

ELS MEDICAMENTS I EL SISTEMA SANITARI, AVUI

MIQUEL PORTA i SERRA i
F. XAVIER CARNÉ i CLADELLAS

1. Introducció

En tota la història de la humanitat, la utilització d'entitats químiques, primordialment d'origen vegetal, amb la finalitat de mantenir, millorar o recuperar la salut, ha estat una constant. En tots els temps i civilitzacions l'home ha pretès modificar processos de la seva pròpia biologia per a obtenir-ne beneficis.

No és, però, fins a mitjan segle XX que hom assoleix, amb l'anomenada revolució científico-tècnica, la capacitat de síntesi en gran escala de noves molècules químiques amb diferents propietats sobre la salut. L'anomenada explosió farmacològica, entre la fi de la segona guerra mundial i la dècada dels seixanta, permet imaginar un futur lliure de patiments. La utopia sembla realitzable. S'accentua llavors el *mite* del medicament com a producte miraculós amb el qual hom pot assolir quasi totes les fites, pel que fa a la salut de les poblacions humanes.

El medicament es converteix, així, en un producte de consum molt poderós, car està molt relacionat amb un dels millors béns de l'home, la seva salut, i es crea al seu entorn una poderosa indústria.

El desastre de la talidomida, al començament dels anys seixanta, suposa, però, un primer senyal d'alarma davant la desenfrenada «carrera dels medicaments». Actualment, als anys 80, el somni del medicament com a variable relacionada exclusivament amb un efecte positiu sobre la salut ha estat abandonat per la comunitat científica. L'acceptació d'aquest fet per part de la població general és un fenomen molt més recent, que forma part de la crisi del propi sistema en què ens trobem: ens adonem que la ciència i la tecnologia no són necessàriament la clau per a assolir un futur lliure de patiments.

Els fàrmacs tendeixen a ésser considerats, cada cop més, com a variables relacionades amb la salut tant positivament com negativament, i el que hom cerca són *els mitjans d'assolir un coneixement òptim de llurs possibilitats i limitacions*.

A la vegada que es comporten com a objectes en una societat que viu abocada al consum immediat i accelerat de productes, els fàrmacs s'han convertit en «una certa compensació d'una estratègia sanitària insuficient». «Polítics, professionals i públic en molts països han considerat que un flux lliure de medicaments seria un símbol de la *qualitat* del sistema sanitari, sense prestar una atenció suficient a la

qualitat d'aquests productes i a la manera *com són utilitzats*, tant en termes d'eficàcia com de seguretat. Per contra, una gran part de la població dels països en desenvolupament encara no disposa d'un subministrament adequat dels fàrmacs més importants, com la insulina, els analgèsics o els antiinfecciosos».¹

Aquest no és un problema restringit als investigadors, ni tan sols als professionals sanitaris. La pràctica terapèutica quotidiana no hauria d'ésser una mera aplicació de nocions adquirides una vegada per sempre més, sinó el fruit d'un procés continu de recerca, des de diverses perspectives, sobre la validesa de les diverses opcions terapèutiques. Com veurem més endavant, els estudis d'utilització de medicaments (EUM) són –almenys potencialment– una peça més del conjunt d'instruments que fan possible aquesta desitjable *revisió continuada de la pràctica mèdica*.²

Una discrepància entre les pautes recomanades pels estaments científics i la pràctica real és molt més que una prova que en la realitat els medicaments són utilitzats incorrectament: suposa un seriós desafiament als coneixements establerts, i cal considerar-la com el punt d'arrencada de nous estudis, que resituaran en el seu moment la funció dels medicaments.

La descripció dels perfils d'ús dels medicaments no interessa únicament els experts de l'administració, els tècnics comercials i els educadors sanitaris, és la font bàsica d'informació sobre fins a quin punt els efectes dels fàrmacs (tal i com els preveuen els assaigs clínics) estan relacionats amb els règims de tractament que hom prescriu (tal i com els podem observar en la pràctica), i pot ésser un element important per a descriure la forma com els diferents elements del sistema sanitari veuen la salut i la malaltia.³

2. La determinació del valor terapèutic d'un fàrmac

S'han proposat tres conceptes fonamentals per a fer la determinació del valor terapèutic d'un fàrmac:⁴

2.1. *Eficàcia*: definida com la capacitat que un fàrmac té de produir l'efecte per al qual ha estat administrat en una proporció significativa de pacients. Ha d'ésser documentada segons el mètode científic. L'eficàcia farmacològica (p.e., un efecte hipoglucemiant, o bé un efecte hipolipemiant) no equival sempre a l'eficàcia terapèutica (p.e., disminució de la mortalitat i de la morbiditat, augment de la qualitat de la vida).

