aumentar la actividad productiva del paciente, ya que se reduce la invalidez total o parcial que ocasiona esta afección a los mismos.

Es importante destacar que los costos de las terapias empleadas fueron menores en el Hospital Militar, debido a que en el mismo el Servicio de Angiología cuenta con un menor número de camas, y de personal médico y paramédico que participa en la atención del paciente. Sin embargo, en todos los hospitales los costos de las nuevas terapias siempre fueron inferiores a los obtenidos con la terapia habitual.

La determinación de la relación costo-eficacia coincide con lo discutido anteriormente, y demuestra que la crema de propóleos constituye una terapia con ventajas clínicas y socioeconómicas que incuestionablemente dará solución, sobre bases científicas, a la problemática que actualmente se enfrenta en el tratamiento de pacientes diabéticos con lesiones en sus miembros inferiores.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahía, MV & L.P. Pérez (2000) *Rev. Cub. Angiol. Cir. Vasc.* **1**: 64-8
2. Limoa, M. & L. Mauro (1995) *Ostomy Wound Damage* **41**: 48-60
3. Norma Técnica. Propolina. Tintura (1992) Documento Tecnológico. Laboratorios Biológicos y Farmacéuticos. Ciudad de La Habana.
4. Cuellar, A., N. Rojas & J. Martínez (1990) *Rev. Cub. Farm.* **24**: 51-8
5. Ugarte, R. (1975) *Tecnología de la Producción de Preparados Farmacéuticos Semisólidos*, Ed. Científico-Técnica, La Habana, págs. 52-159.
6. Braileanu, A.C. (1970) *Investigaciones relativas a algunas formas farmacéuticas con propóleos*. En: Apimondia, Rumania, págs. 149-77.
7. Hanson, P. (1994) *Optimal treatment of the venous ulcers in elderly patients*. Suecia, págs. 323-30.
8. Partsch, H. & M.A. Horakova (1994) *Wren. Med. Wochenschr.* **144**: 242-9.
9. Sacristán, J.A., X. Badía & J. Rovira. (1995) *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Editores médicos SA, España, págs. 48-52
10. SOIKOS (1996) *Glosario de términos y conceptos de uso frecuente en la evaluación económica de medicamentos y programas sanitarios*. Ed. Química farmacéutica Bayer, Barcelona; págs. 86-30
11. Collazo, M. & N. Casadement (2001) *Rev. Pan. Salud Pública* **10**: 2 63-7.
12. Portuondo, P.F. (1985) *Economía de empresas industriales. 2ª parte*. Ed. Pueblo y Educación, Cuba, págs. 416- 23.
13. Fernández, C.P. (1990) *Farm. Clin.* **7**: 18-21
14. Fernández, C.P. (1990) *Farm. Clin.* **7**: 32-7
15. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (1997) *Guidelines for economic evaluation of pharmaceutical*. 2<sup>nd</sup> ed. Ottawa, Canadá: CCOHTA,. Disponible en Internet www.ccohta.ca
16. Chrischilles, E.A., D.K.Helling & C. R. Aschoff. (1989) *Drug Intell. Clin. Pharm.* **23**: 417-21.
17. Hayes, L. (1993) *Am. J. Hosp. Pharm.* **50**: 242-5.
18. Palumbo, F.B., S.W. Schondelmeyer, D.W. Miller & S.M. Speedie (1992) *Am. J. Hosp. Pharm.* **49**: 177-85.
19. Ried, L.D., T. E. West, P. Martin & W. Force. (1991) *Am. J. Hosp. Pharm.* **48**: 211-9.
20. Barr, J.T. & G. E. Schumacher (1991) *Decision analysis and pharmacoeconomic evaluations*. En: Principles of pharmacoeconomics (J.L. Botman, R.J. Townsend y W.F.Mc Ghan, eds.) Harvey Whitney Books Company; Cincinnati. págs. 112-33.
21. Shorb, G.S. (1993) *Am J Hosp Pharm.* **50** (Supl 4): 54-6.
22. Seoane, E. (1995) *La farmacoeconomía en el hospital*. En Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos (J. Sacristán, X. Badía y J. Rovira, eds.) Editores Médicos, Madrid, págs. 169-83.
23. Mc Donald, R.C. & C. Copley-Merriman. (1995) *Integración de la evaluación económica de medicamentos dentro de la industria farmacéutica*. En: Sacristán, J., Badía, X. y Rovira, J. (eds). Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Editores Médicos, Madrid, págs. 203-16.
24. Collazo, M., J. Cardenas, R. Gonzalez, R. Miyar, A.M. Galvez & J. Cosme (2002) *Rev. Pan. Salud Pública* **12**: 359-65.