

Evaluación de un Programa Educativo en Pacientes Ambulatorios que Consumen Antagonistas de los Receptores Histamínicos H2

Catalina DOMEQ¹, Pablo APUD² y Claudio PAULOS¹

¹ *Asignatura de Farmacia Clínica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Casilla N° 233, Correo 1, Santiago, Chile.*

² *Farmacia Francia, Moneda 939, Santiago, Chile.*

RESUMEN. Fue de interés identificar el grado de conocimiento y cumplimiento del tratamiento y el impacto que tiene, en estos aspectos, un folleto educativo entre los pacientes que reciben terapia con antagonistas de los receptores de histamina H2. Se cuantificó el cambio del nivel de conocimiento y cumplimiento de tratamiento en dos fechas diferidas en el tiempo, una previa y otra posterior a la entrega del folleto, a 136 pacientes portadores de una patología gastrointestinal y que concurren a una Farmacia Privada. Hubo un incremento en el grado de conocimiento y cumplimiento del tratamiento de la primera a la segunda entrevista. Se destaca la función educativa del Farmacéutico.

SUMMARY. "Evaluation of an Educational Program on Ambulatory Patients Consuming Histamine H2-receptor Antagonists". The aim of the present study was to identify the degree of knowledge about and compliance with the treatment with histamine H2-receptor antagonists among 136 patients attended at a community pharmacy, and to estimate the impact of an educational pamphlet on the patient compliance in two interviews. The patients showed an increasing degree of knowledge and compliance of the treatment. The educational mission of the Pharmacist is emphasized.

INTRODUCCION

El conocimiento y entendimiento por parte del paciente de las instrucciones y objetivo de la terapia medicamentosa y no medicamentosa que recibe está asociada a una actitud positiva al medicamento y, por lo tanto, a un mejor cumplimiento del tratamiento prescrito^{1,3}. Para lograr esto es fundamental el grado de comunicación que pudiere existir entre profesionales de la salud y el paciente^{1,4,6}. A mayor comunicación se obtiene un mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente^{1,7}.

Se cree que entre un 5 a un 10% de la población desarrolla una úlcera péptica durante su vida, una enfermedad crónica que afecta más al sexo masculino^{4,8,9}. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una recurrencia después de un año del diagnóstico^{1,10}. Esta recurrencia se debe en muchos casos al incumplimiento de tra-

PALABRAS CLAVE: Incumplimiento; Conocimiento; Educación; Antagonista de receptores Histamínicos H2.

KEY WORDS: Non-compliance; Education; Knowledge; Histamine H2-receptor Antagonist.

tamiento por parte del paciente en la mantención tanto del tratamiento farmacológico como no farmacológico (consumo de cigarillo, alcohol, aliños, frituras) ⁴. También puede estar relacionada a otros factores de riesgo como secreción excesiva de jugo gástrico, duración de la úlcera, edad, sexo, dieta e ingestión de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos y el stress ^{4,8}. Los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica, en este momento, son los antiácidos y los inhibidores de los receptores de histamina H2. La introducción al mercado farmacéutico de estos últimos determinó un avance significativo en el tratamiento de la úlcera péptica, ya que la mayoría de ellas se curan en ocho semanas de tratamiento con este tipo de fármacos ¹⁰.

Este trabajo trata de identificar el grado de conocimiento y cumplimiento del tratamiento de la terapia de los antagonistas H2 entre los pacientes atendidos en una Farmacia Privada con el fin de evaluar el impacto de un folleto educativo en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

PACIENTES Y METODOS

Se efectuó un seguimiento prospectivo a 136 pacientes mediante la realización de dos entrevistas (anamnesis farmacológica), diferidas en el tiempo, en el período comprendido entre mayo y setiembre de 1990.

Se incluyó a todos aquellos pacientes que acudieron a una Farmacia Privada a adquirir un antagonista de los receptores de histamina H2 (cimetidina, ranitidina o famotidina).

Se definió como *anamnesis farmacológica de ingreso* a la historia de los medicamentos consumidos por el paciente al momento de su entrevista, así como aspectos de su patología y factores asociados al tratamiento. En ella se identificó al paciente según nombre, sexo, edad y algunos antecedentes socio-económicos. En los casos en que el paciente consumía algún antagonista de los receptores de histamina H2 se investigó si conocía el nombre genérico o marca registrada, dosis unitarias (precisando los miligramos de principios activos contenidos en la forma farmacéutica), duración del tratamiento, frecuencia de administración, riesgo de la terapia (especialmente en relación a reacciones adversas), forma de administración y razón de la indicación del fármaco.