2.2. *Relació benefici/risc favorable*: un informe tècnic de l'OMS la defineix com «un mitjà per a expressar un judici referent al paper d'un fàrmac en la pràctica mèdica, basat en dades sobre eficàcia i seguretat, junt a consideracions sobre la malaltia en què s'empra. Aquest concepte pot ésser aplicat bé a un sol fàrmac, bé en la comparació de dos o més fàrmacs que s'utilitzen per a la mateixa indicació».⁵

La valoració ha d'ésser feta considerant:

- la possibilitat de no intervenir farmacològicament, sinó amb mesures higièniques, dietètiques, quirúrgiques, de suport psicològic, etc.;
- el benefici esperable de manera immediata, respecte als riscos potencials a llarg termini;
- els riscos (per a la persona i per a la col·lectivitat) d'una pràctica inadequada (p.e., inducció de resistències deguda a un ús incorrecte d'antibiòtics).

L'adequada valoració de la relació benefici/risc comporta, novament, un treball que es perllonga més enllà del període immediatament posterior a la comercialització del medicament.

2.3. *Relació benefici/cost favorable*, tot i que les implicacions econòmiques (individuals i socials) d'un fàrmac són generalment poc considerades.

Malgrat llur senzillesa, els tres conceptes esmentats no sempre es poden aplicar amb metodologies igualment senzilles. El perfil terapèutic d'un fàrmac, en termes d'eficàcia i de relacions benefici/riscos/costos, es construeix mitjançant l'experimentació animal i preclínica, l'experimentació clínica controlada, l'anàlisi fàrmaco-cinètica i la valoració epidemiològica dels efectes beneficiosos i dels indesitjables.

La demostració de l'eficàcia i de la seguretat d'un fàrmac només és el primer esglaió del procés d'avaluació del seu paper en terapèutica humana.

D'altra banda, aquestes avaluacions suposen en part la pèrdua del valor «màgic» dels medicaments, valor que tradicionalment ha estat lligat al «poder de guarir».

3. El seguiment post-comercialització (SPC) dels medicaments

L'aportació dels assaigs clínics, dels estudis farmacològics en animal i de l'anàlisi fàrmaco-cinètica al coneixement del valor terapèutic dels fàrmacs ha estat molt notable i continua essent insubstituïble.

Malgrat que s'acostumava a creure que l'etapa final de la investigació d'un fàrmac era la fase III de l'assaig clínic controlat, actualment hom tendeix a considerar que, una vegada acabada aquesta fase, hi ha certes preguntes sobre l'eficàcia i la seguretat del producte que romanen irresoltes. En concret, els assaigs clínics no detecten els efectes a llarg termini, ni els de baixa freqüència, no mostren l'eficàcia en el context de la pràctica mèdica quotidiana, ni tampoc l'eficàcia per a una nova indicació sorgida després de la introducció en el mercat.

Com assenyala Miettinen,⁶ l'avaluació clínica d'un fàrmac en les fases anteriors a la seva comercialització pretén realitzar la *validació científica de les premisses en què es fonamenta l'ús massiu del fàrmac en la pràctica terapèutica quotidiana*. Però aquestes fases inclouen només una petita part de les situacions que es donen en la pràctica; potser una part no representativa. Tampoc no consideren la freqüència de les situacions en les quals el fàrmac serà finalment utilitzat. Per tant, queden pendents nombroses qüestions sobre l'eficàcia i la toxicitat.

