

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

VOL. 16 - N° 4 - 2006

Editorial

Farmacomodulación de compuestos naturales

GORDALIZA ESCOBAR M

13

Originales

Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría

MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V, PARDO DE TORRES J, GALLEGRO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A

15

Utilización e impacto económico de los medicamentos para EPOC y asma en Atención Primaria de Madrid (1996-2002)

RODRÍGUEZ ESCOLAR C, FIDALGO GARCÍA L

29

Evaluación de la "Revista de la O.F.I.L." según los criterios de Latindex

GIMENO SIERES E

41

Tigeciclina: lugar en terapéutica

BELTRÁN GARCÍA M, GUERRERO AZNAR MD, BAÑOZ ROLDÁN U, MARCOS RODRÍGUEZ JA, MERINO BOHÓRQUEZ V

49

Seguimiento farmacoterapéutico y el impacto de internet en los pacientes

ÁLVAREZ RISCO A, LILJA J, JUAREZ EYZAGUIRRE J, TAFUR VALDERRAMA E

57

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

Director

Ismael Escobar Rodríguez

Subdirector

Pedro Amariles Muñoz

Secretario de Dirección

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Joaquín Ochoa Valle. Honduras
Manuel Machuca González. España
Martha Nelly Cascavita. Colombia
José Luis Marco Garbayo. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE
F. Ancos Gutiérrez. AVILA
J. Liso Rubio. BADAJOZ
E. Mariño Hernández. BARCELONA
J. Ribas Sala. BARCELONA
L. Santos Miranda. ELVAS
M^a José Faus Dader. GRANADA
T. Bermejo Vicedo. MADRID
F. Martínez Romero. MADRID
B. del Castillo García. MADRID
A. Herreros de Tejada. MADRID
A. Villar del Fresno. MADRID
J. M^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA
F.M. García Sánchez. SEGOVIA



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los “currícula” académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)

Presidente

Joaquín Ochoa Valle
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes
Tegucigalpa - Honduras
Telf. (504) 2354280
E-mail: sevesa@mayanet.hn

Secretaria

Laura San Martín
Honduras
E-mail: laurasanmartin03@yahoo.com
ofilhonduras06@yahoo.es

Vicepresidenta

Carmen Sandoval Moraga
Av. El Bosque 1195 Dep. 703, Providencia
Santiago de Chile (Chile)
Tels.: 6618411
Fax: 6618390
E-mail: csandoval@unab.cl

Tesorera

Nancy Geraldina Alvarado Enamorado
Honduras
E-mail: n-alvarado2000@yahoo.com

Ex-Presidentes

✠ **Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)**

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)

Caixa Postal 572
Natal-Brasil 59022-970
Tel.res. (84) 219 21 93
Cel. (84) 982 89 12
Fax (84) 219 21 93
E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)

Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan, 8
03002 Alicante. España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)

Escuela de Farmacia
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
PO BOX 365067 00936-5067
San Juan, Puerto Rico
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301
Fax (787) 754 69 95
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Antonio Iñesta García (1990-1992)

Profesor Asociado de Farmacología
Universidad Complutense
de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid. España
Tel. (34) 913 877 853
Fax (34) 913 877 868
E-mail: ainesta@isciii.es

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)

Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. (562) 777 94 14
E-mail: catalinadomecq@yahoo.com

Ana María Menéndez (1994-1996)

Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4
Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax (541) 483 305 83
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid, España
Tels. (34) 913 908 059/ 913 908 097
Fax (34) 913 908 067
E-mail: aherreros.hdoc@salud.madrid.org

✠ *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)*

México

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)

Padilla 349-Casilla 157
Tel (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre- Bolivia
E-mail: landiv@cotes.net.bo

Yaritza Castillo (2002-2003)

Hospital Universitario de Caracas, Venezuela
Tel 58 212 606 7149
Fax 58 212 662 8682
E-mail: yaritzacastillo@hotmail.com

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)

Calle 104 N. 29-60
Bogotá - Colombia
Telf. 57-1-6112361
Celular 57-3-3005112361
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

Delegados

Argentina

Vilma Edith Sosa
Decay 750. Adrogue.
Provincia de Buenos Aires. Argentina
Tel.: 4293-4326
Hospital Jorge Calle
Calle Jose María 1846
E-mail: ofilargentina@yahoo.com.ar

Bolivia

Benedicta Flores Juaniquina
C/ Luís Castell Quiroga
Pasaje Antezana, nº 146
Cochabamba
Bolivia
Tel 42 31 550
Facultad de Bioquímica y Farmacia
Universidad Mayor de San Simón
Tel.: 4250651-52

Brasil

Náira Villas Bôas Vidal de Oliveira
Farmacia Universitaria
Universidad Federal do Rio de Janeiro
Brasil
Rua General Sidônio Dirs Correia, nº
457
Apto 102
Barra de Tijuca, Rio de Janeiro
Brasil C.P. 22160-070
Tels.: 5521 962 28 390 - 5521 226 07
381 - 5521 249 15 694
E-mail: maira_vidal@ud.com.br

Colombia

Yadina Parrado
Calle 119 A No 49-60. Torre I. Aparta-
mento: 1103.
Parques de Provenza.
Bogota- Colombia.
tel: (57-1) 2353005.
Tel movil: (57-3)3125664308.
E-mail: yadiraparradof@hotmail.com.

Costa Rica

Mª Soledad Quesada
Centro Nacional de Información
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
San José- Costa Rica
Tel: (506) 2075495-2073330
Fax: (506) 2075700
E-mail: ofilcostarica@yahoo.es

Cuba

Edita Fernández Manzano
Instituto de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lázaro y L, Vedado
10400 Ciudad de La Habana
Tel. (537) 879 1184, (537) 8792784
Fax (537) 273 6811
E-mail: edita.fdez@infomed.sld.cu
Edita.fm@yahoo.es

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Rosario Palacios

España

Manuel Machuca Gonzalez
Grupo de Investigación en Farmaco-
terapia y Atención Farmacéutica
Universidad de Sevilla
Sevilla, España
C/ Diego Angulo Iníguez, 9, 2º C
41018 Sevilla (España)
E-mail: mmachucag@gmail.com

Guatemala

*María Antonia Pardo Rosales de
Chaves*
21 Avenida "A" 0-35 Zona 15 Vista
Hermosa II
01015 Ciudad de Guatemala
Tel/fax: (502) 22539905
Tel. movil: (502) 52979338
E-mail: ofilguatemala@yahoo.com

Honduras

Laura San Martín
Honduras
E-mail:laurasanmartin03@yahoo
.com / ofilhonduras06@yahoo.es

México

Victor Raziél Castro Ramírez
Facultad de Química
Universidad Autónoma de Yucatán
Calle 41 No 421 x 26 y 28
Col. Ex Terrenos del Fénix
C.P. 97150
Mérida Yucatán, México
Tel +52 (999) 922-57-11, 922-57-16
extensión 129
E-mail: razielc@hotmail.com,
razielcr@quimica.uady.mx

Nicaragua

Pendiente de renovación

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

Pendiente de renovación

Perú

Pendiente de renovación

Portugal

Carla Barros

República Dominicana

Hilda Aristy Escuder
C/ Gustavo Mejía Ricart, 17, Ensan-
che
Naco, Santo Domingo, República
Dominicana
Tel.: 809 880 8703 - 809 957 2342
Fax 809 957 1684
E-mail: hmaristy@yahoo.com

El Salvador

Pendiente de renovación

Uruguay

María Isabel Suiffet
Servicio Farmacia
Círculo Católico
Soriano 1724
Montevideo - Uruguay
Tel.: 00598.2-410 92 61 Int. 3272
Fax: 00598.2-410 92 61 Int. 3291
Particular: 005982 - 200 50 92
E-mail: farmacia@circulocatolico.
com. uy
ofiluruguay@adinet.com.uy

Venezuela

Claudia M. Reyes Matheus
Servicio de Farmacia Hospital Gene-
ral Dr. Miguel Pérez Carreño
Cátedra de Práctica Profesional Aten-
ción Farmacéutica III. Piso 2
Facultad de Farmacia
Universidad Central de Venezuela
Av. Los Ilustres, Ciudad Universitaria.
Los Chaguaramos, Caracas
Venezuela
Código Postal: 1051
Teléfono móvil: +58 416 6207427
Teléfono oficina: +58 212 6052684
Fax: +58 212 6052707
E-mail: ofil_venezuela@hotmail.com
klaus125mg@yahoo.com

Director de la Revista

Ismael Escobar Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Doce de Octu-
bre
Avda. Córdoba, s/n
28005 Madrid (España)
Tel.: 34 91 390 80 59
Fax: 34 91 390 80 67
E-mail:
iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

Presentación de originales

1. Se enviarán por correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
2. El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
 - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 ptos.
 - b) Espaciado interlineal: Doble.
 - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
3. En su primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.
 - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.
 - c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

b) Palabras clave en español.

c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

-Artículos procedentes de revistas

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo; Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo:

Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.

d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos:

Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo:

Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

Kreel L. The use of metoclopramide in

radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

– Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

Litter M. Farmacología 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.

Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Doce de Octubre
Avda. Córdoba, s/n
28005 Madrid (España)
Tel.: 34 91 390 80 59
Fax: 34 91 390 80 67
E-mail: iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Web site:

<http://www.revistadelaofil.org>

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Tel: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

Impresión:

Tintas&Papel

Abad Juan Catalán, 12

28032 Madrid

EDITORIAL

- 13 Farmacomodulación de compuestos naturales
GORDALIZA ESCOBAR M

ORIGINALES

- 15 Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría
MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V, PARDO DE TORRES J, GALLEGO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A
- 29 Utilización e impacto económico de los medicamentos para EPOC y asma en Atención Primaria de Madrid (1996-2002)
RODRÍGUEZ ESCOLAR C, FIDALGO GARCÍA L
- 41 Evaluación de la "Revista de la O.F.I.L." según los criterios de Latindex
GIMENO SIERES E
- 49 Tigeciclina: lugar en terapéutica
BELTRÁN GARCÍA M, GUERRERO AZNAR MD, BAÑOZ ROLDÁN U, MARCOS RODRÍGUEZ JA, MERINO BOHÓRQUEZ V
- 57 Seguimiento farmacoterapéutico y el impacto de internet en los pacientes
ÁLVAREZ RISCO A, LILJA J, JUAREZ EYZAGUIRRE J, TAFUR VALDERRAMA E

EDITORIAL

- 13 Natural compounds pharmacomodulation
GORDALIZA ESCOBAR M

ORIGINALS

- 15 Liquid oral formulations: a safer administration for the pediatrician
MÉNDEZ ESTEBAN ME, ANTEQUERA RODRÍGUEZ-RABADÁN J, PUEBLA GARCÍA V, PARDO DE TORRES J, GALLEGO LAGO V, HERREROS DE TEJADA A
- 29 Use and economic impact of COPD and asthma drugs in Primary Care in Madrid (1996-2002)
RODRÍGUEZ ESCOLAR C, FIDALGO GARCÍA L
- 41 Evaluation of "Revista de la O.F.I.L.", according to Latindex criteria
GIMENO SIERES E
- 49 Tigecycline: position in therapeutics
BELTRÁN GARCÍA M, GUERRERO AZNAR MD, BAÑOZ ROLDÁN U, MARCOS RODRÍGUEZ JA, MERINO BOHÓRQUEZ V
- 57 Pharmacotherapeutic follow up and Internet impact in patients
ÁLVAREZ RISCO A, LILJA J, JUAREZ EYZAGUIRRE J, TAFUR VALDERRAMA E

editorial

Farmacomodulación de compuestos naturales

La farmacomodulación, como método de diseño y obtención de compuestos terapéuticamente útiles, ha producido resultados muy importantes en el campo de los compuestos naturales. Cabe destacar que más de la mitad de los fármacos disponibles en la actualidad (1) son compuestos naturales o están relacionados con ellos y en el caso del cáncer la proporción supera el 60%. Esta situación conlleva un interés creciente por parte de las compañías farmacéuticas y las instituciones dedicadas a la búsqueda de nuevos fármacos (2).