En el aspecto no farmacológico se consideró si el paciente conocía su patología y el carácter crónico de ella y si explicaba sus principales manifestaciones y la necesidad del control médico, además de su dieta y cuidados a seguir en lo referente al consumo de café, alcohol y cigarrillos. Se precisó si el paciente cumplía o no con los aspectos de tratamiento farmacológico, esto es: nombre genérico y/o marca registrada del medicamento prescrito, duración del tratamiento, dosis unitarias y frecuencia. En el aspecto no farmacológico, se consideró si respetaba las indicaciones de dieta, reposo, la prohibición de ingesta de café, alcohol y tabaco y si concurría a control médico. Paralelo a la realización de esta anamnesis se le entregó al paciente un folleto educativo que contenía información acerca del uso del antagonista de los receptores de histamina H2 y que consideró los siguientes aspectos: presentación, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas, posología, duración del tratamiento y consejos de administración. Con respecto a información no medicamentosa se consideró: control de dieta, stress y evitar la ingesta de café, alcohol y cigarrillos.

En la segunda entrevista *-anamnesis farmacológica de evaluación-* se consideraron los mismos aspectos de conocimiento y cumplimiento de tratamiento detallados en la primera entrevista. Además, se incluyeron parámetros de control de lectura del folleto educativo, esto es, si el paciente narró su contenido y se consignó su impresión acerca de la entrega de material informativo escrito.

Se cuantificó el grado de conocimiento y cumplimiento de tratamiento farmacológico y no farmacológico asignando a cada uno de los factores en estudio entre 0,5 a 2 puntos, totalizando *-para cada uno de los aspectos-* un máximo de seis. De acuerdo al puntaje obtenido se calificó el grado de cumplimiento de tratamiento o conocimiento *malo* con un puntaje entre 0 a 1 punto, *deficiente* entre 2 a 3 puntos, *regular* entre 3,5 a 5 puntos y *bueno* 6 puntos. Las categorías malo y deficiente fueron catalogadas como *inacceptable* y las regular y bueno como *aceptable*.

Los datos fueron procesados en un Computador Data General. En el análisis estadístico se aplicaron los test de "T" de student y Chi cuadrado. Se dio nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los 136 pacientes ingresados al estudio presentaron alguna patología gastrointestinal, de los cuales 48 fueron mujeres (35,3%). El promedio de edad de todos los pacientes fue de $44,2 \pm 8,6$ años. La diferencia de edad observada entre ambos sexos no fue estadísticamente significativa. El grupo minoritario correspondió a pacientes mayores de 65 años y el más numeroso fue el de los menores de 45 años. Esta misma tendencia se observó entre las mujeres y los varones.

Se encontró que 77 pacientes (56,6%) consumían algún antagonista de los receptores de histamina por úlcera, el 30,1% por reflujo y el 13,3% restante por otros motivos. El 28,7% concurría por primera vez al médico, el 19,1% se automedicaba y el 47,8% llegó con una prescripción médica.

Factores asociados	Grado de conocimiento no farmacológico		
	1a. entrevista promedio \pm DS	2a. entrevista promedio \pm DS	Significación t g.l. p=0,05
<i>Sexo</i>			
Mujeres	5,0 1,1	5,6 0,7	3,1 94 <
Hombres	5,1 1,0	5,6 0,7	3,7 174 <
<i>Edad</i>			
\leq 44 años	4,9 1,2	5,5 0,7	3,9 136 <
45 - 64 años	5,3 0,9	5,8 0,6	2,9 112 <
\geq 65 años	4,8 1,2	5,5 0,8	1,7 18 >
<i>Escolaridad</i>			
Básico - Medio	5,1 1,0	5,6 0,7	3,2 136 <
Universitario - Superior	5,0 1,2	5,6 0,6	3,8 132 <
<i>Patología</i>			
Úlcera	5,4 0,8	5,7 0,6	2,8 152 <
Reflujo	4,8 1,1	5,6 0,7	4,1 80 <
Otros	4,3 1,3	5,1 1,1	2,1 34 <
<i>Número de control</i>			
Primera vez	4,4 1,2	5,4 0,8	4,0 76 <
Más veces	5,3 0,9	5,7 0,6	3,6 192 <

Tabla 1. Factores asociados al grado de conocimiento no farmacológico.

