



## Análisis Costo-Eficacia del Aceite Ozonizado Tópico Versus Crema Mupirocina en el Tratamiento del Impétigo.

Karina ALFONSO \*<sup>1</sup>, Manuel COLLAZO <sup>2</sup>, Miriela FERNÁNDEZ <sup>1</sup> & Clara BALLAGAS <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Calle 200, esq. 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Calle 200 # 1706 e/ 17 y 19 Reparto Siboney, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba

**RESUMEN.** Se realizó un análisis farmacoeconómico a dos tratamientos tópicos de un ensayo clínico nacional fase III, con dos grupos de estudio, uno tratado con aceite ozonizado y otro con crema mupirocina. El objetivo fue la determinación de la alternativa más eficiente para la terapia del impétigo, evaluándose la eficacia medida por casos curados y los costos directos más relevantes, y se realizó un análisis del tipo costo-eficacia. El tratamiento con el fármaco de producción nacional resultó ser la alternativa de mayor eficiencia, con una reducción del costo de alrededor del 30% del valor del tratamiento con mupirocina. Con la generalización de su empleo en los pacientes se puede disminuir significativamente el costo de esta farmacoterapia.

**SUMMARY.** "Cost-efficacy Analysis of Topical Ozonized Oil versus Mupirocin Cream in the Treatment of Impetigo". A pharmacoeconomic analysis of two topical treatments was carried out, in a national clinical research phase III, with two study groups, one treated with ozonized oil and another with mupirocin cream, outlining as objective the determination of the most efficient alternative for the therapy of impetigo. Efficacy and the most direct costs in both therapies were evaluated and it was carried out a type cost-efficacy analysis. The treatment with the national drug turned out to be the alternative of more efficiency in the therapy of impetigo with a significant difference in cost reduction (about 30 % than mupirocin cost).

### INTRODUCCIÓN

El impétigo es una infección bacteriana caracterizada por una inflamación e infección de las capas superficiales de la epidermis. Aunque hay una reducción leve en su incidencia, es todavía una enfermedad común, en particular en los niños pequeños entre dos y seis años, considerándose el tercer trastorno cutáneo más común después de la dermatitis/eczema y las verrugas virales. Esta enfermedad se transmite por contacto directo y las bacterias responsables son los *Streptococcus* beta-hemolíticos del grupo A, el *Staphylococcus aureus*, y con frecuencia la combinación de ambos y su tratamiento puede basarse en una resolución natural con el empleo de medidas de higiene, o aplicación de desinfectantes tópicos, antibióticos tópicos, combinaciones tópicas de esteroides / antibióticos, o en

última instancia el uso de antibióticos sistémicos <sup>1,2</sup>.

La elección clínica del tratamiento dependerá del número de lesiones que se presenten, su localización, la eficacia del tratamiento, reacciones adversas, costos y la conveniencia para el paciente, sin contribuir a la resistencia bacteriana. Por este motivo, no se recomiendan los antibióticos con un espectro innecesariamente amplio y de usarse un antibiótico tópico no debe elegirse uno que pueda emplearse para el uso sistémico <sup>3</sup>.

En la fase III del desarrollo del medicamento, donde se prueba su eficacia y seguridad, se pueden realizar estudios de evaluación económica en los ensayos clínicos. Según los resultados obtenidos en un ensayo clínico nacional, resultó de gran interés realizar un análisis costo-

**PALABRAS CLAVE:** Aceite ozonizado, Costo-eficacia, Ensayo clínico, Farmacoeconomía, Impétigo.

**KEY WORDS:** Clinical research, Cost-efficacy, Impetigo, Ozonized oil, Pharmacoeconomics.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: karina\_alfonso@yahoo.es

eficacia entre estos dos tratamientos tópicos del impétigo: uno con aceite ozonizado de producción nacional y el otro con mupirocina de procedencia extranjera, para determinar la eficacia terapéutica, expresada por el indicador por ciento de casos curados, a través de las respuestas clínica y bacteriológica de ambas terapias, y la estimación de los costos directos más relevantes para el estudio por concepto del tratamiento farmacológico, para poder seleccionar la alternativa más eficiente, así como la factibilidad de la introducción y generalización en el empleo del fármaco de facturación interna en comparación con el medicamento de procedencia foránea.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Características del estudio clínico*