Además, un número importante de compuestos naturales, de estructura diversa, aislados de fuentes vegetales, se han considerado prototipos, líderes o cabezas de serie y su posterior modificación estructural ha conducido a compuestos con actividad farmacológica o con expectativas terapéuticas extraordinarias (3-5). Los principales objetivos de la farmacomodulación son: establecer las relaciones entre la estructura y la actividad farmacológica, determinar el farmacóforo y obtener fármacos mejores que el prototipo.

La obtención de derivados morfínicos constituye un buen ejemplo de farmacomodulación. Por disyunción o simplificación molecular de morfina, una de las estrategias que utiliza la farmacomodulación, se han obtenido diferentes tipos estructurales relacionados ella, que han superado sus propiedades analgésicas o han reducido alguno de los efectos indeseables que produce.

También la modificación estructural de antibióticos como las penicilinas o cefalosporinas constituye un significativo ejemplo de farmacomodulación, habiéndose mejorado no solo el espectro de actividad del cabeza de serie, sino también algunas propiedades farmacocinéticas que limitaban el uso de estos compuestos.

La manipulación molecular de 16-deshidropegnenolona, obtenida a partir de esteroides naturales, ha conducido a preg-

DRA. MARINA GORDALIZA ESCOBAR
Profesora Titular de Química Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Salamanca.
Salamanca (España)

nanos, androstanos y estranos, entre otros, con diferentes propiedades terapéuticas.

Otro ejemplo lo constituye la podofilotoxina, ciclolignano natural con propiedades antivirales y antitumorales. La química desarrollada en torno a este compuesto^{6,7}, ha dado lugar a la introducción en clínica de etopósido (y su profármaco etopofós) y tenipósido, fármacos eficaces contra los cánceres de pulmón, colon, leucemia, entre otras propiedades antineoplásicas.

Este campo de la investigación, en continua expansión y de gran actualidad, explora nuevos productos naturales procedentes de diferentes fuentes, entre las que destaca el mar como fuente inagotable de recursos⁸, con el objetivo de obtener compuestos más potentes, más selectivos y menos tóxicos que los fármacos existentes y en consecuencia con mejor índice terapéutico.

Derivados morfínicos, penicilínicos, esteroídicos y ciclolignánicos, son solamente cuatro ejemplos del amplio arsenal de compuestos naturales cuya modificación estructural ha conducido o podría conducir a compuestos más potentes y menos tóxicos que el prototipo, objetivo primordial de la farmacomodulación.

Bibliografía

1. Newman DJ, Cragg GM. "Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years". *J. Nat. Prod.* 2007, 70, 461.
2. Wilson RM, Danishefsky SJ. "Small molecule natural products in the discovery of therapeutic agents: The synthesis connection". *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8329.
3. Paterson I., Anderson EA. "The renaissance of natural products as drug candidates". *Science* 2005, 310, 451.
4. Butler MS. "Natural products to drugs: natural products derived compounds in clinical trials". *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 162 .
5. Koehn FE, Carter GT. "The evolving role of natural products in drug discovery". *Natural Reviews Drug Discovery* 2005, 4, 206.
6. Gordaliza M, Miguel del Corral JM, Castro A, García PA, Gómez-Zurita MA. "Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives". *Toxicon* 2004, 44, 441.
7. Gordaliza M, Castro A, Miguel del Corral JM, San Feliciano, A. "Antitumor properties of podophyllotoxin and related compounds". *Curr. Pharm. Design* 2000, 6, 1811.
8. Blunt JW, Copp BR, Hu VP, Munro MHG, Northcote PT, Prinsep MR. "Marine Natural Products". *Nat. Prod. Rep.* 2007, 241, 31.

Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:15-28

Méndez Esteban ME*, Antequera Rodríguez-Rabadán J**, Puebla García V**,
Pardo de Torres J**, Gallego Lago V*, Herreros de Tejada A***

*Farmacéutico/a Adjunto/a

**Farmacéutico/a

***Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

Resumen

Resumen:

El presente trabajo realiza una revisión de los aspectos farmacocinéticos relacionados con la administración de medicamentos en la población pediátrica como base para describir cuales pueden ser los principales problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría. Así mismo, revisa las dificultades existentes en el proceso de I+D de medicamentos pediátricos y la aportación que la formulación magistral puede hacer en la mejora de la farmacoterapia en estos pacientes. Finalmente, se describe y comenta la experiencia del Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre en la preparación de formulaciones orales acuosas, describiendo la metodología de trabajo y los resultados alcanzados

Palabras clave: **Formulaciones orales acuosas, población pediátrica, farmacocinética.**

Correspondencia:
Méndez Esteban ME.
Farmacéutica Adjunta.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n
28041 Madrid (España)

Liquid oral formulations: a safer administration for the pediatrician

Summary

This work makes a revision of the pharmacokinetic aspects related to drugs administration in the pediatric population, as a base to describe the main problems related to drug administration in pediatrics. At the same time, it analyses the existent difficulties at the pediatric drugs R&D process and the contribution the magistral formulation can do to improve pharmacotherapy in these patients. Finally, we describe and comment the experience of the Pharmaceutical Service at the Hospital 12 de Octubre in preparing liquid oral formulations, describing work methodology and achieved results.

Key Words: Liquid oral formulations, pediatric population, pharmacokinetics.

Introducción

La seguridad y efectividad en el tratamiento farmacológico de niños requiere un conocimiento de la amplia variabilidad y los constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre en el nacimiento y la edad adulta.

Los niños además de las enfermedades llamadas "propias de la infancia" pueden padecer, al igual que los adultos, afecciones cardiacas, respiratorias, renales y de otros sistemas así como (aunque con menor frecuencia que en la población adulta), hipertensión arterial, hiperlipemia, insuficiencia cardiaca, SIDA o incluso precisar de un trasplante.

El rango de edad de los pacientes pediátricos incluye desde bebés prematuros, nacidos incluso con 24 semanas de gestación, hasta adolescentes de 18 años.

Los constantes cambios que experimenta el organismo a lo largo de ese período de la vida y la particular fisiología de estos pacientes suponen, desde cualquier punto de vista, una amplia variabilidad en esta población.

Cuando se trata del manejo de fármacos, los niños ni pueden ser considerados únicamente como "adultos pequeños" ni tampoco como "sólo niños".

En este complejo grupo de pacientes la dosificación se determina no sólo en función del peso (desde menos de 1Kg hasta 30-40 o más Kg) y/o superficie corporal, sino que además sobre esta clasificación se añade en cada uno de los casos el grupo de edad al que pertenece el paciente. De manera que para una buena praxis es imprescindible que los pacientes pediátricos sean clasificados de acuerdo con su grupo de edad, que los episodios típicos de cada uno de los periodos de la infancia estén documentados analíticamente y que la información relevante sea de fácil acceso.

A fin de unificar criterios en relación con las diferencias significativas según los grupos de edad, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) (72) ha publicado una clasificación a nivel internacional de los grupos de edad en niños, lo que permite evaluar racionalmente resultados de los diferentes tratamientos.

Recién nacidos pretérmino: Nacidos al menos con 37 semanas de gestación.

Recién nacidos a término: entre 0 y 27 días

Niños y "lactantes": entre 28 días y 23 meses.

Niños: entre 2 y 11 años

Adolescentes: de 12 a 16 ó 18 años dependiendo de regiones.

Describimos brevemente las diferencias o variaciones que presenta esta población en relación con los adultos, diferencias que añaden variabilidad e inseguridad en la absorción oral de fármacos.

1. Si hacemos referencia a la absorción oral distinguimos:

a) pH gástrico: Al nacer sus valores se encuentran entre 6-8 y permanece dentro de ese intervalo disminuyendo gradualmente hasta alcanzar el valor de los adultos a la edad de 2-3 años.

En Neonatos Prematuros el pH del estómago es especialmente elevado debido a la inmadurez de su mucosa gástrica. Esta disminución en la secreción ácida produce un aumento en la absorción de fármacos ácido-lábiles como por ejemplo la Penicilina ya que se reduce su degradación.

Asimismo se puede producir un aumento o disminución en la absorción de ácidos o bases débiles debido a variaciones en su ionización, por ejemplo se enlentece y reduce la absorción de fármacos ácidos como Fenitoína o Fenobarbital.

b) Peristaltismo: Durante los primeros seis meses de vida está reducido con lo cual el vaciado gástrico es relativamente lento. Además, durante este periodo de tiempo presenta variaciones en función de la edad gestacional y postnatal, de patrones alimenticios y del tipo o naturaleza de los alimentos.

c) Secreción biliar: está disminuida y como resultado se reduce la solubilización de fármacos liposolubles.

d) Otros factores: Variaciones en la colonización por la microflora intestinal, altos niveles de betaglucuronidasa en el intestino, vómitos y otros comportamientos debidos a la edad.

No obstante, algunos medicamentos, como por ejemplo la Cafeína utilizada para tratamiento de apneas, son administrados vía oral con buenos resultados a bebés que toleran leche y derivados.

2. Para entender la distribución de medicamentos en estos pacientes es necesario considerar:

a) Composición total en agua y grasa (porcentajes sobre el peso corporal):

- Contenido en agua:
- El "feto" contiene un 94% de agua.
- En "prematuros neonatos" es de 92%.
- En "Recién nacidos" es de un 75% .
- En niños pequeños de un 60%.
- Contenido en grasa:
- En "niños pretérmino" un 3%.
- En "niños a término" 12%.
- En niños de 1 año un 30%.
- En adultos un 18%.

b) La concentración de Proteínas plasmáticas está reducida en neonatos así como su afinidad y capacidad de unión a fármacos. Pudiendo existir una competición de los lugares de unión por compuestos endógenos como la bilirrubina. Así fármacos cuya unión a proteínas es muy significativa se ve disminuida en neonatos (Fenitoína, Furosemida, Indometacina u otros). Por tanto en neonatos y niños pequeños el volumen de distribución, así como los niveles de fármaco libre serán mayores que en adultos.