En la Tabla 1 se observa que hubo cambios estadísticamente significativos en el puntaje del grado de conocimiento no farmacológico, con respecto a los promedios obtenidos por los pacientes durante la primera y segunda entrevista, en relación a los factores en estudio. En las mujeres el promedio en la primera entrevista es de $5,0 \pm 1,1$ y en la segunda entrevista es de $5,6 \pm 0,7$ ($t = 3,1$; g. l. = 94; $p < 0,05$), en tanto que en los hombres en la primera entrevista obtuvieron $5,1 \pm 1,0$ y en la segunda $5,6 \pm 0,7$ ($t = 3,7$; g. l. = 174; $p < 0,05$). Los menores de 44 años tuvieron en la primera entrevista un $4,9 \pm 1,2$ y en la segunda $5,5 \pm 0,7$ en el grado de conocimiento no farmacológico ($t = 3,9$; g. l. = 136; $p < 0,05$). Los pacientes entre 45 a 64 años obtuvieron en la primera entrevista $5,3 \pm 0,9$ y en la segunda $5,8 \pm 0,6$ ($t = 2,9$; g. l. = 112; $p < 0,05$). Los que no mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron los pacientes mayores de 65 años. Los pacientes con nivel de escolaridad básico-medio, al igual que los universitarios, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la primera y segunda entrevista. También se apreció una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con úlcera, $5,4 \pm 0,8$ en la primera entrevista y $5,7 \pm 0,6$ ($t = 2,8$; g. l. = 152; $p < 0,05$) en la segunda, al igual que los que presentaban reflujo. Y en los pacientes que habían acudido por primera vez al médico $4,4 \pm 1,2$ en la primera y $5,4 \pm 0,8$ en la segunda entrevista ($t = 4,0$; g. l. = 76; $p < 0,05$), al igual que aquellos pacientes que habían acudido varias veces.

<i>Factores asociados</i>	<i>Grado de cumplimiento no farmacológico</i>						
	1a. entrevista promedio \pm DS		2a. entrevista promedio \pm DS		Significación		
				t	g.l.	p=0,05	
<i>Sexo</i>							
Mujeres	3,4	1,5	3,9	1,5	1,5	94	>
Hombres	3,7	1,6	4,0	1,6	1,3	174	>
<i>Edad</i>							
<= 44 años	3,4	1,6	3,9	1,5	1,7	136	>
45 - 64 años	3,6	1,5	4,0	1,4	1,3	112	>
>= 65 años	3,3	1,7	3,7	1,5	0,6	18	>
<i>Escolaridad</i>							
Básico - Medio	3,6	1,5	4,0	1,5	1,6	136	>
Universitario - Superior	3,4	1,6	3,9	1,6	1,6	132	>
<i>Patología</i>							
Úlcera	3,5	1,6	3,8	1,4	1,6	152	>
Reflujo	3,8	1,4	4,2	1,4	1,4	80	>
Otros	3,2	2,1	3,6	2,0	0,7	34	>
<i>Número de control</i>							
Primera vez	3,8	1,6	4,4	1,6	1,6	76	>
Más veces	3,4	1,5	3,7	1,4	1,6	192	>

Tabla 2. Factores asociados al grado de cumplimiento no farmacológico.

No se encontró una variación estadística significativa en ninguno de los parámetros estudiados: sexo, edad, escolaridad, patología, y número de control (Tabla 2), en el grado de cumplimiento de los aspectos no farmacológicos del tratamiento.