Los datos se obtuvieron a partir de los resultados del ensayo clínico nacional denominado "Evaluación de la eficacia y seguridad del aceite ozonizado en el tratamiento del impétigo". Este ensayo clínico fue de tipo fase III, paralelo, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con dos grupos de estudio: uno tratado con aceite ozonizado tópico (OleoZón®) y otro con crema de mupirocina al 2% (Bactroban®), ambos de forma ambulatoria<sup>4</sup>. En estos grupos de estudios, los tratamientos se aplicaron de forma tópica tres veces al día, hasta la cura de las lesiones o hasta un máximo de 10 días de duración de la terapia.

La muestra total estuvo compuesta por 136 pacientes, de los cuales 88 casos completaron el período de tratamiento y fueron evaluados en este estudio; de ellos 50 casos correspondieron al grupo de la crema mupirocina y 38 casos se incluyeron en el grupo del aceite ozonizado tópico. El criterio principal para la evaluación de la eficacia constituyó la cura clínica definitiva por la ausencia total de las lesiones o las lesiones secas sin costra.

**Criterios de inclusión:** (a) pacientes ambulatorios de ambos sexos y cualquier raza. (b) pacientes sin haber tenido tratamiento, o con al menos 72 h sin tratamiento específico tópico y/o sistémico, (c) pacientes de 1 día de nacidos hasta 14 años de edad, (d) pacientes con impétigo localizado en una o dos áreas de las siguientes: cara, tronco, miembros superiores o inferiores, (e) pacientes con lesiones no extensivas (menos del 5% de la superficie corporal total afectada) y (f) obtención del consentimiento informado del padre o tutor legal, para que el niño participe en la investigación y cumpla los exámenes establecidos.

**Criterios de exclusión:** (a) pacientes con trastornos mentales que imposibiliten la administración del tratamiento, (b) pacientes con enfermedad inmunológica referida, (c) pacientes con hipertiroidismo, (d) pacientes que en los últimos 3 meses habían recibido tratamiento con citostáticos o inmunosupresores, (e) pacientes con compromiso del estado físico general y que por la extensión, localización y manifestación del cuadro dermatológico, requieran antibióticos sistémicos y/o tópicos, (f) pacientes que presenten hipersensibilidad a la mupirocina o polietilenglicol, (g) pacientes con enfermedades crónicas descompensadas: diabetes mellitus, cáncer conocido en estado avanzado, estados sépticos severos, hepatopatías, nefropatías y desnutrición, (h) pacientes con tratamiento de inmunomoduladores con cuatro semanas previas a su valoración para la inclusión e (i) pacientes con tratamiento de vacuna contra gérmenes respiratorios y/o *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

**Criterios de interrupción:** (a) comunicación del padre o tutores legales de su deseo de retirar al niño del estudio, (b) aparición de eventos adversos de intensidad grave, (c) agudización y extensión de la enfermedad, (d) aparición de algún criterio de exclusión o de salida y (e) pacientes que requieran otro tratamiento antibiótico tópico o sistémico.

**Criterios de salida:** (a) resultado del estudio bacteriológico inicial negativo, (b) resultado del estudio bacteriológico con presencia de gérmenes diferentes a los causantes de impétigo (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) y (c) muestra no útil.

Para este trabajo se consideró la muestra de pacientes que recibió el tratamiento completo y que fueron inicialmente diagnosticados con impétigo.

### *Análisis estadístico*

Se aplicó la prueba de hipótesis unilateral de equivalencia de proporciones (o test de no inferioridad) a la variable principal del estudio: respuesta clínica, para decidir si la terapia experimental con el aceite ozonizado es equivalente o no a la terapia estándar con la mupirocina. Se realizó el análisis estadístico según los aspectos planteados en el protocolo, al considerar a todos los pacientes tratados que terminaron el tratamiento.