3. En cuanto al metabolismo:

Muchos de los procesos o vías del metabolismo hepático microsomial son inmaduros y, algunas vías maduran más deprisa que otras. Por ejemplo, niños mayores y adultos metabolizan el Paracetamol por glucuronación mientras que en Neonatos éste medicamento se metaboliza por sulfonación, una vía alternativa que está mas desarrollada al nacer que la glucuronación. La glucuronación tarda varios meses en madurar.

La fenitoína es metabolizada de forma muy lenta en los primeros días de vida de los niños a término (semivida = 24-48h). Pero a las 2 semanas dicha semivida es de 8h. En Prematuros su metabolismo es menos predecible siendo del orden de 72h. El fenobarbital presenta un metabolismo muy irregular con una semivida desde 200h en los primeros días, hasta 20-50 en 2-3 semanas de edad.

4. La excreción renal. Este proceso es muy inferior al de los adultos y esta diferencia persiste, de manera general, durante el primer año de vida. Tanto la filtración glomerular como la tubular son dependientes de la edad gestacional. Consecuentemente la excreción renal de fármacos es particularmente más lenta en niños y

especialmente en bebés pretérmino en las primeras semanas de vida. Lo que implica, por una parte la necesidad de pautar con intervalos mayores y por otra una variación en la dosificación con una frecuencia casi semanal.

La diversidad fisiológica de estos pacientes y las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en tales pacientes durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta inciden en la seguridad y la efectividad del tratamiento farmacológico en Pediatría.

Es indispensable la individualización de dosis si se quiere evitar los errores de medicación y mejorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos

Para el cálculo de dosis de medicamentos se debe tener en cuenta:

- a) referencias pediátricas
- b) evolución fisiológica permanente de estos pacientes
- c) comportamiento de los fármacos y sus constantes cambios en su farmacocinética.
- d) variación en respuesta farmacológica que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre en el nacimiento y la edad adulta.

Problemas relacionados con la administración de medicamentos en pediatría

La escasez de fármacos comercializados destinados a la población pediátrica, sobre todo en lo que a la vía oral se refiere, implica que para la administración de un medicamento a niños debemos utilizar y manipular las especialidades orales para adultos ya existentes en el mercado. La dosificación a partir de productos comercializados para adultos genera problemas tanto para los profesionales de la salud como para padres y para los propios niños:

a) Puede conducir a errores fatales en las medidas y concentraciones de los fármacos. De hecho existe toda una historia de intoxicaciones producidas por este tipo de errores.

b) Cualquier modificación o reformulación de una presentación original nos lleva a cuestionarnos la estabilidad de nuestra preparación así como la efectividad y seguridad del fármaco administrado. Sin embargo, en la práctica se preparan formulaciones extemporáneas de diferentes concentraciones a partir de medicamentos comercializados para adultos.

c) Otro inconveniente de estas preparaciones son los potenciales efectos adversos de los excipientes que contienen que no siempre son inocuos sino que además pueden modificar la biodisponibilidad y bioequivalencia de las distintas especialidades. Múltiples ejemplos avalan esta afirmación:

- Las diarreas producidas por el Sorbitol y Glicerol, la fenilcetonuria provocada por Aspartato entre otros.

- La epidemia de toxicidad provocada por unas cápsulas de Fenitoína que contenían lactosa en origen y que ésta fue sustituida por sulfato cálcico, lo cual aumentó la biodisponibilidad de la Fenitoína.

- El caso de 155 Neonatos con edades inferiores a 5 días que fueron tratados por vía parenteral con 3 preparaciones diferentes de Sulfato de Morfina. Estas preparaciones se distinguían entre sí por sus excipientes: Clorobutanol, Fenol o sin excipiente. En los pacientes no expuestos a conservantes la bilirrubina total máxima media fue de 10,8mg/dL, en los expuestos a Fenol fue de 12,2mg/dl y de 12,4mg/dL en los expuestos a preparaciones conteniendo Clorobutanol.

- Productos como el Ácido Valproico o el Etanol se utilizan muchas veces como excipientes.

- El Pirofosfato sódico y el Manitol pueden modificar directamente los tiempos de tránsito en intestino delgado.

- De igual modo, con objeto de reducir el estreñimiento causado por la Metadona, un estudio compara la eficacia de una solución de este opiáceo en agua frente a otras soluciones conteniendo Lactulosa o Polietilenglicol 3350, resultando la solución de Polietilenglicol la más eficaz.

- Especialidades conteniendo acacia o goma tragacanto no se recomienda su uso en neonatos ya que pueden contener bacterias.

- Otro acontecimiento interesante fueron los casos de reacciones moderadas-graves a endotoxina relacionadas con la administración en dosis única de la Gentamicina fabricada en EEUU por Fujisawa (no se habían producido casos de este tipo cuando se administraba en dosis clásicas cada 8-12h ya que las concentraciones estaban por debajo de los límites tolerados, pero cuando se proclamó la

dosis única los pacientes se intoxicaron).

Existen algunas soluciones orales comercializadas fuera de España y se podría solicitar su importación a través del Ministerio de Sanidad como "Medicamentos Extranjeros". Sin embargo, es importante recordar que a pesar de ser preparaciones destinadas a la población pediátrica, la mayoría de ellas contienen alcohol, polietilenglicol, azúcares y otros excipientes inadecuados para niños. Este hecho parece no ser tenido en cuenta por la mayoría de los autores pero resulta especialmente interesante sobre todo cuando hablamos de dosificaciones a niños prematuros, neonatos o niños pequeños.

Como ejemplo presentamos una solución de Furosemida que contiene: Sorbitol, glicerol, Nipagin, Nipasol, colorantes naranjas, alcohol e hidróxido sódico.

Especialidades farmacéuticas destinadas a pacientes pediátricos

Los fármacos antes de ser comercializados son regulados para aportar una información completa que demuestra su seguridad, eficacia y calidad. Sin embargo, si bien la fabricación a nivel industrial proporciona una garantía de seguridad, efectividad y calidad de los fármacos, cuando se trata de medicaciones para administrar por vía oral a la población pediátrica, las compañías farmacéuticas no consideran que su producción a nivel industrial sea rentable, especialmente cuando se trata de preparaciones destinadas a una administración oral. Diferentes factores condicionan sin duda la falta de rentabilidad de este mercado:

a) Por un lado la dificultad de realizar ensayos clínicos:

- Por tratarse de una población muy vulnerable las consideraciones éticas complican la investigación a nivel de reclutamiento de pacientes y de consentimientos, lo que incide también en los costos de desarrollo de especialidades farmacéuticas.

- El diseño e implementación de sistemas de decisión es de una gran complejidad. Sería necesario por ejemplo utilizar pesos actualizados día a día (imprescindible en neonatos) e incorporación de rangos normales de datos analíticos.

- La clasificación de datos en concordancia

con el grupo de edad es un tema complejo debido a las características de tal población. Una identificación tanto objetiva como subjetiva de los síntomas producidos por tratamientos farmacológicos no es simple en nuestro caso. En concreto, por ejemplo los niños pequeños difícilmente serán capaces de formular sus quejas, los padres deben actuar como intermediarios lo cual es obviamente complejo debido a múltiples factores entre otros la propia carga emocional.

- Además, no podemos olvidar los continuos cambios que experimenta esta población con respecto al crecimiento, al desarrollo psicosocial y a la respuesta farmacodinámica, así como la rapidez con que ello ocurre y, la velocidad en estas variaciones con lo que implica en sus características fisiopatológicas que como ya hemos visto, influyen tanto en la absorción, metabolismo y excreción de medicamentos, lo que ya de por sí dificulta tales ensayos amén de otros muchos problemas.

b) Por otro lado la complejidad en el desarrollo de una preparación galénica adecuada:

Por su facilidad en la aplicación y versatilidad en la dosificación, la preparación farmacéutica más idónea para administrar por vía oral medicamentos a pacientes pediátricos de muy corta edad será una forma líquida, cuyo único solvente sea el agua y el único soluto el principio activo correspondiente. Sin embargo:

- Muchos fármacos son inestables a largo plazo en vehículos acuosos, ello conlleva adjudicación de caducidades muy cortas lo cual dificulta el desarrollo galénico de la correspondiente especialidad farmacéutica a la hora de su comercialización.

- Sobre la realidad de los innumerables efectos adversos que como hemos citado anteriormente producen muchos de los excipientes llamados convencionales, se debe evitar la adición de cualquiera de ellos, incluyendo conservantes puesto que éstos, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas o incluso alergias y cualquier tipo de sensibilizaciones. La no adición de conservantes nos lleva una vez más al problema de adjudicación de caducidades muy cortas y complica su comercialización.

Si a pesar de estas premisas se pudieran ela-

borar preparaciones lo suficientemente estables para conseguir al menos un año de caducidad la industria tendría que establecer sistemas especiales para su distribución.

Fórmulas magistrales en pacientes pediátricos

La carencia de Formulaciones Pediátricas por vía oral de fármacos aceptados para su utilización en Pediatría no deja de ser una preocupación importante tanto para los profesionales de la salud como para padres y/o tutores de estos pacientes.

Para cubrir este vacío terapéutico es necesario acudir a la formulación magistral. El mayor interés de la formulación magistral en Pediatría es probablemente facilitar la administración de medicamentos a Prematuros, Recién Nacidos y Niños pequeños.

Una fórmula magistral es por definición: un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales de acción e indicación reconocidos legalmente en España que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario...

Mediante la Formulación Magistral podemos elaborar preparaciones de aquellos principios activos que si bien están destinados a la terapéutica en Pediatría carecen de una especialidad farmacéutica. Las preparaciones deben permitir flexibilidad en las dosis y facilidad de administración, siempre dentro de límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista químico como microbiológico en relación con su esterilidad. Se trata de evitar concentraciones indeseables sobre todo en fármacos que, como los diuréticos de asa, tienen un margen terapéutico reducido.

Como hemos visto anteriormente la forma farmacéutica oral más idónea en nuestro caso deberá ser un líquido cuyo único solvente sea agua. Algunos principios activos para poder solubilizarse en agua necesitan que el medio tenga un determinado rango de pH, en estos casos es necesario preparar la solución tam-

pón adecuada. Otros si bien son perfectamente solubles en agua, para alcanzar una máxima estabilidad en solución acuosa requieren mantenerse dentro de un rango de pH determinado, en estos casos el pH deberá ajustarse a los requerimientos de estabilidad del preparado.

En los casos en que el principio activo es insoluble en agua se prepara una suspensión en un gel, de textura adecuada, formado por agua y un agente espesante inerte.