Quant als efectes a llarg termini, les insuficiències dels assaigs clínics de fase III provenen de la seva curta durada, que generalment no excedeix els dos anys, amb períodes de seguiment individuals (de cada pacient) sovint inferiors a uns pocs mesos. Així, tot i que poden demostrar, per exemple, que els hipoglucemians orals disminueixen la glucèmia, no serveixen per a demostrar que aquestes substàncies no disminueixen el risc de les complicacions de la diabetis.⁷

Quant als efectes indesitjables, no aconsegueixen identificar els que apareixen únicament després d'un ús prolongat (p.e., el tromboembolisme per contraceptius orals o la retinopatia per cloroquina), ni les reaccions adverses amb períodes de latència llargs (com l'adenocarcinoma vaginal de cèl·lules clares per dietilestilbestrol).⁷

Atès que els assaigs clínics anteriors a la comercialització inclouen un nombre forçosament limitat de pacients (alguns centenars, la majoria d'ells), els efectes farmacològics que apareguin en un nombre reduït de casos (en 1 de cada 1000 tractaments, o freqüències inferiors), poden passar perfectament desapercebuts. I, tanma-

teix, després de la seva introducció en el mercat un medicament serà emprat per centenars de milers de persones, de manera que encara que els riscos individuals de patir un efecte indesitjable siguin baixos, l'extens consum pot produir un nombre absolut d'afectats que sigui realment rellevant des del punt de vista sanitari.

Els assaigs clínics permeten quantificar l'eficàcia intrínseca d'un fàrmac en grups molt seleccionats de pacients. Però no són representatius del que s'esdevé en la pràctica clínica quotidiana, ja que en ells es fa un seguiment molt minuciós de grups homogenis de malalts, per part d'investigadors experimentats, sovint en un medi hospitalari, amb pautes de tractament relativament inflexibles, evitant l'administració simultània de diversos fàrmacs (segons estableixi el protocol), amb una relació metge-pacient peculiar (doble-cec, assignació del tractament a l'atzar, consentiment informat, etc.) amb un major ús de proves complementàries, i amb un menor nombre de factors condicionants de la resposta al tractament.

Sorgeix així la paradoxa que el necessari rigor en el disseny i en la realització dels assaigs clínics és el factor que limita la generalització dels resultats. En aquest sentit, el disseny, l'execució i l'anàlisi de tot assaig clínic han d'estar adequats a la *naturalesa de la hipòtesi principal*, i seran molt diferents segons aquesta tingui un caire predominantment *explicatiu* o bé predominantment *pragmàtic*.⁸

L'exclusió que en els experiments terapèutics es produeix de certes menes de malalts (infants, vells, dones embarassades, pacients amb diverses patologies concomitants, que prenen diversos fàrmacs a la vegada, de baix nivell socio-cultural, etc.), té com a conseqüència que no siguin detectats els efectes secundaris i les reaccions adverses que només es registren en determinats subgrups de pacients (com els esmentats), o bé els efectes que poden aparèixer perquè un medicament modifica l'acció d'un altre.

De vegades, l'àmplia experiència clínica posterior a la introducció al mercat permet identificar una nova indicació potencial, la qual no es coneix –per definició– a la fase III (prèvia a la comercialització). La utilitat de la fenitoïna com a antiaritmíic n'és un exemple (en aquest cas fou necessari realitzar un nou assaig clínic per a provar la nova indicació); altres exemples són: l'ús dels antihistaminics com a anticinetòtics, de l'antivíric amantadina en la malaltia de Parkinson, i el bloquejador β -adrenèrgic propranolol com a antihipertensiu.⁷

3.1. *Necessitat d'estudis amb assignació aleatòria en el SPC*

En la recerca sobre l'eficàcia d'un fàrmac per a una determinada indicació clínica, els mètodes observacionals tenen un paper força limitat (anomenarem mètodes observacionals aquells que no són experimentals, és a dir, aquells en els quals no controlem aleatòriament el tractament que rep cada pacient; fonamentalment, els estudis cas-control i els de cohorts). La raó de la limitació és que habitualment *el pronòstic dels pacients que seleccionem per a rebre el tractament és diferent del pronòstic dels pacients que decidim no tractar*. En altres paraules, segons les seves característiques i estat patològic, uns pacients rebran el tractament i altres no, de manera que *la indicació pot ésser un factor de confusió*.