En cuanto al promedio y factores asociados al grado de conocimiento farmacológico existen cambios estadísticamente significativos en todos los parámetros estudiados (Tabla 3). Se observó diferencia significativa en las mujeres, $4,3 \pm 0,8$ en la pri-

Factores asociados	Grado de conocimiento farmacológico					
	1a. entrevista promedio ± DS		2a. entrevista promedio ± DS		Significación	
				t	g.l.	p=0,05
<i>Sexo</i>						
Mujeres	4,3	0,8	5,2	0,6	5,5	94 <
Hombres	4,1	1,0	5,0	0,6	7,6	174 <
<i>Edad</i>						
<= 44 años	4,3	0,9	5,2	0,6	6,8	136 <
45 - 64 años	4,2	1,0	5,1	0,6	6,0	112 <
>= 65 años	4,5	1,0	5,1	0,7	1,6	18 >
<i>Escolaridad</i>						
Básico - Medio	4,2	0,9	5,2	0,6	7,9	136 <
Universitario - Superior	4,3	1,0	5,1	0,7	5,2	132 <
<i>Patología</i>						
Úlcera	4,4	0,9	5,2	0,6	6,7	152 <
Reflujo	4,1	1,0	5,2	0,6	6,0	80 <
Otros	4,1	0,9	4,8	0,7	2,3	34 <
<i>Número de control</i>						
Primera vez	3,9	1,0	5,0	0,6	5,8	76 <
Más veces	4,4	0,9	5,2	0,6	7,3	192 <
<i>Automedicación</i>						
Sí	3,9	0,7	4,7	0,7	4,2	50 <
No	4,3	0,9	5,2	0,6	8,5	218 <
<i>Prescripción</i>						
Médico	4,2	1,0	5,2	0,6	7,2	128 <
No médico	4,3	0,8	5,0	0,7	5,8	140 <

Tabla 3. Factores asociados al grado de conocimiento farmacológico.

mera entrevista y $5,2 \pm 0,6$ en la segunda ($t = 5,5$; g. l. = 94; $p < 0,05$), al igual que los hombres. Los pacientes menores de 44 años mostraron un promedio en la primera entrevista de $4,3 \pm 0,9$ y en la segunda de $5,2 \pm 0,6$ ($t = 6,8$; g. l. = 136; $p < 0,05$), al igual que los pacientes entre 45 y 64 años. Los que no presentaron una variación significativa fueron los pacientes mayores de 65 años, mientras que las personas con estudios básico-medio y universitarios mostraron una variación significativa, al igual que los pacientes con úlcera, los que presentaron reflujo, los pacientes que ingirieron los medicamentos por otros motivos y los que habían acudido por primera vez al médico, $3,9 \pm 1,0$ en la primera entrevista y $5,0 \pm 0,6$ en la segunda ($t = 5,8$; g. l. = 76; $p < 0,05$), como aquellos que habían concurrido varias veces al médico. Los pacientes que se automedicaban y los que presentaron una receta mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes obtenidos.

En cuanto al promedio y factores asociados al grado de cumplimiento farmacológico: sexo, edad, escolaridad, patología, número de control, automedicación y prescripción médica, no presentaron influencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

Al relacionar la influencia del grado de conocimiento en el grado de cumplimiento del tratamiento se encontró que un 78,7% de los pacientes tuvo un grado aceptable de cumplimiento del tratamiento farmacológico en la primera entrevista. Este porcentaje es mayor entre los pacientes con un grado de conocimiento aceptable, esto

Factores asociados	Grado de cumplimiento farmacológico					
	1a. entrevista promedio ± DS		2a. entrevista promedio ± DS		Significación	
				t	g.l.	p=0,05
<i>Sexo</i>						
Mujeres	4,9	1,4	5,2	1,3	1,2	94 >
Hombres	5,1	1,5	5,1	1,4	0,3	174 >
<i>Edad</i>						
<= 44 años	4,9	1,4	5,2	1,3	1,3	136 >
45 - 64 años	5,0	1,4	5,2	1,4	0,5	112 >
>= 65 años	4,9	1,4	5,2	1,3	0,5	18 >
<i>Escolaridad</i>						
Básico - Medio	5,0	1,4	5,2	1,3	0,7	136 >
Universitario - Superior	4,9	1,4	5,1	1,3	1,2	132 >
<i>Patología</i>						
Úlcera	4,7	1,6	5,0	1,5	1,2	152 >
Reflujo	5,3	1,1	5,5	1,0	0,9	80 >
Otros	5,2	1,2	5,2	1,2		
<i>Número de control</i>						
Primera vez			5,4	1,0		
Más veces	4,8	1,5	5,1	1,4	1,5	192 >
<i>Automedicación</i>						
Sí			4,0	1,6		
No	5,2	1,3	5,4	1,1	1,6	218 >
<i>Prescripción</i>						
Médico	5,5	1,0	5,6	0,9	0,8	128 >
No médico	4,5	1,6	4,8	1,5	1,2	140 >

Tabla 4. Factores asociados al grado de cumplimiento farmacológico.

es un 80,2%, y disminuyó a 74,2% entre los de conocimiento inaceptable; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($X^2 = 0,5$; g. l. = 1; $p > 0,05$).