Estas preparaciones no deben de llevar incorporados conservantes puesto que éstos, según hemos visto, aún en muy pequeñas cantidades, pueden producir reacciones inespecíficas o incluso alergias y cualquier tipo de sensibilizaciones. Por ejemplo, las producidas por el grupo para, presente en los metil y propil parabenos y que potencialmente puede provocar, y de hecho así ocurre, innumerables reacciones alérgicas a otras moléculas pequeñas por simpatía de alergenos. Especialmente sensibles a estas reacciones son los Prematuros, Recién Nacidos y niños pequeños.

La elaboración de una Fórmula Magistral no está exenta de riesgos ya que cualquier error en la preparación puede tener serias consecuencias debido a que:

- Las soluciones son fácilmente contaminables.
- Existe posibilidad de errores en la dosificación.

Ello hace imprescindible la publicación del estándar de cada uno de los procesos implicados en la preparación y, la aplicación de criterios de calidad en todas y cada una de las operaciones necesarias durante todo el proceso de elaboración. Necesitamos un Protocolo donde se registren los ingredientes utilizados en cada preparación, sus cantidades y los controles debidos.

Por razones obvias de seguridad la estabilidad de su producción y la precisión y exactitud de la preparación son inexcusables, así como el garantizar su esterilidad.

La formulación debe de ser racionalizada y ser objeto de una monografía en la correspondiente farmacopea.

La utilización de productos según farmacopea permite la elaboración de medicamentos seguros, eficaces y de calidad.

Procesos previos a la elaboración de una

Fórmula Magistral serán determinar la calidad de las materias primas, la estabilidad y los periodos de caducidad de las preparaciones y, establecer el proceso de producción y condiciones del producto acabado.

Revisiones bibliográficas adecuadas permiten avalar estos datos. Estudios físicos, químicos y microbiológicos permiten preparar fórmulas magistrales con seguridad, garantizando la esterilidad.

Otro aspecto importante es el desarrollo de una metodología eficaz para la clasificación de datos e información específica de cada situación en concordancia con el grupo de edad. Es un tema complejo y al que es necesario dedicarle un particular seguimiento y consenso. Es imprescindible que cada una de las partes implicadas en este proceso colabore de una forma especialmente disciplinada. No solamente el personal facultativo clínico es una parte implicada, es relevante también que el farmacéutico de hospital desarrolle un sistema que permita archivar de forma fiable y fácilmente recuperable y accesible la información específica para cada situación.

El farmacéutico dentro del hospital está en la posición idónea para mantener una estrecha relación con el personal facultativo así como los padres o tutores a fin de identificar tanto los beneficios como los efectos indeseables de los medicamentos y, hacer que toda la información de cualquier tratamiento sea sistemáticamente capturada, documentada, monitorizada y archivada. La opinión independiente de un farmacéutico clínico puede aumentar la fiabilidad de los datos y por ende la seguridad.

Formulaciones orales acuosas: nuestra experiencia

El vacío terapéutico existente en relación con fármacos destinados a la población pediátrica, sobre todo cuando se trata de Niños Prematuros, Neonatos o niños pequeños y, la necesidad de tratar a estos pacientes, origina en nuestro ámbito la demanda de distintas preparaciones que permitan la administración de dosis adecuadas en cada caso.

Nuestro objetivo ha sido establecer un sistema eficaz y seguro que garantice una correcta administración y que se ajuste con el necesario rigor a pautas estrictas y fielmente reproducibles.

Hemos recurrido a la preparación de fórmulas magistrales que desde el punto de vista de la preparación galénica se adapten a tales pacientes y que se puedan administrar fácilmente según la dosis individualizada en función de la edad. Fórmulas magistrales cuyas concentraciones permitan cubrir un amplio rango de dosis con el menor volumen posible y, fácilmente reproducibles, acompañadas siempre de una información detallada sobre la relación de volumen y dosis, de manera a evitar cualquier tipo de error en la administración por parte de las personas implicadas.

- La elaboración de Protocolos de Trabajo para cada una de nuestras fórmulas (ver ANEXO I) nos permite sistematizar su preparación, asegurar la exactitud de las dosis, y llevar a cabo una identificación inequívoca de las mismas mediante etiquetas que contengan la información adecuada y que no admita confusión en su dosificación y administración.

- Cuando se dispensan suspensiones o soluciones para pacientes pediátricos es aconsejable o conveniente, a fin de evitar cualquier tipo de error en la administración, que las personas implicadas en la administración de las mismas entiendan su equivalencia volumétrica para estar seguros de la fiabilidad de la medida de la dosis. Con este fin se han confeccionado o redactado para cada fármaco una Hoja Informativa (ver ANEXO II), donde se detalla la relación de volumen y dosis, y las características organolépticas y condiciones de conservación destinada al personal sanitario de las Unidades Clínicas implicadas.

Por todo ello hemos contemplado el marco jurídico actual que incluye:

- Ley del Medicamento 25/1990 del 20 de diciembre RD 175/2001 del 23 de febrero por el que se aprueban las Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

- Orden de 14 de febrero de 1997 por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares.

- Formulario Nacional 1ª edición, diciembre 2003.

También hemos consultado las fuentes bibliográficas relacionadas con:

- Principios activos con indicaciones autorizadas para su uso en pediatría que cubren la demanda asistencial en nuestro ámbito.

- Desarrollo de formulaciones líquidas acuosas correspondientes (formas de elaboración, estudios de estabilidad, etc.).

Como instrumentación se ha dispuesto de:

- PHmetro.
- Inmunofluorescencia polarizada.

Resultados

- Elaboramos 21 fórmulas magistrales líquidas Bebibles correspondientes a 18 principios activos que carecen de una especialidad farmacéutica destinada a niños prematuros, neonatos o niños pequeños. Cada una de ellas tiene su Protocolo de Trabajo y Nota Informativa, ésta última destinada al personal sanitario de las Unidades Clínicas interesadas (los Anexos I y II ilustran un ejemplo de ambos documentos).

AMIODARONA clorhidrato, solución 5mg/mL (4)(14)(58)(46)(61)

ATENOLOL solución 2mg/mL (84)(85)

CALCIO CARBONATO suspensión 200mg/mL

CAPTOPRILO solución 0,1mg/mL

(1)(3)(16)(19)(43)(57)(65)

CAPTOPRILO solución 1mg/mL

(1)(3)(16)(19)(43)(57)(65)

DILTIAZEM clorhidrato, solución 5mg/mL

(14)(77)(78)

ENALAPRILO Maleato, solución 1mg/mL

(3)(7)(9)

ESPIRONOLACTONA suspensión 4mg/mL

(2)(4)(27)(49)(56)(66)(67)

FENITOÍNA solución 5mg/mL (88)

FENOBARBITAL solución 10mg/mL

(25)(54)(80)(87)

FUROSEMIDA solución 2mg/mL (12)(24)

HIDRALAZINA solución 10mg/mL

(5)(28)(30)(64)

HIDROCLOROTIAZIDA suspensión 10mg/mL

(1)(4)(47)

HIDROCORTISONA solución 2,5mg/mL (58)

HIDROCORTISONA suspensión 2,5mg/mL

(18)

PROPAFENONA solución 2mg/mL (15)

PROPANOLOL solución 1mg/mL

(6)(7)(8)(27)(35)(53)

RANITIDINA 1mg/mL solución (40)(48)

RANITIDINA 10mg/mL solución (40)(48)

RIBOFLAVINA solución 25mg/mL (89)(85)

SOTALOL solución 2,86mg/mL (85)(86)

Conclusiones

- La seguridad y efectividad en el tratamiento farmacológico de niños requiere un conocimiento de la amplia variabilidad y los constantes cambios en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica a los fármacos que tiene lugar durante el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la edad adulta.

- La dosificación a partir de especialidades farmacéuticas registradas para adultos genera problemas no sólo por la dificultad relacionada con la exactitud de las medidas en la administración de dosis pediátricas sino por la sensibilidad especial de los niños a los excipientes convencionales de adultos.

- Muchos fármacos son inestables en vehículos acuosos, asumiendo que este es el solo vehículo aceptable para administración pediátrica oral.

La formulación ideal debe ser fácilmente preparada y administrada con concentraciones y volúmenes exactos para su administración y datos estabilidad.

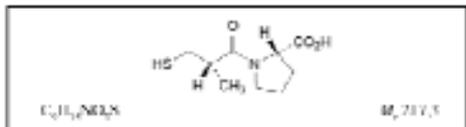
- El diseño de formulaciones orales acuosas de medicamentos destinados a pacientes pediátricos (prematuros, neonatos y lactantes), acompañadas de una adecuada información en el momento de su dispensación, facilita significativamente su administración y aumenta la seguridad en los pacientes a que van destinadas.

- La forma farmacéutica (fórmula) ideal o al menos la más conveniente, para la población pediátrica, asumiendo que el vehículo acuoso es el vehículo de elección para una administración oral en esos pacientes, es aquella fácilmente preparada en la concentración y en el volumen adecuados para ser administrada con exactitud y, documentada con los debidos datos de estabilidad. Muchos autores añaden que a estas características se debe de añadir la de "buen sabor". Sin embargo, parece que la adición de excipientes que mejoren el sabor más que aportar un beneficio puede representar un problema para los pacientes prematuros, recién nacidos y niños pequeños dado las posibles reacciones adversas que pueden producir dichos productos muchas de las cuales se desconocen por no estar descritas.

ANEXO I

Procedimiento de trabajo

CONTROLES ANALÍTICOS A EFECTUAR, MÉTODOS Y LÍMITES



Contenido: Polvo cristalino blanco o casi blanco. Debe cumplir los requisitos especificados en la monografía 10/9 de la R.L. La solución acuosa es estable a pH ácido (alrededor de 4), a otros pH sufre procesos de oxidación.

Agua esterilizada para preparaciones inyectables: El agua esterilizada para preparaciones inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa destinada para preparaciones inyectables a granel distribuida en envases adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones tales que aseguren que el producto todavía satisface el ensayo de endotoxinas bacterianas. El agua esterilizada para inyectables está exenta de sustancias añadidas. Examinada con visibilidad adecuada, el agua esterilizada para preparaciones inyectables es límpida e incolora.

NUESTRA PREPARACIÓN: Solución límpida, transparente e incolora, cuyo pH debe encontrarse entre 2 y 3.

INFORMACIÓN ADICIONAL

DISPENSACIÓN: Esta solución es una fórmula individualizada. Las preparaciones realizadas en el Servicio de Farmacia del Hospital son exclusivamente para enfermos hospitalizados.

El Captopril produce falsos positivos en los test de determinación de Acetona en orina. Administrar con precaución en pacientes con función renal comprometida, lupus eritematoso y/o escleroderma. Los alimentos interfieren en su absorción. Se recomienda administrar 1 h antes de las comidas o dos después. La semivida ($t_{1/2}$) es de 2-3 h.