El risc de biaixos deguts a factors de confusió no pot ésser superat amb els mètodes observacionals, atès que en aquests no podem controlar tots els factors que condicionen la prescripció.⁹ Vegem un exemple que il·lustri el risc de biaixos a causa de la indicació: l'eficàcia que els esteroides tenen en l'estatus asmàtic podria estar

falsament subestimada en un estudi observacional que comparés la severitat dels símptomes en pacients que habitualment ja prenen aquests fàrmacs amb pacients que no els prenen; com que aquesta teràpia se sol reservar per als pacients «més greus» (indicació), la inferioritat dels resultats en aquests malalts es podria atribuir tant als esteroides com a llur pronòstic abans d'ésser tractats.

La magnitud d'un biaix com l'esmentat és aleshores molt difícil de saber, encara que pot ésser útil conèixer la direcció del biaix que la indicació pot introduir sobre el resultat clínic.¹⁰ En el nostre exemple, el que caldria és un assaig clínic que comparés dos grups d'asmàtics amb el mateix pronòstic inicial, que només es diferenciarien perquè els uns prendrien esteroides i els altres no; l'assignació de cada malalt a un o altre grup de tractament es faria a l'atzar, car l'assignació aleatòria és la millor tècnica per a maximitzar la igualtat dels factors pronòstics en els dos grups d'estudi.

Així doncs, l'assignació aleatòria del tractament (o *randomització*) és un element metodològic important per a minimitzar el risc que la indicació sigui un factor de confusió, quan el que estudiem és l'eficàcia del fàrmac en una determinada indicació. Per a superar les limitacions que els estudis de fase III presenten en la investigació de l'eficàcia, podem endegar assaigs clínics aleatoris de fase IV (o fase de postcomercialització), posant especial èmfasi a reproduir la manera com el fàrmac és utilitzat en la pràctica real; és lògic que sigui així car el que ens interessa és, en darrer terme, l'eficàcia en l'ús normal del fàrmac.⁹

En contrast amb el que hem comentat sobre l'eficàcia (efecte intencionat), la indicació no acostuma a ésser un determinant dels efectes del tractament no planificats: reaccions adverses, efectes indesitjables i noves indicacions, i per tant no tendeix a ésser un factor de confusió quan estudiem aquests efectes. Per exemple, una pressió arterial alta (una indicació per al tractament antihipertensiu) no és *per si mateixa* un factor de risc d'impotència, efecte advers de molts dels fàrmacs antihipertensius.

Conseqüentment, el seguiment post-comercialització de les reaccions adverses, dels efectes secundaris i de les noves indicacions és possible amb els mètodes observacionals. Caldrà, però, que recollim acuradament informació sobre la indicació del tractament, el pronòstic i el resultat en el grup de pacients no tractats, així com també sobre els hàbits de prescripció dels metges participants, i el compliment per part dels pacients.

3.2. Alguns conceptes i definicions

Els estudis epidemiològics fets durant el SPC de nombrosos fàrmacs, i altres activitats com la fàrmaco-vigilància o monitorització, han donat lloc a l'aparició de nous conceptes i terminologies, sovint imbricats entre ells, que intentarem delimitar a continuació.

L'OMS defineix els estudis d'utilització de medicaments (EUM) com aquells que tracten sobre la «comercialització, distribució, prescripció i ús dels medicaments en una societat, amb especial èmfasi en les conseqüències mèdiques, socials i sanitàries».⁵

Podem definir la fàrmaco-vigilància o monitorització com «la identificació i avaluació dels efectes de l'ús, agut i crònic, dels tractaments farmacològics, en el conjunt de la població o en subgrups exposats a tractaments específics».

D'altra banda, l'epidemiologia del medicament pot ésser entesa com l'*aplicació*

del mètode i de les tècniques epidemiològiques a l'estudi dels efectes (beneficiosos i adversos) *i de l'ús dels medicaments en una comunitat*. Respecte a l'objecte d'estudi (els efectes i l'ús dels fàrmacs) els objectius genèrics són els següents:

1. *Fern-ne la descripció*; per exemple, quins fàrmacs són els més consumits, quina és llur eficàcia en patologies definides, quins són els principals efectes secundaris i reaccions adverses, quines diferències existeixen segons els grups de població i els diferents països.

2. *Explicar-ne les causes*; per exemple, relació de la qualitat de la prescripció mèdica amb les fonts d'informació terapèutica; del nombre de fàrmacs administrats, el règim i la patologia de base amb la freqüència i gravetat de les reaccions adverses; de les propietats farmacològiques amb l'eficàcia terapèutica a llarg termini.