Las técnicas estadísticas que se aplicaron fueron la tabla de contingencia y test ji-cuadrado (grupo por respuesta final).

### **Productos y esquemas terapéuticos**

Las alternativas de tratamiento comparadas en este estudio fueron el aceite ozonizado y la mupirocina. El aceite ozonizado de producción nacional fue suministrado por el Centro de Investigaciones del Ozono en Cuba, y se presentó en frascos de vidrio transparente de 30 ml, donde cada unidad contenía hidroperóxidos de triglicéridos insaturados, oxígeno activo entre 8,0-12,8% y aceite de girasol c.s. Este producto es un líquido viscoso, de color amarillo claro y olor característico, con aspecto lechoso y libre de materiales sólidos.

Por otro lado, la mupirocina de importación con actividad farmacológica probada en múltiples estudios <sup>5,6</sup> se presentó en tubos de aluminio de 15 g, donde cada unidad contenía mupirocina cálcica equivalente a 2% p/p de mupirocina ácido libre en base emulsionada aceite y agua. Es de destacar, que ambas alternativas de tratamiento cumplían con el mismo esquema terapéutico de tres aplicaciones tópicas/día hasta la cura o hasta pasados 10 días de tratamiento

### **Parámetros para la Evaluación Económica Eficacia**

En este trabajo, la unidad de beneficios en términos de salud que se analiza es la eficacia, que es una medida del efecto o resultado de una tecnología o procedimiento médico concreto utilizando condiciones ideales <sup>7</sup>. La medida principal de eficacia fue el porcentaje de casos curados, y el criterio de un caso curado correspondió a la mejoría clínica y bacteriológica, que incluye la desaparición total de las lesiones ó lesiones secas sin costra y la ausencia de bacterias del tipo *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* beta-hemolítico <sup>8</sup>.

### **Costos**

Otro elemento a tener en cuenta es el costo del tratamiento por paciente y para ello se estimaron los costos directos más relevantes para el estudio, que comprenden los importes del costo unitario de la farmacoterapia empleada por el tiempo de duración del tratamiento <sup>9</sup>. No se tuvieron en cuenta los costos relacionados con la hospitalización ni con el tratamiento de los efectos adversos para ambas terapias debido a que el tratamiento fue ambulatorio, y las frecuencias de las administraciones y tipo de medicamentos empleados concomitantemente no se diferenciaban para ambos grupos de tratamiento.

El costo de adquisición del tubo de 15 g de crema mupirocina se obtuvo a partir de una

búsqueda de precios internacionales de referencia en sitios de Internet que ofertan productos farmacológicos <sup>10,11</sup> y se seleccionó el menor precio de \$ 27,95/unidad. El costo de adquisición del frasco de 30 ml de aceite ozonizado es de \$ 8,00/unidad, información suministrada por el centro productor nacional. Es de destacar, que con ambos productos por unidad de presentación (producción nacional e importación) se puede tratar a un paciente durante los 10 días establecidos por esquema terapéutico hasta su cura, por lo cual, los precios unitarios de los mismos medicamentos coinciden con el importe del costo de la terapia para un paciente.

### **Análisis Costo-Eficacia (ACE)**

Para el análisis costo-eficacia (ACE) se partió de un tipo de evaluación económica muy similar al análisis costo-efectividad, cuya diferencia radica en que el mismo se realiza en condiciones experimentales propias del ensayo clínico, que habitualmente difieren de la situación real pues los efectos farmacológicos como los costos se recogen en condiciones ideales <sup>9,12</sup>.

Una vez obtenidos los valores de eficacia a partir del ensayo clínico realizado y sus respectivos costos, se analizó la eficiencia media de cada alternativa de tratamiento. Para ello se tuvo en cuenta la expresión:  $ACEM = C_n / E_n$ , donde ACEM es la relación costo-eficacia medio,  $C_n$  es el costo de la alternativa de tratamiento y  $E_n$  es su respectiva eficacia. Este análisis permite conocer el costo medio por caso curado de cada variante terapéutica <sup>13,14</sup>.