DOSIFICACIONES PEDIÁTRICAS:

Dosis iniciales 250g/ Kg peso / día incrementándose gradualmente hasta un máximo de 6mg / Kg peso / día repartidos en dos o tres tomas.

Paciente:	TELÉFONO
CAPTOPRIL Solución, 1mg/ml	
FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN: VÍA ORAL -EXCLUSIVAMENTE-
	<p>COMPOSICIÓN por ml - Captopril 1mg y agua.</p> <p>POSOLÓGIA. Utilizar siempre según las recomendaciones médicas.</p> <p>CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: Mantener el recipiente perfectamente cerrado. Guardar la fórmula al abrigo de la luz y en RI M.I.R. Nunca en el cuarto de baño.</p> <p>CADUCIDAD: La indicada en el envase.</p>
PRECAUCIONES Y NORMAS PARA SU CORRECTA ADMINISTRACIÓN: <u>VÍA ORAL -EXCLUSIVAMENTE-</u>	
Si está tomando cualquier otra medicación debe de comunicárselo a su médico antes de comenzar el tratamiento.	
Lávese bien las manos antes y después de la utilización del preparado. No usar una vez pasada la fecha de caducidad. Mantener el envase bien cerrado después de cada uso. Si observe ya algún cambio en el aspecto de la fórmula consulte a su farmacéutico antes de seguir utilizándolo. Si se produce algún tipo de reacción alérgica consulte inmediatamente con su médico.	
Servicio de Información Toxicológica Telf. : 915620420. <small>ARMATRIPIACIA - I DE MPICAMRITOK SPFPHI MANTIPREP PLORA DPI - AI CAMOPFI DE NÍDE</small>	

ANEXO II
 Hoja informativa

CAPTOPRILO

Cambio de cápsulas de diferentes dosis a:

a) Solución BERTAL E 0,1 mg/mL
 b) Solución DEBIDLE 1mg/mL

Soluciones de Captoprilo: 0,1mg/mL y 1mg/mL

Las ampollas y las ampollitas de esta solución: solución límpida, transparente e incolora, cuyo pH esté entre 4 y 6.
 Composición de la solución: Captoprilo y agua.

Solución 0,1mg/mL
 10ml en FRASCO cristal TOPACIO 10 mL
 0,1mL - 0,01mg
 0,5mL - 0,05mg

Solución 1mg/mL
 50mL en FRASCO cristal TOPACIO 50 mL
 0,1mL - 0,1mg
 0,5mL - 0,5 mg

PROTEGER DE LA LUZ
 CONSERVAR EN NEVERA

- Publishers, Inc, 1988.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. DRUGS Pregnancy and Lactation. 5th. Baltimore, Maryland EEUU, William & Wilkins 1998.
 11. Bouayad S. The need for paediatric clinical trials: the current position. EJHP 2003; 9: 20-1.
 12. Canela M, Barroso C. Jarabe de furosemda: utilidad y aceptación en un hospital pediátrico. XXVIII congreso AEFH, 1983: 237-40.
 13. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P y otros. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. BMJ 2000;320:79-82.
 14. Diltiazem hydrochloride 12-mg/mL oral suspension. Formulations. International Journal of Pharmaceutical Compounding 1997, 1(5):323.
 15. Dupuis LL, Wong B, Tropo A. Stability of propafenone hydrochloride in i.v. solutions. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54:1293-5.
 16. Escribano García MJ, Torrado Durán S, Torrado Durán JJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de Captoprilo en concentración 1mg/mL. Farm Hosp 2005; 29: 30-36.
 17. Fábrega C. Indicaciones de los medicamentos en Pediatría: "algo se está moviendo". Archivos de Pediatría 2000; 51:203-5.
 18. Fawcett JP, Boulton DW, Jiang R, Wood DJ. y otros. Stability of hydrocortisone oral suspensions prepared from tablets and power. Ann Pharmacother 1995;29(10): 987-90.
 19. Feal Cortizas B. Mesa redonda: manejo de la patología asociada a cardiopatías. Bol Pediatr 2003; 43:107-8.
 20. Flynn JF, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000, 15:302-16.
 21. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 3ª Edición. Pamplona, Masson-Salvat Medicina Garsi, 1997.
 22. García AG, García López M (eds). El ensayo clínico en España. Madrid. España. Farmaindustria (serie científica), 2001: 99-108.

23. Gennaro AR. Remington FARMACIA. 20 Edición (edición española). Buenos Aires, Argentina. Panamericana, 2003.
24. Ghanekar AG, Gupta V, Gibbs ChW. Stability of furosemide in Aqueous Systems. *J Pharm Sci* 1978; 67: 808-11.
25. Glasgow AM, Boeckx RL, Miller MK. Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. *Pediatrics* 1983;72:353-355.
26. Guiton S. Off label prescribing in children(letter). *BMJ* 2002;10 agosto: 325-338.
27. Gupta V, Gibbs CW, Ghanekar AG. Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrinic acid, indomethacin, methyldopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. *Am J Hosp. Pharm* 1978;35(11):1382-5.
28. Gupta V, Stewart KR, Vetea C. Stability of hydralazine hydrochloride in aqueous vehicles. *J Clin Hosp. Pharm* 1986;11(3):215-23.
29. Gupta V, Stewart KR. Stability of propranolol hydrochloride suspension and solution compounded from injection or tablets. *Am J Hosp Pharm* 1987;4:360-1.
30. Halasi S, Nairn JG.. Stability studies of hydralazine hydrochloride in aqueous solutions. *Parenter Sci Technol* 1990; 44(1):30-4.
31. Hanna JD. Tratamiento de la hipertensión arterial en pediatría. En: *Nefrología pediátrica*. García Nieto V, Santos F(eds). Madrid: Aula Médica, 2000.
32. 5Hardman JG, Limbird LE. Gilman AG. Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 10th. EEUU, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001.
33. Hazebroucq G. The ethical of clinical trials in children. *EJHP* 2003; 9:17-19.
34. Helin-Tanninen M. Enteral suspension of nifedipino for neonatos. Part 2. stability of an extemporaneously compounded nifedipine suspension." *J Clin Pharm Ther* 2001, 26(1); 59-66.
35. Henry DW, Repta AJ, Smith FM, White SJ. Stability of propranolol hydrochloride suspension compounded from tablets. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1492-5.
36. Herman H. Medicines for children: EU reforms, proposal and plans. *EJHP* 2003; 9:16-17.
37. Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. The children's Hospital of Philadelphia Extemporaneous Formulations. *ASHSP Wisconsin EEUU*, 2003.
38. Jew R.K. Extemporaneous Formulations. *Am J Health Sys Pharm* 2003.
39. Jong GW, Vulto AG, Hoog M y otros. A survey of use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Childre's Hospital. *Pediatrics* 2003; 111(2):291-95.
40. Karnes T y otros. Concentration uniformity of extemporaneously prepared ranitidine suspension. *Am J Hosp. Pharm* 1989; 46:304-7.
41. Krieger JA, Duncal L. Gentamicine contaminated with endotoxin. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1122.
42. Lesko SM, Mitchell AA. Total bilirubin level in relation to excipients in parenteral morphine sulfate administered to seriously ill newborn infants. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1994; 8:401-410.
43. Liv J, Chan SY, Ho PC. Effects of sucrose, citric buffer and glucose oxidasa on the stability of captoprilo in liquid formulations. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(2):145-50.
44. Ludving Ch. Drugs for children. What can pharmacists do to improve information management?. *EJHP* 2003; 9: 12.
45. Ludving Ch. Greater safety and Transparency in Medicines for Children. *EJHP* 2003; 9: 10-11.
46. Marcia L. Amiodarone use in children. *Pediatric Pharmacotherapy* 2001; 7:
47. Lukonen y otros. *Pharmaceutish Week Sc* 1992 14(supl E):E14
48. Martínez Nieto C. Y otros. Elaboración y estabilidad de una solución de Ranitidina para uso pediátrico. XLI congreso SEFE.
49. Mathur LK, Wickman A. Stability of extemporaneously compounded spironolactone suspensions. *Am J Hosp. Pharm* 1989; 46:2040-2.
50. Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría. *ICB digital* 2003;13:2-7.
51. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 1999; 83: 498-501.
52. Monder C. Stability of corticosteroides in aqueous solutions. *Endocrinology Feb* 1968; 82:318-326.
53. Fórmulas magistrales del servicio farma-

- céutico del complejo "Carlos Haya". Málaga, 1997 (España): 127-8.
54. Nahata MC, Hipple TF, Strausbaugh SD. Stability of phenobarbital sodium diluted in 0.9% sodium chloride injection. *Am J Hosp. Pharm* 1986;43:384-5.
 55. Nahata MC, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*. EEUU: Harvey Whitney Books Company, 1990: X-XI y 1-5.
 56. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures. *Ann Pharmacother* 1993;27(10): 1198-9.
 57. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Hosp. Pharm* 1994; 51:95-6.
 58. Nahata MC. Stability of amiodarone in an oral suspension stored under refrigeration and at room temperature. *Ann Pharmacother* 1997;31(7-8):851-2.
 59. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of enalapril maleato in three extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-System Pharm* 1998; 55: 1155-7.
 60. Nahata MC. *Pediatrics drug formulations: Challenges and potential solutions*. *The Ann Ther* 1999; 33: 247-9.
 61. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspension prepared from commercial vehicles. *J Ped Pharm Pract* 1999; 4:186-9.
 62. Nunn AJ. *Pediatric drug formulation*. *EJHP* 2003; 9:13-14.
 63. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88:369-371.
 64. Okeke CC, Medwick T, Nairm G, Khuspe S, Grady LT. Stability of hydralazine hydrochloride in both flavored and nonflavored extemporaneous preparations. *Int J Pharm Comp* 2003; jul/aug (DIGITAL).
 65. Pereira C M, Tam YK. Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp. Pharm* 1992; 49: 612-15.
 66. Prammar Y, Gupta VD. Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and temperature on stability. *J Pharm Sci*. 1991;80(6): 551-3.
 67. Prammar Y, Gupta V, Betea C. Development of a stable oral liquid dosage form of spironolactone. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17(4): 245-8.
 68. *Prescribing for children*. *MeReC Bulletin* 2000; 11:5-8.
 69. Provencio Arranz RM, Burgos San José A, García Ruiz A, Marco Garbayo JL. *SEP*. XV. 1991; 55: 15-8.
 70. Salvadó Lladós M^aA, Suñé Negre JM^a. Conservantes de uso farmacéutico: antimicrobianos. *El farmacéutico hospitales* 191, n^o 26: 41-3.
 71. San Miguel Zamora M^a T, Vila Clérigues M^a N, Nájera Pérez M^aD, Alonso Herreros JM^a. *Manual de Formulaciones Pediátricas Orales* (Hospital Virgen Arrixaca, Murcia). Barcelona: Rasgo Editorial, 1997.
 72. Sharon C. *Pediatric Pharmacy Drug Therapy*. *Hospital Pharmacist* 2003; 10:49-57.
 73. Sharon C. A positive step forwards for pediatric medicine. *Hospital Pharmacy Europe* 4; 2002;78-9.
 74. Schirm E, Tobi H, Jong-van den Berg TW. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in Children outside the hospital. *Pediatrics* 2003; 111(2):291-95.
 75. Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. 4th. Auckland, New Zeland, ADIS, 1987.
 76. Suñé JM. Reformulación de especialidades farmacéuticas en los Servicios de Farmacia. *Farm Hosp* 1996; 20: 66-7.
 77. Souleiman Ms, Najib NM, Abdelhameed ME. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 1988;13:417-22.
 78. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 13ed. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda (USA). 2005.
 79. Trissel's LA. *Stability of compounded formulations*. EEUU: American Pharmaceutical Association. 1996:131-2.
 80. Yska JP, Essink GW, Bosch FH, Lankhaar G, van Sdorge AA. Oral bioavailability of phenobarbital: a comparison of a solution in Myvacet 9-08, a suspension, and a tablet. *Pharm World Sci* 2000;22(2):67-71.
 81. *Ethical considerations for children trials performed in children*. Directive 2001/20/EC
 82. EMEA/CPMP/EWP/462/95. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children*. 1997.
 83. CPMP/CH/2711/99. London EMEA; 2000. *Note for guidance investigation of medicinal products in children*.