3. *Predir-ne l'evolució en el futur*; per exemple, influència de l'envelliment de la població en l'ús de fàrmacs per a patologies degeneratives; de l'aparició de nous subgrups de substàncies en els patrons de consum; dels canvis en l'organització laboral i social en la freqüència i el tractament de malalties neoplàstiques, psiquiàtriques, infeccioses.

4. *Controlar els factors que condicionen els efectes i l'ús*; per exemple, estimular canvis en el funcionament de l'assistència primària; emissió d'informació independent de la indústria farmacèutica; èmfasi dels programes d'informació sanitària en mesures terapèutiques no farmacològiques; informació als usuaris sobre les propietats, indicacions i compliment de la prescripció.

4. El medicament com a indicador del funcionament del sistema sanitari

A més de l'interès que té per a completar la valoració del paper terapèutic d'un fàrmac, el SPC ajuda a caracteritzar el funcionament del sistema sanitari.

Ja fa molts anys que la Medicina ha descobert —en part gràcies a l'epidemiologia— que els factors que condicionen la freqüència de les malalties en les poblacions humanes són molt diversos: bacteris, virus, tòxics industrials i urbans, radiacions, factors alimentaris, econòmics i culturals, desequilibris de l'ecosistema i tants d'altres tenen, en major o menor grau, una influència sobre el benestar de les persones.

Actualment ja és elevat el nombre de qüestions que són escomeses conjuntament per la Farmacologia clínica, l'Epidemiologia i la Medicina clínica pròpiament dita. En són exemples: la influència de la dieta i del tractament farmacològic sobre la incidència de malalties cardíco-vasculars, l'aparició de resistències als antibiòtics en una comunitat, o l'etiologia de les malformacions congènites.

És evident que el medicament és una variable fonamental per a explicar el nivell de salut de les societats. La disciplina que té per objecte primordial d'estudi els medicaments, dins l'ampli context de variables que hem descrit, és la Farmacologia clínica, que s'ocupa de la variabilitat interindividual en la resposta als fàrmacs, amb l'objecte d'establir les corresponents relacions benefici/risc, en funció dels recursos disponibles.

La valoració del perfil benefici/risc/cost no és només l'objectiu i el resultat dels treballs de monitorització de fàrmacs (*drug monitoring*), que posen l'accent en qüestions de seguretat o toxicitat; el seu sentit més pregon cal cercar-lo en la interacció entre el fàrmac i el sistema de proveïment de l'assistència sanitària (*health care delivery system*).

Un informe tècnic de l'OMS¹¹ afirma que «en el cas de la majoria de les tècniques sanitàries, la connexió entre intervenció i efecte és hipotètica (sovint per la simple manca de dades que l'avaluï); per aquest motiu, cal tractar de determinar epidemiològicament el grau d'eficàcia de les diverses tècniques que hom empra per a la promoció de la salut, la prevenció de les malalties, la terapèutica i la rehabilitació (...). Si no es realitza aquesta tasca, sorgirà el perill que la producció i la utilització dels recursos sanitaris esdevinguin fins en ells mateixos i que, en casos extrems, els objectius sanitaris consisteixin merament a assegurar el benestar del personal sanitari i a subministrar equipaments ultramoderns».

Hom accepta, doncs, plenament que una de les funcions més rellevants de l'epidemiologia és l'avaluació dels efectes que la pràctica mèdica i el sistema sanitari en general tenen sobre la salut d'una comunitat. En són exemples la valoració, feta amb tècniques epidemiològiques, dels efectes dels centres d'atenció prenatal i de les unitats coronàries sobre, respectivament, la mortalitat perinatal i càrdio-vascular; dels programes de cribatge i d'educació sanitària fets en medi laboral sobre l'esperança de vida dels treballadors; del control legislatiu de factors ambientals sobre la morbiditat; etc. En aquests casos, l'epidemiologia analitza l'alteració de la història natural de cada patologia o situació segons quina sigui la intervenció mèdica i sanitària.

De manera semblant, hom realitza la valoració epidemiològica dels efectes que els medicaments tenen sobre les malalties i, globalment, sobre la salut d'una societat. La mesura a nivell poblacional de l'impacte dels fàrmacs sobre la salut no és pas una tasca fàcil, i ha exigít el perfeccionament de tècniques i dissenys específics, segons cada situació.

