

Problemas relacionados a los medicamentos:

Farmacovigilancia en la profesión odontológica

Problems related to drugs: Pharmacovigilance in the dental profession

Dra. Verónica Ricco, Profesora Dra. María Carolina Virga, Profesora Dra. Alejandra Aguzzi

Departamento de Patología Bucal, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Recibido: 20/09/2011

Aceptado: 21/01/2012

Resumen

Diversos estudios han demostrado que los problemas relacionados a medicamentos (PRMs) se originan por errores de prescripción, elección de medicación no apropiada, interacciones de diversos tipos y reacciones adversas con efectos negativos sobre la salud.

El objetivo de este trabajo fue analizar el uso de los anestésicos locales (AL) en la práctica odontológica e identificar problemas relacionados con su utilización. **Materiales y métodos:** El estudio fue de tipo observacional, transversal. La muestra se compuso por un total de 421 pacientes de ambos sexos. El instrumento básico fue una entrevista por cuestionario realizada a los pacientes. Se realizó una encuesta a odontólogos generalistas, profesionales sanitarios que se relacionan con el uso de AL. La muestra estuvo compuesta por 132 Odontólogos de ambos sexos. El instrumento para la recolección de datos fue una encuesta.

Resultados: Los pacientes fueron 67,9% mujeres y 32,1% varones; el 79,1% relata que le aplicaron varias veces AL, el 12,4% observó lesiones en el lugar de aplicación del anestésico, de los cuáles el 82,8% no solicitó ayuda médica por la lesión, el 53,8% se medicó solo. De los odontólogos el 50,7% utiliza habitualmente lidocaína y el 49,3% carticaína; ante un efecto no deseado con la medicación el 69% consulta a expertos, el 19% investiga el problema y el 6% realiza una profunda anamnesis.

Conclusiones: La valoración y seguimiento de los problemas relacionados al uso de medicamentos significan un beneficio para la sociedad, ya que al generar cambios en la conducta de los profesionales, estos repercuten en sus pacientes.

Palabras clave: anestésicos locales, efectos adversos, farmacovigilancia.

Summary

Several studies have shown that drug-related problems (DRPs) are caused by errors in prescribing, inappropriate choice of medication, interactions of various types and adverse reactions negative effects on health. The aim of this study was to analyze the use of local anesthetics (LA) in the dental practice and identify problems related to their use.

Materials and methods: The study was observational, transversal. The sample was composed by a total of 421 patients of both sexes. The basic instrument was a questionnaire interview conducted with patients. We conducted a survey of general dentists, health professionals relating to the use of AL. The sample consisted of 132 male and female dentists. The instrument for data collection was a survey. **Results:** Patients were 67.9% female and 32.1% male, 79.1% reported that they applied several times, 12.4% lesions observed at the site of anesthetic application, of which 82,8% did not seek medical help for the injury, 53.8% were medicated only. In 50.7% of dentists routinely use lidocaine and 49.3% carticaïne; to an undesirable effect on medication for 69% expert consultation, 19% investigating the problem and 6% performed a thorough history.

Conclusions: Assessment and monitoring of issues related to the use of drugs means a benefit to society as to generate changes in the conduct of professionals, have an impact on their patients.

Keywords: local anesthetics, adverse effects, pharmacovigilance.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 2002 considera la Farmacovigilancia como una disciplina que involucra las actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de reacciones adversas y otros posibles problemas relacionados a los medicamentos.¹⁻⁷

Es así que en el 2004, la definió “Como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.”⁸

Las incumbencias actuales de la Farmacovigilancia abarcan un espectro amplio de estudio, en el contexto real de utilización de los medicamentos, en donde se encuentran también los errores de medicación. Los eventos adversos surgidos como consecuencia de los errores de medicación, son de gran interés actualmente para muchos estudiosos de la Farmacovigilancia hospitalaria, aún aquellos que no causan daño al paciente, debido a la necesidad de modificar circuitos o normas internas en estas instituciones que prevengan perjuicios a los pacientes.⁹

En el siglo XX gracias al progreso en la medicina, farmacia y la mayoría de las ciencias de la salud como así también de la tecnología, se produjo una mejora de la salud y de la esperanza de vida en las personas, lo que trajo aparejado también que la prescripción de medicamentos en las consultas y tratamientos sea el medio terapéutico utilizado con más frecuencia, hoy la farmacoterapia es esencial y a veces única vía de tratamiento de la mayoría de las dolencias y patologías, lo que refleja a su vez un mayor riesgo en los resultados no deseados.¹⁰⁻¹³