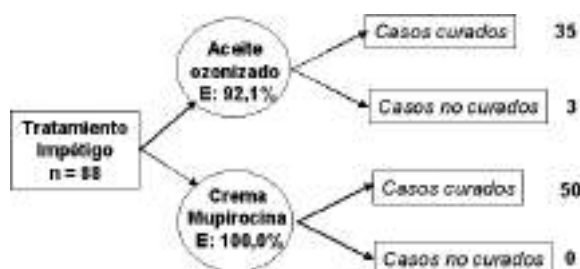
También los esquemas terapéuticos se compararon a través del Análisis Costo-Eficacia Incremental (ACEI) que se expresa por:  $ACEI = C_2 - C_1 / E_2 - E_1$ , donde  $C_2$  y  $C_1$ , y  $E_2$  y  $E_1$  corresponden a la diferencia entre los respectivos costos y eficacia de ambas terapias <sup>13,15</sup> (importación vs. producción nacional).

Con la realización del ACE, se podrá seleccionar la alternativa de mejor relación costo-eficacia medio y, desde el punto de vista incremental, conocer el valor del costo adicional por los casos extras curados <sup>16,17</sup> con la terapia de mayor eficacia para el impéitigo.

Para comprobar la validez tanto interna como externa de los resultados alcanzados, se realizó un análisis de sensibilidad que consistió en calcular los resultados bajo diversas hipótesis <sup>12,17</sup>, con respecto a las variables claves en el estudio: costo y eficacia de la terapia con el aceite ozonizado.

**RESULTADOS**

De los 88 pacientes que completaron el tratamiento, 38 casos correspondieron a los tratados con el producto nacional y los 50 pacientes restantes a los tratados con el medicamento de importación. En el caso del grupo con el aceite ozonizado, se obtuvo un resultado de 35 casos curados con una eficacia del 92,1%, y para el segundo grupo de estudio, con la mupirocina crema, se obtuvo como resultado la curación de todos los casos tratados para una eficacia del 100% del total de pacientes, como se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Eficacia del tratamiento por grupos de pacientes con impétigo. Fuente: CENCEC (2006). E.- Eficacia. \* Prueba de hipótesis unilateral de equivalencia de proporciones (Chi Cuadrado de Pearson P = 0,043).

También se compararon los parámetros utilizados para la evaluación costo-eficacia, de ambas alternativas de tratamiento, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

Como se muestra en esta Tabla, existe una mayor eficacia a favor de la mupirocina crema de importación, pero es más costoso este tratamiento con respecto al aceite ozonizado de producción nacional.

Teniendo en cuenta los datos de la Tabla 1 se calculó la relación costo-eficacia medio de cada tratamiento, lo cual indica la relación existente entre los costos más relevantes y el valor de la eficacia obtenida para cada alternativa terapéutica en el estudio, así como también se valoró el ACEI para saber si compensa el beneficio extra en términos de salud el costo adicional incurrido con el producto de importación para el país, como se expresa en la Tabla 2. Como se refleja en esta tabla, la terapia con mupirocina demostró mayor eficacia que el aceite ozonizado en el tratamiento de los pacientes con impétigo, con una diferencia no mayor del 8,0%, pero resultó presentar una menor eficiencia media.

También a partir del cálculo del ACEI se puede demostrar, en términos incrementales, que no es factible el empleo generalizado del producto importado en el tratamiento del impétigo para los pacientes porque se obtiene el beneficio extra en términos de salud a un costo demasiado elevado, de \$252,53 por caso adicional curado, en comparación con el aceite ozonizado.