A més de constituir ells mateixos un objecte d'estudi, els medicaments poden ajudar-nos a caracteritzar el sistema sanitari. Si estudiem la manera com són pensats, desenvolupats, promocionats i utilitzats, els fàrmacs esdevenen uns excel·lents «marcadors» per a conèixer el «metabolisme» del propi sistema sanitari.

Aquesta afirmació es fonamenta en les funcions que els fàrmacs tenen dins l'estructura assistencial, en la qual les malalties són diagnosticades, seleccionades per a ésser tractades i modificades en el seu curs natural.³ Vegem algunes d'aquestes funcions:

1. Els fàrmacs són utilitzats en *quasi totes les disciplines mèdiques* i en una riquíssima varietat de situacions, actuant com a senyals de la prevalència de problemes mèdics; aquesta utilització tan extensa afavoreix que de vegades la utilització sigui incorrecta (excessiva, insuficient, per motius inadequats, com a placebos no justificats, substituint un atac a l'arrel dels problemes, etc.).

2. Atès que la prescripció és, en major o en menor mesura, un *compromís entre dues parts*, els medicaments són un dels punts de contacte més peculiars entre els usuaris i el sistema assistencial; així, poden assenyalar de quina manera la comunitat científica i els ciutadans en general intenten solucionar diferents problemes mitjançant la intervenció farmacològica.

3. Com a resultat final d'un procés de decisió (la fase central de la qual és la diagnosi), *resumeixen l'actitud i les expectatives del metge en relació a la malaltia*.

4. El desig (i la capacitat) de modificar el curs natural de les malalties dóna als fàrmacs una dimensió cultural, amb implicacions que depassen l'activitat pròpiament terapèutica; actuen com a *indicadors del que hom espera de les ciències biològiques* en el control del sofriment humà.

5. S'ha format una zona de pressió al voltant dels medicaments, potenciada per la indústria farmacèutica, que afecta els professionals sanitaris com els usuaris;

el sector es troba davant l'aparent *contradicció entre cobrir les necessitats sanitàries de la població o assegurar l'expansió constant del mercat*.

Veiem, així, que fer el seguiment dels medicaments, estudiant la seva utilització i els seus efectes, també té l'objectiu de conèixer com interaccionen amb el sistema sanitari, així com la seva contribució a la manera com la salut és culturalment assumida per la societat.

Bibliografia

1. LUNDE PKM. *Selección de medicamentos a nivel internacional, nacional y local*. A: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. (pp. 105-121) Salvat. Barcelona, 1983.
2. TOGNONI G., LAPORTE JR. *Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia*. A: Laporte JR, Tognoni G. (pp. 1-37) Salvat. Barcelona, 1983.
3. TOGNONI G, LIBERATI et al. *Drug utilization studies and epidemiology*. Rev. Epidemiol. Santé Publ.; 31:59-71, 1983.
4. FEDERAZIONE ITALIANA MEDICI DI MEDICINA GENERALE. *Formulario Terapeutico per la pratica di medicina generale*. (pp. 2-4) Il Pensiero Scientifico editore. Milà, 1981.
5. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. *La selección de medicamentos esenciales*. Series de informes técnicos, n.º 615. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1977.
6. MIETTINEN OS. *Efficacy of therapeutic practice; will epidemiology provide the answers?* A: Melmon KL. Drug Therapeutics. Churchill Livingstone. Edimburg, 1980.
7. LAPORTE JR., CARNÉ X., PORTA M. *La evaluación de los medicamentos tras su comercialización*. Med. Clin. (Barcelona); 81:772-774, 1983.
8. SCHWARTZ D., FLAMANT R., LELLOUCH J. *L'essai thérapeutique chez l'homme*. (2^a ed.) Flammarion. Paris, 1982.
9. MIETTINEN OS. *The need for randomization in the study of intended effects*. Stat. Med. 2:267-271, 1983.
10. STORM BL, MIETTINEN OS, MELMON KL. *Postmarketing studies of drug efficacy: when must they be randomised*. Clin. Pharmacol. Ther.; 34:1-7, 1983.
11. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS. *Aplicación del análisis de sistemas*. Series de informes técnicos n.º 596. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1976.