En Argentina a mediados del año 1992 se creó la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), sus dirigentes se preocuparon y ocuparon en implementar un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, el que fue creado en Septiembre de 1993 por Resolución Nro. 706/93 Ministerio de Salud y Acción Social. Sus funciones consisten en recoger, evaluar y organizar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos después de su autorización y durante su comercialización, permitiendo la puesta en marcha de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control con el objetivo de proteger la salud de la población.¹⁴⁻¹⁹

Diversos estudios han demostrado que los problemas relacionados a los medicamentos (PRMs) se originan de errores en la prescripción, en la medicación no apropiada, interacciones de diversos tipos y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) que repercuten en efectos negativos sobre la salud.²⁰⁻²³

En el campo de la Odontología es posible encontrar una serie de medicamentos capaces de producir RAMs tanto en un paciente como en el profesional odontólogo. La escasa infor-

mación al respecto, hace necesario que se evalúen científicamente los fármacos y/o sustancias químicas utilizadas.²⁴⁻²⁹

Dentro de los fármacos más utilizados encontramos a los AL, ya que permiten realizar un tratamiento sin dolor, brindando tranquilidad y seguridad al paciente. Si bien habitualmente estos fármacos son bien tolerados, su uso puede generar reacciones adversas a diverso tipo y severidad.³⁰⁻³⁶

Este estudio fue motivado por diversos problemas derivados del uso de AL en la práctica odontológica informados a la Cátedra de Farmacología y Terapéutica B a través notificaciones voluntarias de Farmacovigilancia en el período 2003-2006.

Materiales y métodos

La característica de éste estudio es de tipo observacional descriptivo, de corte transversal.

Se seleccionó una muestra aleatoria simple, en donde todos los miembros de la población en estudio tienen las mismas posibilidades de ser incluidos, y además donde la inclusión de un miembro no ha sido influenciada por la de otro miembro. Quedaron excluidos del estudio aquellos pacientes que no tuvieron experiencia previa de tratamientos con AL. La muestra fue extraída de pacientes que concurren a los servicios odontológicos de los Hospitales de Córdoba Capital (Hospital San Roque, Misericordia, Córdoba, Pediátrico del Niño Jesús) y consultorios privados ubicados en cuatro barrios esta ciudad (Centro, Alto Verde, General Paz y San Vicente), en el período de Marzo a Agosto de 2007. Se compuso por un total de 421 pacientes de ambos sexos, seleccionando aquellos comprendidos entre edades de 18 y 60 años.

El instrumento básico que proporcionó la información principal fue una entrevista por cuestionario realizada a los pacientes.

El formulario de dicha entrevista fue elaborado conjuntamente con expertos en farmacología y metodología de la investigación, reconociendo que se iba a tener sesgos por recordatorio, es decir, las personas encuestadas no siempre van a acordarse exactamente del medicamento o la dosis consumida; y no - respuesta sistemática, ya que muchas veces se encontrarían a personas que no entiendan las preguntas, por lo tanto sus respuestas serían confusas y/o hallarían dificultad al responderlas.

El estudio no supuso invasión de la intimidad de los entrevistados; se respetaron los derechos humanos fundamentales, la moral y la confidencialidad de la información.

De la misma manera, se realizó una encuesta a odontólogos generalistas, profesionales sanitarios que se relacionan con el uso de AL. La muestra estuvo compuesta por una población de 132 Odontólogos de ambos sexos, participando aquellos comprendidos entre edades de 23 y 60 años, teniendo en cuenta el año de egreso de los mismos.

La muestra fue extraída de profesionales que trabajan en los servicios odontológicos de los Hospitales de Córdoba Capital (Hospital San Roque, Misericordia, Córdoba, Pediátrico del Niño Jesús) y consultorios privados ubicados en cuatro barrios esta ciudad (Centro, Alto Verde, General Paz y San Vicente), en el período de Septiembre de 2007 a Febrero de 2008.

Estarán incluidos los odontólogos sanitarios concurrentes a servicios hospitalarios y odontólogos de diverso sexo y edad que realizan práctica privada.