Se realizó el análisis de sensibilidad para las variables eficacia y costo de la terapia con aceite ozonizado (Tablas 3 y 4), terapia que demostró presentar mayor eficiencia, donde se obser-

Indicador	Aceite Ozonizado	Crema Mupirocina
Eficacia (% casos curados)	92,10	100
Posología	1 frasco de 30 ml por 10 días	1 tubo de 15g por 10 días
Costo Unitario (\$/unidad)	\$8,00/ frasco	\$27,95/ frasco
Costo Total del Tratamiento (\$/paciente)	\$ 8,00	\$ 27,95

**Tabla 1.** Comparación de los parámetros en las alternativas de tratamiento. Tasa de cambio de la moneda: 1\$ USD = 1\$ Peso Cubano, según lo tiene establecido el Ministerio de Economía y Planificación (MEP) de Cuba, para los estudios de evaluación económica en el país.

Alternativa de Tratamiento	Eficacia (% de casos curados)	ACEM (\$/ caso curado)
Aceite Ozonizado	92,10 *	8,69
Crema Mupirocina	100,00 *	27,95
Diferencia	7,90	19,26
ACEI	\$ 252,53/ caso adicional curado con el producto de importación	
C. Mupirocina versus A. Ozonizado		

**Tabla 2.** Estimación de Eficacia, ACEM y ACEI de las alternativas de tratamiento.\* Test Ji-cuadrado.

Parámetros a Evaluar	Análisis de Sensibilidad			
	Costo	+ 10 %	+ 20 %	+25%
<b>Costo del Tratamiento</b>				
Aceite Ozonizado (\$/caso tratado)	8,00	8,80	9,60	10,00
<b>Eficiencia Media del Tratamiento</b>				
Aceite Ozonizado (\$/caso curado)	8,69	9,55	10,42	10,86
Crema Mupirocina (\$/caso curado)	27,95	27,95	27,95	27,95
Diferencia a favor del aceite ozonizado (\$/caso curado)	19,26	18,40	17,53	17,09

**Tabla 3.** Análisis de sensibilidad para la variable costos del aceite ozonizado.

Parámetros a Evaluar	Análisis de Sensibilidad			
	Eficacia Estudio	-2 %	-4%	-6%
<b>Eficacia Terapéutica</b>				
Aceite Ozonizado (% de casos curados)	92,10	90,26	88,42	86,57
<b>Eficiencia Media del Tratamiento</b>				
Aceite Ozonizado (\$/caso curado)	8,69	8,86	9,05	9,24
Crema Mupirocina (\$/caso curado)	27,95	27,95	27,95	27,95
Diferencia a favor del producto nacional (\$/caso curado)	19,26	19,09	18,90	18,71

**Tabla 4.** Análisis de sensibilidad para la variable eficacia del aceite ozonizado.

vó que a pesar de un aumento de hasta un 25% del costo de adquisición de este producto, o una disminución de hasta un 6% de la eficacia, el medicamento de producción nacional, continuará siendo la opción más eficiente en el tratamiento del impétigo y de mayor factibilidad técnico-económica para su uso generalizado en el Sistema Nacional de Salud de Cuba.

## DISCUSION

A partir de la realización del análisis de los 57 ensayos clínicos con 3 533 participantes, donde se evaluaron 38 tratamientos diferentes (20 tratamientos orales y 18 tratamientos tópicos), se ha podido concluir que no existían pruebas para dar valor a los desinfectantes tópicos en el tratamiento del impétigo, ya que el tratamiento tópico con mupirocina o ácido fusídico es equivalente y resulta más efectivo que los tratamientos con antibióticos orales y otros antibióticos tópicos, y que los tratamientos orales tienen más efectos secundarios que los tópicos, pero son desde el punto de vista práctico más efectivos para las formas más graves y extensivas del impétigo <sup>3,8</sup>.