- nal products in the paediatric population.
84. Garner SS, Wiest DB, Reynolds Erjr. Stability of Atenolol in an estemporaneously compounded oral liquid. *Am J Hosp Pharm* 1994 feb 15; 51(4): 508-11.
 85. Martindale. The complete drug reference. 33th, Londres, Pharmaceutical Press, 2002.
 86. Vidal Dictionnaire. 1995: 817.
 87. Aparici JV, Sanz SA, Sánchez S, San Martín MD, Chicano PV, Gallego C. Estabilidad de una solución oral de fenobarbital. XLII Congreso de la SEFH. 1997.
 88. Salem RB, Yost RL, Torosian G, Davis FT Wilder BJ. Investigation of the crystallization of phenytoin in normal saline. *Drug Int and Clinical Pharmacy* 1980; 14:605-8.
 89. Colegio de Farmacéuticos de Bizkaia. Formulation magistral de medicamentos. Vizcaya, 1993: 80.
 90. AHFS. Drugs Information 97. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda (USA). 1997.

Utilización e impacto económico de los medicamentos para EPOC y asma en Atención Primaria de Madrid (1996-2002)

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:29-39

RODRÍGUEZ ESCOLAR C*, FIDALGO GARCÍA L**

*Farmacéutica de Atención Primaria Área 5.

**Farmacéutica de Atención Primaria Área 8
Servicio Madrileño de Salud. Madrid (España)

Resumen

Objetivo: conocer la utilización e impacto económico de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma en Atención Primaria de Madrid, entre 1996 y 2002.

Sujetos y método: se analiza el consumo y gasto de los medicamentos incluidos en el grupo R03 ("Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas"), prescritos en atención primaria y facturados con cargo al Sistema Nacional de Salud en el periodo 1996-2002. El consumo se expresa en Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día y el gasto en euros constantes.

Resultados: los medicamentos para EPOC y asma en Madrid aumentan su precio 62,64% y el gasto que generan 129,82%, mientras que su consumo aumenta 18,48%, entre 1996 y 2002. Estos incrementos son similares a los observados en la vía inhalada. La vía oral aumenta su precio (127,88%) y gasto (53,32%), pero disminuye su consumo. Todos los subgrupos terapéuticos, excepto xantinas, antagonistas de leucotrienos, antialérgicos y antihistamínicos, aumentan su CTD. El mayor incremento del gasto tiene lugar en los adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos, anticolinérgicos y antagonistas de leucotrienos. El mayor impacto en el grupo R03 procede de las asociaciones

Conclusiones: las variaciones apreciadas en la vía inhalada determinan el comportamiento del grupo R03. El elevado precio de los nuevos fármacos comercializados en dicho grupo en el periodo de estudio es un factor decisivo del importante incremento del gasto.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Asma, Utilización de medicamentos, Dosis Diaria Definida, Coste Tratamiento Día, Gasto farmacéutico, Atención Primaria.

Correspondencia:

Dra. Luz Fidalgo García

Servicio de Farmacia Atención Primaria Area 8.

Alonso Cano, 8.

28933 Móstoles. España

E- mail: mfidalgo.gapm08@salud.madrid.org

Use and economic impact of COPD and asthma drugs in Primary Care in Madrid (1996-2002)

Summary

Objective: To know the use and economic impact of drugs for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma treatment in Primary Care in Madrid, between 1996 and 2002.

Subjects and method: we analysed the use and expense of the drugs included in the RO3 group ("Drugs for respiratory ways obstructive diseases"), prescribed in Primary Care and to be charged to the Health National System in the period 1996-2002. The use is expressed in Defined Daily Dosis (DDD) for 1.000 inhabitants/day and the cost in constant euros.

Results: COPD and asthma drugs in Madrid increase the price a 62.64% and the expense a 129.82%, whereas their use increases a 18.48%, between 1996 and 2002. These growths are similar to the observed with the inhaled way. The oral way increases its price (127.88%) and expense (53.32%), but its use decreases. All therapeutic subgroups, except xantines, leukotriene antagonists, antialergics and antihistamínicos increase their DTC. The greatest use increase is in inhaled adrenergics associated to other antiasthmatics, anticolínergics and leukotriene antagonists. The greatest impact in the RO3 group comes from associations.

Conclusions: Variations observed at inhaled way determine the RO3 group behaviour. The high price of the new drugs marketed in such a group at the study period is a decisive factor of the important expense increase.

Key Words: Chronic Obstructive Lung Disease. Asthma. Drug use. Defined Daily Doses. Pharmaceutical cost. Primary Care.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma son procesos respiratorios de gran trascendencia en términos de salud por su elevada morbilidad. EPOC tiene una prevalencia en España en torno al 9% y se prevé que se triplique en 10 años (1,2). Su impacto económico en España es enorme (3-5). Según el estudio IDENTEPOC (6), el tratamiento farmacológico supone el 43% de los costes totales directos en la EPOC leve, porcentaje que desciende al 37,6% y al 28,4% en los estadios moderado y grave, respectivamente (7). El asma tiene una prevalencia en Madrid del 4,8% en adultos de 18 a 44 años (8), y entre 5 y 11% en niños de 7 a 14 años (9,10). El tratamiento farmacológico representa el 45% de los costes directos del asma en España (11).

Recientemente, se ha estudiado la variación del consumo de los medicamentos utilizados para el tratamiento de estos procesos respiratorios en el ámbito de la atención primaria (12). Dado el importante consumo de recursos asistenciales y económicos que conllevan dichas patologías (13-16), se hace necesario conocer su impacto, en términos monetarios.

Este estudio se plantea con el objetivo de conocer el consumo y gasto generado por los medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud para EPOC y asma en la Comunidad de Madrid a lo largo de 7 años (desde 1996 a 2002), y describir su variación.

Sujetos y métodos

Se trata de un estudio descriptivo en el que se analiza el consumo e impacto económico

TABLA 1

Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluidos en el grupo terapéutico R03 de la clasificación ATC

Código ATC	Descripción de los subgrupos terapéuticos y principios activos
R03AB	AGONISTAS BETA2-ADRENÉRGICOS NO SELECTIVOS: orciprenalina
R03AC	AGONISTAS BETA2-ADRENÉRGICOS SELECTIVOS (INHALADOS): salbutamol, terbutalina, fenoterol, reproterol y procaterol
RO3AH	ADRENERGICOS EN ASOCIACION (ANTIASMATICOS): isoprenalina asociada a otros adrenérgicos
RO3AK sona,	ADRENERGICOS INHALADOS ASOCIADOS A OTROS ANTIASMATICOS: salbutamol-beclometasalmeterol-fluticasona, fomoterol-budesonida, salbutamol-bromuro de ipratropio. sioprenalina-cromoglicato, isoprenalina-fenilefrina, fenoterol-bromuro ipatropio, fotomerol-budesonida
RO3BA	GLUCOCORTICOIDES: beclometasona, budesonida y fluticasona
RO3BB	ANTICOLINERGICOS: bromuro de ipratropio
RO3BC	ANTIALERGICOS, EXCLUIDOS CORTICOSTERIOIDES: ácido cromoglicio y nedocormilo
RO3CA	AGONISTAS ALFA Y BETA ADRENERGICOS (ANTIASMATICOS): efedrina
RO3CB	AGOSNISTAS BETA -2-ADRENERGICOS SELECTIVOS SISTEMICOS: salbutamol, terbutalina, fenoterol, bambuterol
RO3DA	XANTINAS (ANTIASMATICOS SISTEMICOS): teofilina, aminofilina, etamfilina
RO3DC	ANTAGONISTAS RECEPTORES DEL LEUKOTRIENOS: montelukast y zafirlukast
RO6AC	ETILENO-DIAMINAS SUSTITUIDAS (ANTIISTAMINICOS): teofilinacetato de mepiramina
RO6AX	OTROS ANTIISTAMINICOS DE USO SISTEMICO: ketotifeno

de los medicamentos prescritos en atención primaria y dispensados y facturados con cargo al Sistema Nacional de Salud de la Comunidad de Madrid durante el periodo 1996-2002.

Se evalúan todos los medicamentos clasificados dentro del subgrupo terapéutico farmacológico R03 ("Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas"), de la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) (17) (Tabla 1). También se incluye mepiramina y ketotifeno por tener indicación aprobada en España como antiasmáticos.

La información sobre consumo ha sido facilitada por el extinto Instituto Madrileño de la Salud, agregada por código nacional de especialidades farmacéuticas, desglosada por áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid y expresada en número de envases. Los datos se expresan en Dosis Diaria Definida (DDD) por

1000 habitantes y día (DHD). La DHD permite comparar los consumos expresados en dosis medias diarias de mantenimiento de cada principio activo en su principal indicación y para cada vía de administración, en diferentes ámbitos geográficos y temporales (n° DHD = $(n^{\circ}$ de envases dispensados \times n° de formas farmacéuticas por envase \times n° de mg por forma \times 1000 habitantes)/(DDD \times n° de habitantes \times 365 días). Para el cálculo del número de DDD por envase se utiliza la base de datos Nomenclator del Ministerio de Sanidad y Consumo a fecha de diciembre 2004. Los valores no establecidos en el Nomenclator se han fijado de acuerdo a las pautas recomendadas en la bibliografía.