La exclusión abarcará profesionales que realicen sus prácticas para una determinada obra social, por el hecho que sus prescripciones pueden estar preestablecidas. También odontólogos especialistas, donde las patologías no serán abarcativas de este estudio

La información específica se completó a través de una encuesta al odontólogo responsable o profesionales sanitarios relacionados con el uso del medicamento analizado. El instrumento fue una encuesta que pretende analizar los datos más relevantes de los PRMs, la cual fue comparada con nuestro patrón standard preestablecido.

Se analizaron variables tales como: consecuencias prácticas de la utilización de los A.L, sus beneficios, efectos indeseables y costos reales del tratamiento farmacológico.

Los procesamientos estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS for Windows, versión 11,5.

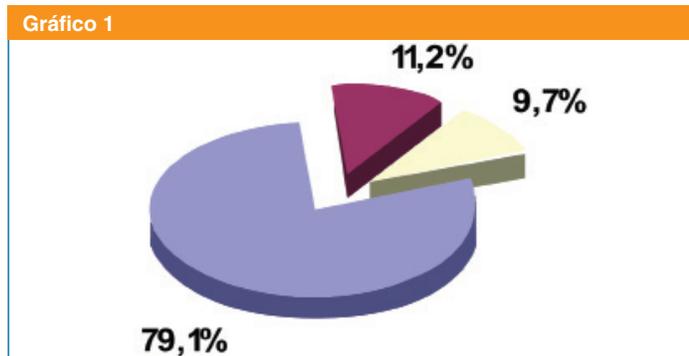
Resultados

La muestra estuvo compuesta por una población de 421 Pacientes, cuya distribución según sexo fue: 67,9% mujeres y 32,1% varones.

39

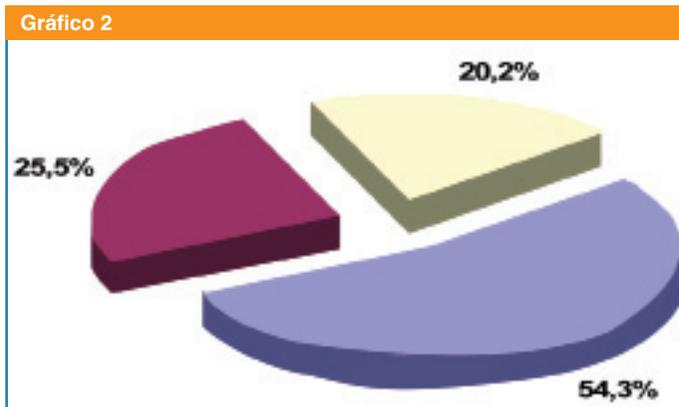
En cuanto a la edad, más del 80% de la muestra corresponde a pacientes con 54 años o menos, la edad promedio de la muestra es de aproximadamente 37 años y el 50% de los encuestados tienen 34 años o menos. La mayoría de los encuestados tienen edades entre 18, 50 años y los 55, 30 años (36,90±18,38).

A más del 79% de los pacientes de la muestra le han aplicado varias veces anestesia local en la boca. (Gráfico 1)



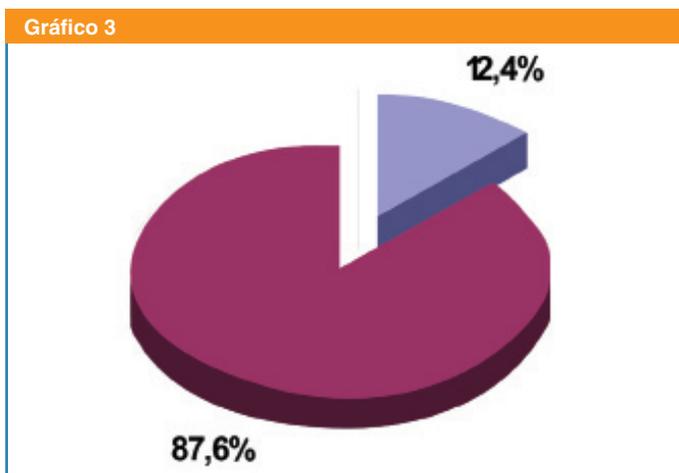
¿Cuántas veces le colocaron anestesia local?
9,7% una vez 11,2% dos veces 79,1% varias veces