También según resultados de estudios in vitro y de ensayos clínicos en piodermatitis el aceite ozonizado tópico de producción nacional, además de sus ventajas económicas, ha demostrado poseer acción antibacteriana <sup>18-22</sup>, la cual fue co-

rroborada con los resultados del ensayo clínico nacional en impétigo. Es de señalar, que los resultados de numerosos estudios con mupirocina en pacientes con impétigo, han demostrado que los pacientes tratados han demorado un período medio de 8-10 días para la curación <sup>5,6</sup>, lo cual ocurrió en el ensayo clínico realizado. En el caso del aceite ozonizado, producto nacional de fácil alcance, con ventajas terapéuticas y económicas demostradas a través del ensayo clínico nacional, el período medio de curación de los pacientes tratados oscilaba entre los 8-10 días. Este producto, por presentar como principios activos los ozónidos y peróxidos posee un fuerte carácter germicida, contra virus, bacterias y hongos haciéndolo útil para el tratamiento de heridas infectadas, fistulas y otros procesos sépticos locales, por ataque directo al microorganismo <sup>4,19</sup>.

En este sentido, la farmacoeconomía aplicada al tratamiento del impétigo posibilita que la prescripción de diferentes terapias se realice en el contexto del uso racional de los medicamentos, lo cual implica la consideración del empleo eficiente de los recursos sanitarios. El costo en los tratamientos del impétigo y su valoración en términos de eficiencia, permite conocer las combinaciones más efectivas y mejor toleradas para la salud del paciente, definiendo los mejores esquemas del tratamiento. Es por esta razón que

las evaluaciones económicas de medicamentos deben integrarse a lo largo del desarrollo clínico; inicialmente mediante su inclusión en los ensayos clínicos, lo que permitiría contar con resultados orientativos, útiles para las decisiones sobre financiación <sup>7,9</sup>. También es de señalar que las principales ventajas de las evaluaciones económicas incorporadas a ensayos clínicos, habitualmente durante la fase III, derivan del rigor científico del propio método, que permite obtener resultados con una alta validez interna, y la posibilidad de generar información muy importante para la toma de decisiones en el momento de la comercialización; como por ejemplo sobre la financiación pública del fármaco, o sobre su inclusión en guías terapéuticas <sup>16,17</sup>.

Además, los resultados de estudios farmacoeconómicos deben servir en la toma de decisiones para seleccionar las alternativas farmacoterapéuticas más eficientes, porque aportan información primordial, a partir de la medida de los costos en que se incurren al utilizar un esquema terapéutico frente a otras opciones, y las repercusiones en el bienestar de los pacientes <sup>7,9,14,17</sup>.

A pesar de que el ensayo clínico demostró que ambos esquemas de tratamiento son eficaces (aceite ozonizado con un 92,1% y mupirocina con un 100%) para la mejoría del estado de salud de los pacientes con impétigo (Fig. 1), con el análisis costo-eficacia realizado se evidencia que la terapia con aceite ozonizado presenta una mayor eficiencia media (\$ 8,69/casos curados) que la terapia con la crema mupirocina, debido a que la misma tiene un menor costo por unidad de eficacia, con una diferencia de \$19,26 por caso curado asociado al tratamiento, y en términos incrementales, es decir, con el empleo de la crema mupirocina en la terapia del impétigo se obtiene el beneficio en términos de salud a un mayor costo que con el empleo de la terapia del aceite ozonizado (Tabla 2).

Según el análisis de sensibilidad realizado al tratamiento con aceite ozonizado, teniendo en cuenta un aumento de su costo, se pudo observar que a pesar del aumento del mismo en un 25%, continúa demostrando una mayor eficiencia media (\$10,86/ caso curado) comparada con la de la terapia con mupirocina, con una diferencia significativa aunque algo disminuida a \$ 17,09/ caso curado (Tabla 3). Este mismo resultado, mayor eficiencia con la terapia del aceite ozonizado, se obtuvo al analizar la disminución de su eficacia hasta un 6% (Tabla 4).