Los datos económicos se expresan en costes en moneda constante y en coste tratamiento día para efectuar comparaciones. Los costes en moneda constante descuentan el efecto de

TABLA 2
Variación Interanual del IPC (1996-2002)

Año	Variación interanual del IPC
1996	1,00%
1997	2,00%
1998	1,00%
1999	2,90%
2000	4,00%
2001	2,70%
2002	4,00%

la inflación a los costes (PVP) en euros corrientes, para lo que se utilizan los datos del incremento del Índice de Precios al Consumo (IPC) suministrado por el Instituto Nacional de Estadística (Tabla 2). Se ha tomado como año base 1996 (Coste en moneda constantes = Importe a PVPaño "a" / (1 + %IPC año "a"). El coste tratamiento día es el coste, en euros constantes, de una Dosis Diaria Definida (DDD). Se usa para comparar el coste de las diferentes alternativas terapéuticas dentro de cada subgrupo terapéutico y según la vía de administración utilizada (CTD = Coste en moneda constante/número de DDD).

El número de habitantes utilizado es el recogido en "Población Farmacia" en los contratos de gestión (18) anuales de cada área sanitaria y que se corresponde con el número de Tarjetas Sanitarias Individuales (TSI) con derecho a prestación farmacéutica.

FIGURA 1

Evolución del consumo de medicamentos del grupo R03 expresado en DHD (1996-2002)

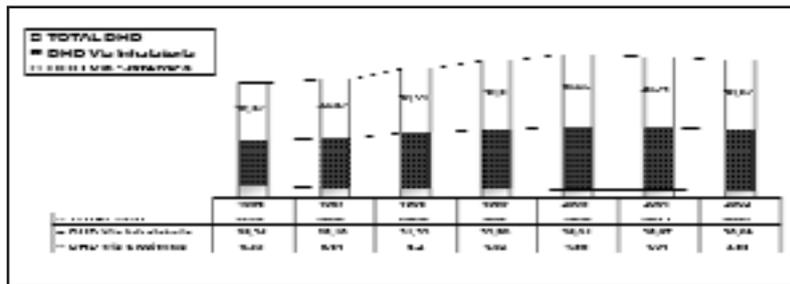
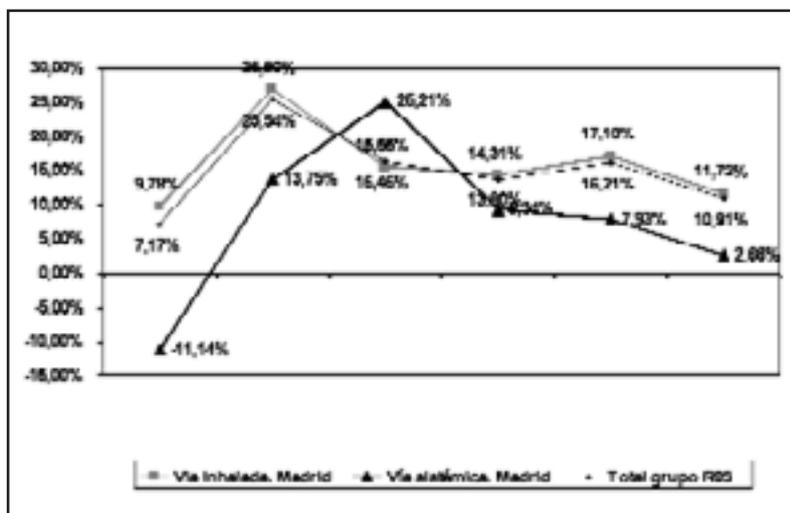


FIGURA 2

Variación interanual de los costes en moneda constante de los medicamentos del grupo R03, de la vía inhalada y la vía sistémica en Madrid (1996-2002)



Resultados

Durante el periodo de este estudio, el uso de medicamentos para EPOC y asma pasa de 32,67 DHD en 1996 a 38,67 DHD en 2002, lo que supone un crecimiento del 18,36%, que en costes en moneda constante se asocia con un incremento del 129,82% (de 21.411.673,07 euros en 1996 a 49.209.208,71 euros en 2002). El coste tratamiento día de los medicamentos del grupo R03 en Madrid varía de 0,40 euros en 1996 a 0,64 euros en 2002, lo que supone un incremento del 62,64%.

Esta variación del consumo no es uniforme a lo largo de los 7 años del estudio. Así, se comprueba que entre 1996 y 2000 es creciente, con un incremento acumulado del 24% de DHD, alcanzando el valor máximo en el año 2000 (40,56 DHD). Sin embargo, esta tendencia se invierte entre 2001 y 2002 (Figu-

ra 1). Esta inversión de tendencia no se aprecia en los costes (Figura 2) ni en el CTD (Figura 3), donde las variaciones interanuales son siempre crecientes.

En relación con la vía inhalada, aumenta su uso de 26,34 DHD en 1996 (80,57% del total de las DHD del grupo R03) a 35,09 en 2002 (91% del total de DHD), lo que supone un aumento de 33,22% (Figura 1). En costes en moneda constante, esto supone un incremento del 140,75% (de 18.736.661 euros en 1996 a 45.107.903 euros en 2002), pasando de representar el 87,51% del total del gasto del grupo R03 en 1996 al 91,67% en 2002. El CTD de esta vía inhalada aumenta 51,16% (de 0,43 euros en 1996 a 0,65 euros en 2002). Hay que puntualizar que esta tendencia creciente de utilización de la vía inhalada se produce sólo entre los años 1996 y 2000, cuando se alcanza el valor máximo (36,01 DHD) para, posteriormente, caer un 2,55% hasta 2002. Sin embargo, tanto el CTD (Figura 3) como el gasto (Figura 2) asociado mantienen siempre una tendencia creciente. Las variaciones más importantes del gasto se producen entre los años 1997-1998 y 2000-2001, con incrementos del 26,90% y 17,10%, respectivamente.

Por otro lado, la utilización de los fármacos administrados por vía oral muestra una tendencia decreciente, pasando de 6,32 DHD en 1996 a 3,58 DHD en 2002 (Figura 1), lo que supone una disminución de 43,36% DHD. Los costes, sin embargo, aumentan 53,32% (de 2.675.012 euros en 1996 a 4.101.305,72 euros en 2002), con una continua tendencia creciente (excepto entre 1996-1997) (Figura 2). A pesar de este aumento, pierde 33,29% de cuota de mercado al pasar

FIGURA 3
Evolución coste (euros constantes) por DDD en Madrid (1996-2002) del Grupo R03, vía inhalada y vía sistémica

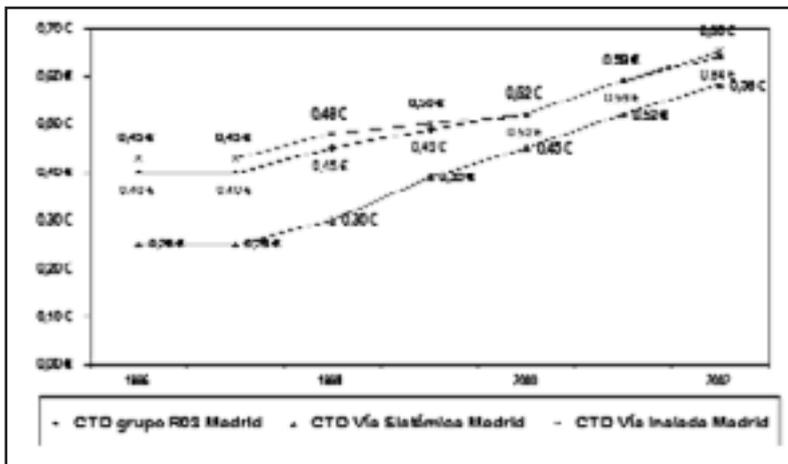
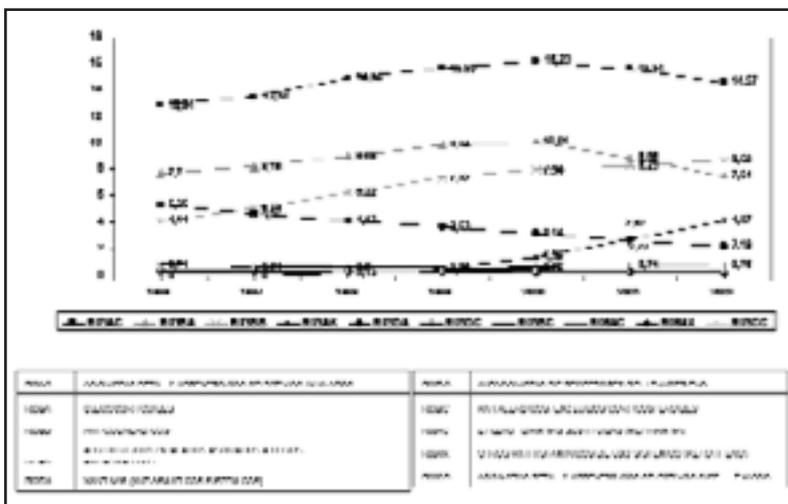


FIGURA 4
Evolución del consumo de los subgrupos de medicamentos para EPOC y asma, expresado en DHD (1996-2002)



de generar 12,49% del gasto del grupo R03 en atención primaria de Madrid en 1996 a 8,33% en 2002. Destacar que entre 1997-1998 y 1998-1999 se producen los mayores incrementos del gasto. El CTD, también con una tendencia creciente continua (Figura 3), aumenta 127,88% (de 0,25 euros en 1996 a 0,58 euros en 2002).