Aproximadamente al 74% de los pacientes de la muestra la falta de sensibilidad le duró dos horas o menos. Por otra parte, uno de cada cuatro pacientes declaró en la entrevista que la falta de sensibilidad lo afectó entre 3 y 4 horas. (Gráfico 2)



¿Cuánto tiempo le duró la falta de sensibilidad?
54% dos horas 24% de tres a cuatro horas 22% menos de dos horas

Casi el 4% de los pacientes de la muestra observó una ampollita en el lugar donde le aplicaron la anestesia o en otro lugar de la boca, menos del 5% una llaguita y algo más del 3% una pelotita. Por otra parte, el 87,6% de los pacientes entrevistados no observó ninguna lesión. (Gráfico 3)



¿Observó alguna lesión en el lugar donde le aplicaron la anestesia?
12% lesiones menores 88% no presentó lesiones

Del total de pacientes que sí presentaron lesiones en a zona donde le aplicaron la anestesia o en otro lugar de la boca, el 82,8% aproximadamente no necesitó ayuda de un médico u odontólogo. Del total de pacientes que sí presentaron lesiones, en la zona donde le aplicaron la anestesia o en otro lugar de la boca, el 80% declara que la lesión no se fue sólo. Más de la mitad de los pacientes que registraron lesiones en el lugar donde le aplicaron la anestesia, 53,8%, se medicó solo. El 40% de los pacientes que se medicaron solos lo hicieron con buches, y aproximadamente uno de cada tres hizo con calmantes. (Datos no mostrados)

Con respecto a la distribución por edades de odontólogos encuestados, casi el 59% de la muestra corresponde a odontólogos con menos de 39 años. El 65% de los odontólogos encuestados egresó en el año 2000 o antes.

El 68,6% de los profesionales encuestados declaró que, si un paciente le relata que la medicación que le colocó le produjo un efecto no deseado, realiza una exposición del tema a expertos. Casi el 20% investiga el problema. (Gráfico 4)

Las conductas seguidas por los profesionales consultados cuando un paciente le informa que la anestesia no le hace efecto son variadas. (Gráfico 5)

Entre quienes llevarían el medicamento a ser analizado cuando la anestesia no hace efecto, más del 22% lo haría en

una Farmacia. Asimismo, uno de cada tres que optan por el análisis del medicamento lo llevarían a un Laboratorio e igual proporción no sabe dónde concurrir.

El 39,2% de los odontólogos entrevistados define correctamente la Farmacovigilancia, esto es, como un conjunto de actividades cuyo objeto es identificar los efectos adversos previamente desconocidos, cuantificar su riesgo e informar a las autoridades sanitarias, laboratorios y prescriptores Sin embargo, 1 de cada 3 considera que también es una ley internacional que nuestro país quiere adoptar. (Tabla 1).