Se encontró que en la segunda entrevista un 84,6% de los pacientes tuvo un grado de cumplimiento aceptable y un 15,4% un grado de cumplimiento no aceptable, pero todos (100%) presentaron un conocimiento farmacológico aceptable.

Un 53,7% de los pacientes tuvo un grado aceptable de cumplimiento del tratamiento no farmacológico. Este porcentaje es mayor entre los pacientes con un grado de conocimiento aceptable, esto es un 55,6% y disminuyó a 42,1% entre los de conocimiento no aceptable durante la primera entrevista; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($X^2 = 1,2$; g. l. = 1; $p > 0,05$).

En la segunda entrevista se vio que un 66,2% de los pacientes tuvo un cumplimiento del tratamiento aceptable. Este porcentaje fue levemente superior (66,9%) entre los pacientes con un grado de conocimiento aceptable y descendió a un 50% entre los de conocimiento no aceptable; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

DISCUSION

En relación al grado de conocimiento del paciente, existen numerosos estudios e investigaciones que demuestran el efecto o el impacto que tienen los programas o intervenciones educativas acerca de los medicamentos en el buen cumplimiento del

tratamiento, especialmente entre los pacientes crónicos. Sin embargo, existe poca información en relación a la magnitud del conocimiento del enfermo. En un estudio en que se midió el grado de conocimiento de la razón de la indicación de los pacientes, se encontró que el 75% de ellos los conocía ¹¹. En este trabajo, en que además se consideraron otros aspectos de conocimiento, tanto farmacológico como no farmacológico, se encontró un nivel superior para ambos en la primera entrevista, esto es, un 74,3% de los pacientes demostró un conocimiento aceptable de lo farmacológico y un 86,0% de lo no farmacológico.

Una vez entregado el folleto instructivo, se evaluó el conocimiento tanto farmacológico como no farmacológico; en la segunda entrevista, el conocimiento farmacológico aceptable aumentó a un 100% y el conocimiento no farmacológico a un 95,6%.

Se encontró que el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico aceptable fue de un 72,7%, porcentaje que supera el 50% informado en la literatura para pacientes crónicos ^{10,12,13}.

En cuanto a los factores asociados a la no adherencia de tratamiento no se encontró una tendencia clara de ellos, lo que coincide con lo informado por diversos autores; a la fecha sólo se han mencionado algunos factores de riesgo, como sería la edad, patología y relación médico-paciente, entre otros ^{3,10,12,14,15-18}. Por otro lado, los tratamientos de estas enfermedades necesitan de un cambio en los hábitos de vida que involucran tanto el grado de actividad permitido al paciente como a la alimentación y requieren de la eliminación del consumo de tabaco, café y alcohol. Esto determina un mayor incumplimiento no farmacológico ¹².

En este estudio se observó un alto conocimiento farmacológico y no farmacológico por parte del paciente, lo que coincide con la literatura que señala que los pacientes con mayor conocimiento son los que sufren de una patología de origen inmunológico o gastrointestinal ². En este estudio, un 78,7% cumplía con el tratamiento farmacológico y un 23,3% no lo cumplía, y está dentro del rango señalado por la literatura para este tipo de enfermos ^{10,19}.

Los pacientes de edad avanzada tienen un menor conocimiento de la administración del medicamento ^{17,20,21} y este estudio lo confirma, ya que los pacientes mayores de 65 años demostraron tener un menor conocimiento farmacológico y no farmacológico que aquellos pacientes de menor edad. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa entre mujeres y hombres en cuanto al conocimiento, contrario a lo señalado por otros autores donde las mujeres tienen un mayor conocimiento ^{14,22}.

Los hallazgos evidenciados en este estudio coinciden con los citados en la literatura ², en cuanto a que existe una relación positiva entre el grado de conocimiento y el grado de cumplimiento tanto farmacológico como no farmacológico, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ambas entrevistas.