Con la producción nacional del aceite ozonizado, se obtendrían ventajas clínicas y socioeco-

nómicas incuestionables al disminuir significativamente el costo del tratamiento, y al obtenerse una solución terapéutica nacional accesible para todos los pacientes que lo requieran en el país. En Cuba la farmacoeconomía aplicada en los ensayos clínicos constituye un avance muy reciente, y son muy pocos los trabajos relacionados con este tema, por lo que este aspecto se debería tener en cuenta como criterio principal para la selección de una opción terapéutica, y debe ser un instrumento que permita el diseño de nuevos fármacos para una utilización más racional, tanto por parte de los centros promotores, empresas productoras, los institutos de investigación clínica, los hospitales y demás entidades involucradas con el diseño e investigación de nuevos fármacos en el país.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shriner, D.L., R.A. Schwartz & C.K. Janniger (1995) "Impetigo" in "Cutis" **56**: 30-2.
2. Brown J., D. hriner, R. Schwartz & C. Janniger (2003) *Int. J. Dermatol.* **42**: 251-5.
3. George, A, & G. Rubin. (2003) *Brit. J. Gen. Pract.* **53**: 480-7.
4. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (2006) *Informe final Evaluación de la eficacia y seguridad del aceite ozonizado en el tratamiento del impétigo*, CENCEC 23-5.
5. Dagan, R. & Y., Bar-David (1992) *Antimicrob. Agents Chemoter.* **36**: 287-90.
6. Ergin C, G. Haluk & D. Ahmet (2002) *Indian J. Pediatr.* **69**: 679-82.
7. Sacristán, J.A. (1995) "Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos" in "Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos", (J.A. Sacristán, X. Badía, J. Rovira, eds.) Editores Médicos, Madrid, págs. 101-14.
8. Koning, S, A.P. Verhagen, L.W.A. Van Suijlekom-Smit, A. Morris, C.C. Butler & J.C. Van der Wouden. (2005) *Interventions for impetigo*, Biblioteca Cochrane plus, Oxford, N° 4
9. Haycox, A. & A. Bagust (2005) "La farmacoeconomía y los ensayos clínicos" in "Farmacoeconomía" (T. Waley, A. Haycox, A. Boland, eds.) 1ª ed. Elsevier España, Madrid. págs. 127-40.
10. Listado de descuento de precios de productos sin prescripción. Bactroban. Disponible en: <<http://comprar-medicina.mynetmeds.com/Bactroban.htm>>
11. Ofertas de medicamentos con información básica de descripción, presentación y precios, sin prescripción. Página de información del Bactroban/mupirocina. Disponible en: <<http://www.ladrogueriamia.com/drugs/bactroban.asp>>

12. 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
13. Cárdenas, JM., M. Collazo, J. Cosme, A.M. Gálvez, R. González & R. Miyar (2001) *Alcance y aplicación de la economía de la salud*. Representación de la OPS/OMS en Cuba. Serie Desarrollo N° 24. págs. 65-84.
14. Badía, X., & J. Rovira (1994) *Evaluación económica de medicamentos. Un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria*. Ed Luzán 5, Barcelona, págs. 85-119.
15. Laporte, J.R. (2001) *Farmacoeconomía*, en *Principios básicos de investigación clínica*. 2ª ed., Barcelona, págs. 101-10.
16. Cosme, J., N. Escobar, G. Fonseca, D. Luque, E. Luque, P. Mock, J.M. Cárdenas & A.M. Gálvez (2004) *Economía de la salud* Instituto Superior de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba. págs. 93-134.
17. Antoñanzas, F. (1995) *Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología* in *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos* (J. Sacristán, X. Badía & J. Rovira, eds.) Editores Médicos, Madrid, págs. 31-50.
18. Menéndez, S., R. Grillo, L. Flacón, R. Daniel & W. Díaz (1995) *Onicomycosis treated with ozonized oil. Proceedings Ozone in Medicine*. International Ozone Association. Lille, France, Vol. 3.
19. Contreras, O.R., M. Gómez, S. Menéndez, J. Molerio, G. Roura, D. Fernández & L. Eng (1989) *Rev. CENIC* **20**: 120 -1.
20. De las Cajigas, T., U. Bastard, S. Menéndez, M. Gómez & L Eng (1989) *Rev. CENIC* **20**: 81.
21. Simón, R. & Y.E. Garbayo (1995) *Rev. CENIC* **26**: 106.
22. Falcón, L., Menéndez S. Simón R., Garbayo E., Moya S., & M Abreu. (1998) *Rev. CENIC*. **29**: 3.