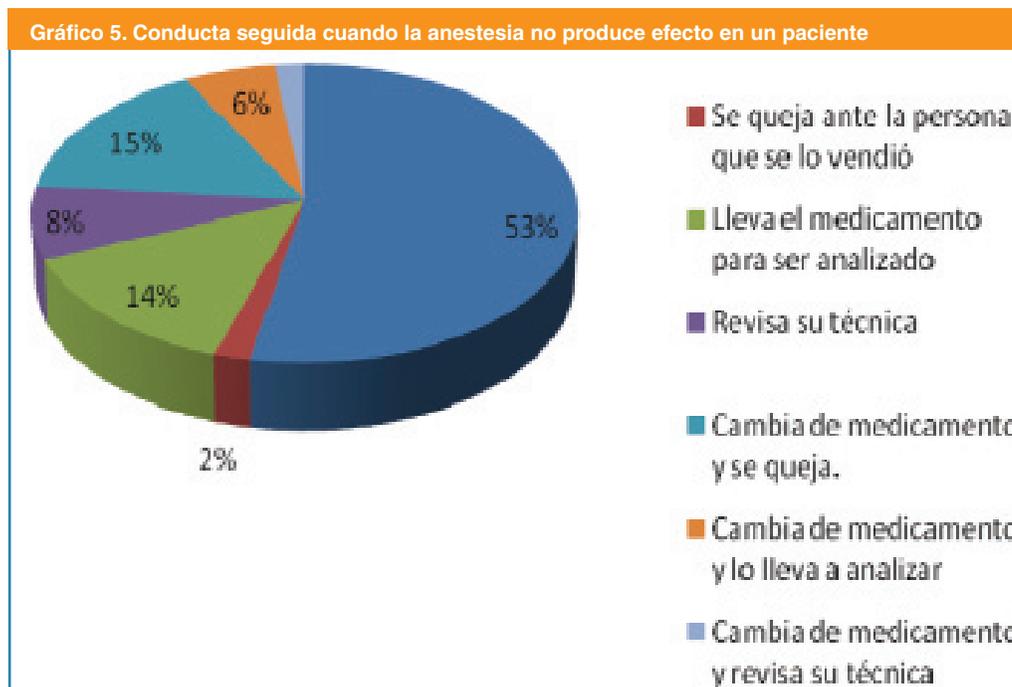
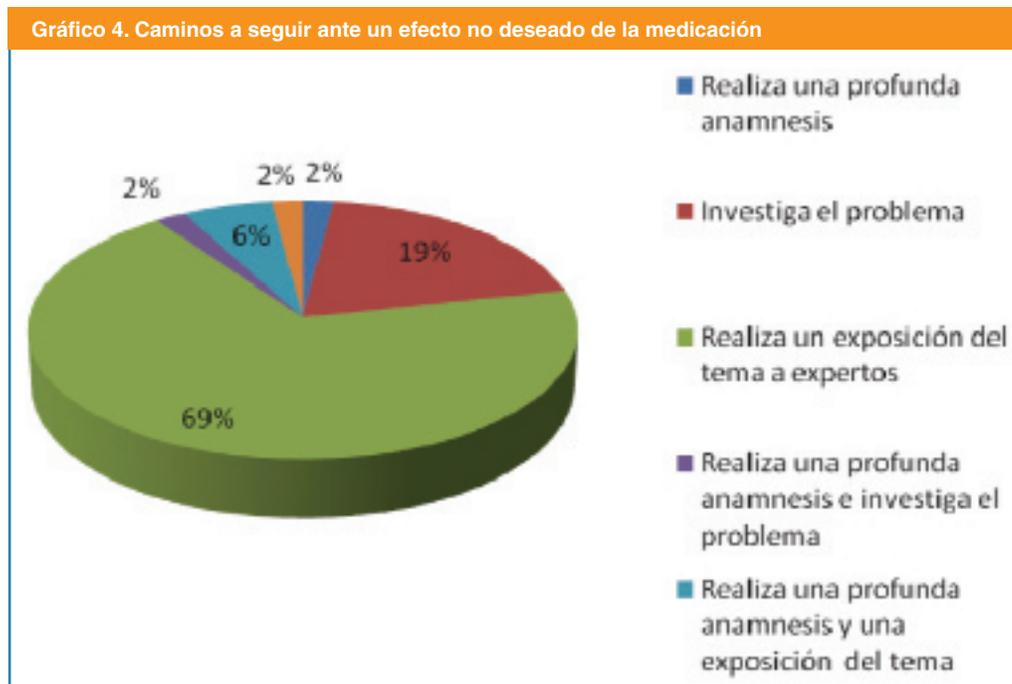


Tabla 1

LA FARMACOVIGILANCIA ES:	FRECUENCIAS	
	Absolutas	Relativas (en %)
Una auditoría médica para obras sociales Un conjunto de actividades que tiene como objetivo identificar efectos adversos	4	7,8 39,2
Una ley internacional que la Argentina quiere adoptar	20	9,8
Una auditoría médica y un conjunto de actividades para identificar efectos adversos	5	3,9
	2	5,9
Una auditoría médica y una ley internacional	3	33,3
	17	
Una ley internacional y un conjunto de actividades para identificar efectos adversos	51	100,00
Total		

Más del 19% de los profesionales entrevistados considera que el principal beneficio de la Farmacovigilancia en su práctica profesional está relacionado con la seguridad en la calidad y la eficacia en los medicamentos y con el aspecto legal. Igual porcentaje se inclina por la seguridad y el tema económico. El 15,7% elige como único motivo el legal e igual proporción sólo menciona la seguridad en la calidad y la eficacia en los medicamentos.

La totalidad de los egresados a partir del año 2001 conocen lo que es la Farmacovigilancia. Este porcentual se reduce a aproximadamente el 76% cuando se consideran los odontólogos cuyo año de egreso es anterior a 1995 y a menos del 50% para los graduados entre los años 1995 y 2000. De la prueba chi-cuadrado surge que existe relación estadísticamente significativa entre estas variables, a un nivel de 0.05.