En la literatura se encontraron variadas referencias que hacen mención del efecto positivo que tiene el entregar una información al paciente, ya sea por escrito, en forma oral o mediante un llamado telefónico del Químico-Farmacéutico, en el nivel de conocimiento, ya sea farmacológico o no, en el enfermo ^{18,23,24}. Del mismo modo se hace mención que una de las causas principales de incumplimiento del tratamiento es la falta de información y baja comprensión de las instrucciones dadas por el médico al paciente ^{1,3}. Esto se vio corroborado en este estudio, donde los pacientes me-

joraron su conocimiento del aspecto farmacológico o no de su terapia y también el cumplimiento del tratamiento luego de la entrega de un folleto educativo.

Cabe hacer notar, sin embargo, que el cambio en el aspecto de conocimiento no farmacológico fue mayor, alcanzando nivel de significación estadística, en algunos factores como edad, patologías y número de control, que lo observado en el cumplimiento del tratamiento, especialmente en lo no farmacológico, lo que no alcanzó una significación estadística.

CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que es más difícil para el paciente modificar hábitos de vida, como son el fumar, el beber y la ingesta de café, entre otros, que adicionar la administración de medicamentos.

Se debe tener en mente, por tanto, que el objetivo de la función profesional del Químico-Farmacéutico va más allá de brindar un nivel de conocimiento adecuado respecto a la terapia, sino que, además, debe buscar el cambio de actitud del paciente y mejorar su comprensión y cumplimiento del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Larrat E.P., A.H. Tauhman y C. Willey (1990) *Am. Pharm.* **2**: 18-23
2. Domecq T.C. y J. Mascaro (1989) *Pharmaklinic* **3**: 64-8
3. Smith D.L. (1981) "Patient education and counseling". In *"The Practice of Pharmacy"*. (D.C. McLeod & W.A. Miller, eds.), First edition. Harvey Whitney Books Cincinnati, Ohio, USA, págs. 45-68
4. Berardi R., M. Sovotsky y T. Nostrant (1987) *Drug. Int. Clin. Pharm.* **21**: 493-9
5. Domecq T.C. y J. Mascaro (1983) *Revista A.E.F.H.* **7**: 177-82
6. Phillips S.L. y Carr López, S.M. (1990) *Am. J. Hosp. Pharm.* **47**: 1075-9
7. Pérez Mateo M. (1986) *Med.* **59**: 321-9
8. Siepler J. y W. Trudeau (1984) "Peptic ulcer disease". In *"Clinical Pharmacy and Therapeutics"* (E.T. Herfindal & J.L. Hirschman, eds.). Third edition. William and Wilking, London: págs. 295-308
9. Kleiman R.L., C.G. Adair y K.S. Ephgrave (1988) *Drug. Int. Clin. Pharm.* **22**: 452-5
10. González L. (1988) *Med.* **72**: 3729-37
11. Brown C.S., R.G. Wright y D.B. Christensen (1987) *Hospital Community Psychiatry* **38**: 55-60
12. Evans L. y M. Spelman (1983) *Drugs* **25**: 63-73
13. Morgan T.O. (1986) *Drugs* **31**(supp.4): 174-83
14. Mc Kenney J.M. y W.L. Harrison (1976) *Am. J. Hosp. Pharm.* **33**: 792-6
15. Gelman M.L. y C. Nematy (1981) *J. Amer. Med. Assoc.* **246**: 368-72
16. Morrow D., V. Leirer y J. Sherkh (1988) *J. Am. Geriatr. Soc.* **36**: 1147-60
17. Bepna J.S. (1989) *Clin. Pharmacol. Ther.* **45**: 217-9
18. Stanley B. (1984) *J. Amer. Med. Assoc.* **252**: 1302-6
19. Cramer J.A. (1989) *J. Amer. Med. Assoc.* **261**: 1302-6
20. Al Mahdy H. y D.G. Seymour (1990) *Postgrad. Med. J.* **66**: 116-21
21. Neal W.W. (1989) *Am. J. Cardiol.* **17B**: 20B
22. Kazis J.E. y R.H. Friedman (1988) *J. Am. Geriatr. Soc.* **36**: 1101-62
23. Gibbs S., W.E. Waters y C.F. George (1989) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **27**: 723-39
24. Culbertson V.L. (1988) *Drug. Int. Clin. Pharm.* **22**: 390-6