La mitad de los profesionales encuestados utiliza la Lidocaína como anestésico de primera elección y un porcentaje levemente inferior (49,3%) la Carticaína.

Discusión

La introducción de distintas prácticas odontológicas con procedimientos cada vez más complejos, obliga a que las técnicas de anestesia se realicen con fármacos que presenten una eficacia y duración más adecuada al tratamiento a realizar y que a su vez se minimicen los efectos secundarios y/o adversos negativos de diversa intensidad.

Cuando se estudió el grado en que los pacientes se ven afectados por los medicamentos bajo estudio, si bien un 87,6 % no observó cambios significativos, el 12,4 % manifestó haber tenido alguna lesión donde le aplicaron la anestesia. Esto fue un punto de partida para seguir investigando ya que en estudios previos de Valsecia y col. demostraron que en un 33% se pre-

sentaron reacciones adversas de tipo estomatológico, al AL, que interfirieron con las actividades habituales de los pacientes (lesiones mucosas ampollares, estomatitis y glositis).³⁷

En este estudio, del total de pacientes que presentaron lesión, en un valor del 82,8% no necesitó ayuda profesional para la resolución de su caso, de ese total un 53,8 % utilizaron distintos medicamentos. Esto fue muy importante desde el punto de vista de la farmacología ya que está presente la automedicación nuevamente para resolver aunque sea un problema menor, es una situación referida a salud. Si bien la mayoría de estos medicamentos se encuadran en medicamentos de venta libre, prevalece la falta de conocimientos que tiene una comunidad acerca de los riesgos que implica el ingerir algún medicamento sin ser prescripto por un profesional.

Si el odontólogo prescribe un fármaco ante un síntoma habitual o advierte a sus pacientes en la posibilidad de que pueden presentarse RAM y explica los porqué, en una circunstancia similar la misma persona concurrirá a la farmacia repetirá el tratamiento u otro similar sin necesidad de consultar con el profesional. Por eso es muy importante la información al público para que se encuentre mejor preparado y asuma la importancia del cuidado de su salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el concepto de automedicación responsable como aquel que comprende el uso de medicamentos por el consumidor para prevenir y manejar desórdenes o síntomas autorreconocibles.³⁸

Tal como está planteada, ésta parece ser una alternativa adecuada para solucionar los problemas del usuario, ya que permitiría el uso racional, informado y seguro de los medicamentos de venta libre.

En esta investigación cuando fue dirigida al odontólogo, se pudo detectar que en un 50,7 % de los encuestados utiliza frecuentemente Lidocaína. Esto probablemente ocurra porque los profesionales consideran a la Lidocaína como una droga que cuenta con un excelente margen de seguridad. En concordancia a estos hallazgos, Baluga JC y sus colaboradores, en Uruguay, publicaron un estudio sobre 5.018 personas que recibieron anestesia local para un tratamiento dental. La intención del estudio fue conocer las posibles reacciones alérgicas o adversas a los anestésicos locales que se les administraban (mepivacaína, lidocaína y articaína, entre otros). Se diagnosticaron 25 reacciones adversas, ninguna por causas alérgicas, lo que demostró que los AL pueden ser drogas seguras para los pacientes.³⁹

Cuando a los profesionales de este estudio se les preguntó el camino a seguir ante un efecto adverso como resultado de una medicación que ellos suministraron, el 68,6 % consultaría el tema a docentes de farmacología. Esto reveló una falta de conocimientos en los posibles caminos a seguir, pero estuvo muy presente en todos los casos la profunda anamnesis a su paciente en búsqueda de datos que le ayuden a resolver el problema.

Cuando la situación presentada esta en relación a la falta de efectividad de la medicación recomendada, el 52,9 % resuelve el caso cambiando de medicamento, siendo un porcentaje mucho menor (13,7 %) el que le interesa saber que tipo de problema se presenta con el fármaco en cuanto a calidad y cantidad del mismo.

Por tal motivo es importante recordar lo expresado por María Guillermina Volonte, que sugiere que no siempre es recomendable sustituir un medicamento por otro, ya que existen medicamentos en los que una pequeña diferencia en la concentración de la droga en sangre podría generar efectos tóxicos en el organismo o no producir el efecto terapéutico esperado⁴⁰. Es bien conocido el sinergismo producido por Lidocaína y Carticaína en la práctica odontológica, produciendo efectos de vasodilatación a nivel cardíaco.

Por otro lado, en un estudio realizado en el Hospital Humberto Notti de la Provincia de Mendoza detectaron que la mayoría de los reportes de Farmacovigilancia recibidos en el Servicio de Farmacia, el 75 %, se deben a falta de eficacia, algo similar se pudo observar en un trabajo realizado en la provincia del Chaco.⁴¹

Es muy importante recalcar que la falta de conocimiento en el tema Farmacovigilancia llevó a pensar en programas de capacitación continuas con el objetivo de informar los posibles caminos a seguir. Es así como el Sistema Unificado de Farmacovigilancia de la Provincia de Córdoba (SUFV), en un trabajo conjunto de la Universidad Nacional de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba, Gobierno de la Provincia de Córdoba y Colegio de Farmacéuticos, entre otras entidades, capacita en forma integrada a los profesionales de la salud con el fin de promover y difundir la Farmacovigilancia.

El año de egreso en relación al conocimiento de Farmacovigilancia marcó un punto de partida y transferencia de este tipo de conocimientos a las carreras de grado. La totalidad de los egresados a partir de los años 2001 conocen el tema, mientras que van declinando los conocimientos a medida que se aproximan a los años 1995. Esto está en una profunda relación con el fuerte aporte de estrategias de aprendizajes destinadas a enseñar y aplicar en casos relacionados al problema con los medicamentos en el plan de actividades de la asignatura Farmacología en la Carrera de Odontología.

Conclusiones

- Es necesario concientizar a las instituciones, organizaciones y/o empresas acerca de que la farmacovigilancia debe constituir un programa que tenga continuidad, y que requiere apoyo económico.
- Jerarquizar, dentro de cada institución efectora, al Comité de Farmacovigilancia, el cual debe participar en la elaboración del vademecum y en la adquisición de medicamentos.
- Trabajar en cada provincia para fomentar la farmacovigilancia, promoviendo la formación universitaria de grado

y posgrado, y difundiéndola en todos los ámbitos de la salud. Es importante contar con medios necesarios para lograr estos objetivos (folletos, boletines, revistas, página web, etc.).

Referencias

1. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica (I. Ed. en castellano). Pharma Ed. 2003: 1847-8.1.
2. OMS. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/EDM/QS/2002.2).
3. OMS. Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.
4. OMS. Dialogue in pharmacovigilance - more effective communication. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, 2002.
5. OMS. WHO international drug monitoring: cerivastatina and gemfibrozil. WHO Drug Information, 2002, 16:8.
6. OMS. Expecting the worst. Crisis management. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, 2002.
7. Comité de Expertos de la OMS. Selección Y Uso de Medicamentos Esenciales. Sirve de Informes Técnicos N° 615, 685, 722, 770, y 796. Ginebra Organización Mundial de la Salud, 1977, 1983, 1988, 1990 y 1992
8. The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [sitio web]. Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional (<http://www.who-umc.org>, consultado el 15 de octubre de 2004).
9. OMS. Aide Memoire for a national strategy for safe drugs and their appropriate use. Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica. Ginebra, OMS, 2001 (http://www.who.int/medicamentos/library/qsm/aidemem_drug_safety.pdf; consultado el 15 de octubre de 2004).
10. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) Boletín Informativo. Vol V (n°5, Octubre 1997), Vol XII (n° 2 y 3, Abril 2004).
11. González Capdevila, G, Korzewycz, N, Beragua, R (Farmacéuticas, Area de Farmacovigilancia del Hospital Italiano de Buenos Aires) ¿Qué es la Farmacovigilancia y a quienes compete? Evid. Actual. Práct. Ambul. 2004; 7.
12. OMS. Pautas para la buena práctica clínica en ensayos con productos farmacéuticos. En: Uso de Medicamentos Esenciales. Sexto informe del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995: Anexo 3 (OMS, Serie de Informes Técnicos N° 850).
13. OMS. **Effective communications in pharmacovigilance: the Erice Report.** Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, 1998.
14. Van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Medicine benefits and risks. En: International Textbook of Clinical Pharmacology. John Wiley & Sons, Chichester, 2001.
15. Manual de Farmacoterapia. Bravo Diaz, L./ Marhuenda Requena, E. ISBN: 9788481747645, 2005. 1° Edición. Ed. Elsevier.

16. Bravo Díaz, Luis. Manual de farmacoterapia/ Luis Bravo Díaz, Elisa Marhuenda Requena. (D.L. 2005.) ISBN 84-8174-764-5.
17. Catálogo de medicamentos, 2007/Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2007.) ISBN 8487276598.
18. Flores J. Farmacología humana Ed. Masson Salvat Medicina (2003).
19. Goodman Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 10ª ed. McGraw-Hill Interamericana. México D.F. (2003).
20. Lorenzo Velázquez Farmacología y su Proyección a la Clínica 17ª ed. Interamericana. Madrid (2003).
21. Lüllmann H., Mohr K. Atlas de farmacología Masson, Barcelona (2004).
22. Mycen M. J. et al. Farmacología 2ª edición. MC Graw-Hill Interamericana (2004).
23. ANMAT, Sistema Nacional de Farmacovigilancia, consultor de Salud N°369, Institucional, 1º parte.
24. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Problemas relacionados con los medicamentos: su estructura y función. Pharm Care Esp 1999; 1: 127-132.
25. Bergman U, Wilholm BE. Drug related problems causing admission to a medical clinic. Eur J Clin Pharm 1981; 20: 193-200.
26. Consensus Panel ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos / Consensus of Granada on Drug-related Problems. Pharm Care Esp 1999; 1: 107-112.
27. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical Care Practice. New York: McGraw-Hill; 1998.
28. Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer SW. Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. Med Care 1992; 30: 926-940.
29. Rupp MT, Schondelmeyer SW, Wilson GT, Krause JE. Documenting prescribing errors and pharmacists interventions in community pharmacy practice. Am Pharm 1988; NS28 (9): 574-581.
30. Boletín para Profesionales. ANMAT. Vol. XVI (Nº 1 y 2 unificados): 1- 32. Junio 2008.
31. WHO-UMC (2002) The importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicina Products en Publications en www.who-umc.org
32. Seng GF, Gay BJ. Dangers of sulfites in dental local anesthetic solutions: warning and recommendations. J Am Dent Assoc 1986; 113:769-770.
33. Denson DD, Mazoit JX. Physiology and pharmacology of local anesthetic. En: Sinatra RS, ed. Acute Pain. Saint Louis: Mosby Year Book, 1992: 124-139.
34. Maestre ML, Aliaga L. Anestésicos locales. En: Alejandro Miranda, ed. Tratado de Anestesiología y Reanimación en Obstetricia: Principios fundamentales y bases de aplicación práctica. Barcelona: Masson 1997: 186-214.
35. Strichartz GR, Berde CB. Anestésicos locales. En: Miller RD, ed. Anestesia (4ª ed). Barcelona: Ediciones Doyma, 1998: I: 475-505.
36. Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernandez M, et al. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. J Allergy Clin Immunol 1997; 99(3):427-428.
37. Valsecia M, Rocha MT, Costa S, Lewintre M. "Propuesta de ficha amarilla de farmacovigilancia para odontología". Revista de la Facultad de Odontología de la UNNE. 2003, 22:6-8.
38. OMS. El uso de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos N° 895. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000, 1-8.
39. Baluga JC; Casamayou R; Carozzi E; Lopez N; Anale R; Borges R; Alvarez E; Baez C; Cedrés C; Guelfi C; Larrosa H; Sassi R; Polero Y. "Alergia a Los Anestésicos Locales de uso Odontológico. Mito o Realidad? Estudio Prospectivo de 5018 Anestésias". Servicio Alergia y Asma Infantil. Centro Hospitalario P. Rossell. Asociación Odontológica del Uruguay P.Rossell. Montevideo Uruguay. 2000.
40. Maria Guillermina Volonte, Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Cátedra de Control de calidad de medicamentos en la Carrera de Farmacia. "No siempre es recomendable sustituir un medicamento por otro" Diario Hoy en la Noticia, Ed Impresa Pronóstico, Jueves 4 de Junio de 2009.
41. Resúmenes del 5to Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica. 9 y 10 de mayo de 2003. Sede: Hospital Pediátrico "Dr. Humberto J. Notti" provincia de Mendoza, Subcomités de la SAP. Arch.argent. pediatr. 2004; 102(3).