FIGURA 5

Evolución del CTD de los subgrupos terapéuticos de mayor consumo en la Comunidad de Madrid (1996-2002)

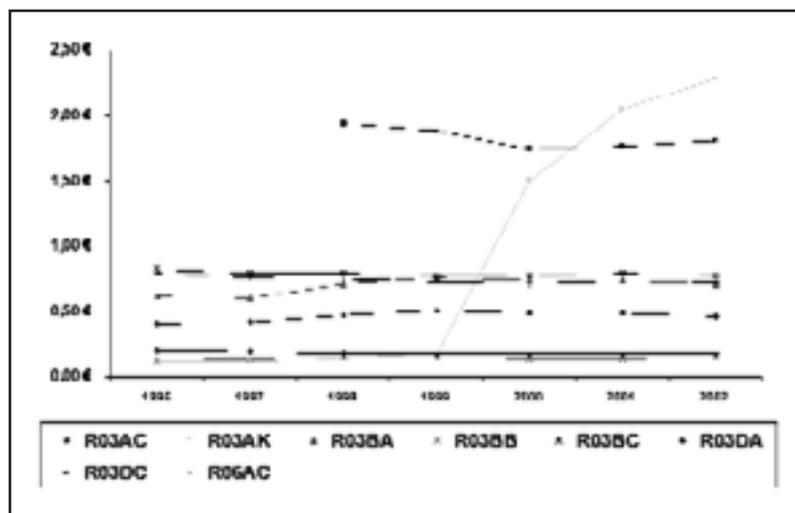
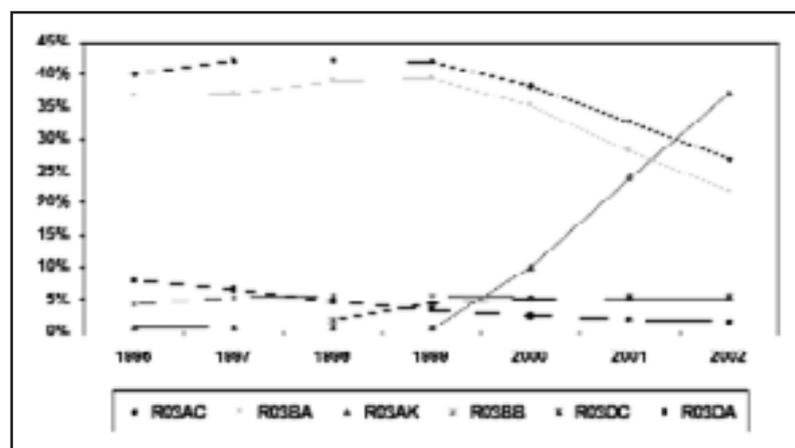


FIGURA 6

Evolución del gasto de los agonistas beta-2 adrenérgicos selectivos (R03AC), glucocorticoides (R03BA) adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos (R03AK), anticolinérgicos (R03BB), xantinas (R03DA) y antagonistas de leucotrienos (R03DC) en % PVP (euros constantes) sobre el total del gasto del grupo R03 en Madrid (1996-2002)



De los subgrupos terapéuticos más consumidos (Figura 4), las variaciones más destacables se centran en el incremento de los

pacientes tratados con anticolinérgicos (R03BB) y adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos (R03AK), así como la disminución del consumo de xantinas (R03DA). Los agonistas beta-2 adrenérgicos inhalados (R03AC) y glucocorticoides (R03BA), ambos como monofármacos, mantienen una tendencia creciente de consumo hasta el año 2000, para disminuir en los años siguientes. El CTD (Figura 5) (Tabla 3) de estos grupos de fármacos aumenta (espectacularmente para los adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos, que es de 1.730%), excepto las xantinas, antagonistas de leucotrienos, antialérgicos y antihistamínicos que disminuye. El porcentaje de PVP (euros constantes) de los subgrupos sobre el total del gasto del grupo R03 aumenta para adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos, anticolinérgicos y antagonistas de leucotrienos, mientras que disminuye para monofármacos (tanto de agonistas beta2 selectivos como de glucocorticoides) y xantinas (Figura 6).

Entre 1996 y 2002 se comercializan cinco fármacos nuevos en el grupo terapéutico R03. Una en el subgrupo de glucocorticoides (fluticasona en 1997) y dos en el subgrupo de adrenérgicos inhalados asociados a otros antiasmáticos (salmeterol/fluticasona en 2000 y formoterol/budesonida en 2001). Se introduce el subgrupo de antagonistas de leucotrienos, con dos principios activos (montelukast en 1998 y zafirlukast en 1999). En las Figuras 4, 5 y 6 se

presenta la variación de dichos subgrupos en relación al consumo, gasto y CTD. Al aumentar el subgrupo de las asociaciones, disminuye

el de los monofármacos correspondientes (agonistas beta2 y glucocorticoides) en dichos parámetros

Discusión

Entre 1996 y 2002, la utilización de medicamentos para EPOC y asma en Madrid aumenta (18,48%), a la vez que se incrementa el CTD (61,75%) y, como consecuencia, el gasto generado (129,82%). En 2002, el consumo del grupo R03 es de 38,67 DHD, dato inferior al publicado por García del Pozo (19) que lo situaba en España en 43,7 DHD en 1998. En este mismo estudio, el incremento apreciado en el consumo en diez años (1989-1998) es de 104,21%, muy superior al apreciado en el presente trabajo (18,28%). Esta ralentización del consumo en el periodo del presente trabajo (1996-2002) podría ser indicativo de las mejoras diagnósticas y terapéuticas conseguidas en los años noventa por el sistema sanitario madrileño, como consecuencia del desarrollo de la atención primaria. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la prevalencia de asma en Madrid es inferior al valor medio de España (20), aunque ocurre lo contrario con la EPOC1 debiendo tener cautela al efectuar comparaciones, ya que el estudio de García del Pozo sólo tuvo en cuenta la prescripción realizada en atención especializada y referida sólo a antiasmáticos. Las diferencias de consumo entre Madrid y los datos globales de España también pueden interpretarse, en parte, por diferencias en la prevalencia de EPOC y/o asma. En cualquier caso, en los dos periodos estudiados se aprecia un aumento del consumo de medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas que se podría explicar por un aumento de la prevalencia de ambas patologías (13-16).

El impacto del consumo en el gasto depende del nivel del primero y del CTD de los fármacos consumidos. En este trabajo, el incremento apreciado en el gasto es muy elevado y superior al que correspondería por el incremento del consumo, lo que sugiere que el incremento apreciado en el CTD es determinante en el impacto económico. En el estudio de Majeed et al (21), se comprobó un incremento del 50% en el coste asociado al consu-

TABLA 3
Variación interanual del CTD de los subgrupos terapéuticos más utilizados del grupo R03 en Madrid (1996-2002)

Subgrupos terapéuticos	Variación interanual del CTD (1996-2002)
R03AK	1730,73%
R03DC	-7,00%
R03BC	-5,62%
R06AC	-7,32%
R03BA	17,12%
R03AC	12,95%
R03DA	-14,99%
R03BB	10,47%

mo de agonistas beta-2 frente a un incremento del 20% en el número de DDD, indicando también un incremento del gasto por encima del aumento del consumo.

El consumo no se incrementa de forma lineal a lo largo del periodo de estudio, ya que aumenta hasta el año 2000 para después disminuir. Por el contrario, tanto el CTD como el gasto asociado aumentan de forma continua. Todos estos parámetros tienen un comportamiento paralelo al de la vía inhalada, hecho lógico dado que esta vía representa más del 80% del grupo R03.

El punto de inflexión decreciente para el consumo (año 2000), tanto del grupo R03 como de la vía inhalada, coincide con un repunte en el CTD y el gasto, y con la autorización y financiación por parte de las autoridades sanitarias españolas de salmeterol+fluticasona (2000) y formoterol+budesonida (2001). La comercialización de estos fármacos incrementa espectacularmente el CTD del subgrupo de las asociaciones (R03AK) y, como consecuencia, el gasto que genera, a la vez que disminuye el consumo y el gasto de los agonistas beta2 y glucocorticoides, ambos como monofármacos. Era de esperar que la comercialización de dichas asociaciones des-

plazara, en cierta medida, el consumo de estos mismos principios activos comercializados como monofármacos, y así se aprecia en este trabajo, situación ya constatada en otros países (22,21). Este incremento del consumo es importante, pero es mayor el impacto en el CTD y en el gasto. Estos nuevos dispositivos de asociaciones a dosis fijas pueden resultar más cómodos para el paciente al poder sustituir dos envases por uno, favoreciendo su portabilidad; sin embargo no son más efectivos ni seguros que sus componentes por separado y no hay evidencia que sugiera que mejoren el cumplimiento terapéutico (23), ni que mejoren los resultados en salud respecto al tratamiento con monofármacos (24-26).

Entre 1997-1998, coincidiendo con la comercialización de fluticasona (1997), se aprecia el mayor incremento del gasto en el periodo de estudio, acompañado de un aumento importante del CTD y del consumo (tanto del grupo R03 como de la vía inhalada). Estos parámetros también aumentan para el subgrupo de glucocorticoides inhalados (R03BA) entre 1997-98. De estos datos se puede deducir que fluticasona tiene un gran impacto en el manejo del asma, a pesar de no presentar beneficios clínicamente relevantes (27). Como a partir de 1997 también se aprecia un incremento del consumo y CTD de otros subgrupos, se suma al impacto de fluticasona determinando el gran incremento del gasto.

Así como la vía inhalada incrementa su utilización a lo largo del estudio, la vía sistémica disminuye, pero a pesar de ello, esta última incrementa continuamente su CTD y el gasto que genera. Las variaciones del consumo de estas dos vías de administración sugieren una adecuación de la prescripción a las recomendaciones recogidas en todas las guías y documentos de consenso, nacionales e internacionales (3-5,28-31), donde se considera la vía inhalada de elección, en detrimento de la vía oral.

El CTD para la vía inhalada es mayor que para la vía sistémica, y aunque dicho parámetro incrementa en ambas, el aumento es mucho mayor para la vía sistémica, pasando de costar casi la mitad que la vía inhalada en 1996 a tener un CTD prácticamente similar en 2002,

apreciándose el mayor incremento entre 1998 y 1999, coincidiendo con la comercialización de los antagonistas de leucotrienos. autorizados sólo para el asma (32,33). Estos, nada más introducirse, aumentan su consumo, que aunque no de forma importante es más de lo que cabría esperar teniendo en cuenta su limitada efectividad en el manejo del asma (33). Su impacto en el gasto del grupo R03 sólo tiene una cierta relevancia aunque se comercializan con un CTD muy elevado. Sin embargo, su impacto en la vía oral es muy importante dados los pocos fármacos que incluye la misma y el bajo CTD que tenía antes de la introducción de estos antagonistas. Por ello, aunque cada vez se utiliza menos la vía oral, su gasto aumenta de forma continua. El desarrollo de nuevos dispositivos de administración de fármacos por vía inhalada, que cada vez intentan ser más sofisticados para facilitar su manejo por el paciente, requiere una inversión económica que repercute en el precio de estos fármacos, y así vemos que son los de mayor CTD. Sin embargo, el incremento es superior para la vía sistémica, a pesar de no requerir de sofisticados sistemas de administración. Esto podría explicarse por estrategias comerciales, tales como que nuevos fármacos por vía sistémica para tratar enfermedades obstructivas de las vías aéreas necesitan implantar un precio muy elevado para compensar económicamente al laboratorio que lo comercializa dada la escasa cuota de mercado de los mismos.

El número de pacientes tratados con bromuro de ipratropio (R03BB), único anticolinérgico comercializado en España hasta 2002, se duplica en el periodo de estudio. Estos datos concuerdan con otros ya publicados³⁴, que confirman a bromuro de ipratropio como el fármaco más utilizado en pacientes con EPOC estable. A pesar de este aumento de consumo, su participación en el total del gasto del grupo R03 apenas varía, dado su bajo CTD, a diferencia de los subgrupos cuyo consumo aumenta por la incorporación de nuevos fármacos (con CTD mucho mayor que sus precedentes). Teniendo en cuenta que la prevalencia de EPOC está directamente ligada al tabaquismo y que en la Comunidad de Madrid el 34,6% 35 de personas entre 18 y 64 años fuma diariamente, es de prever que la tendencia de consumo de anticolinérgicos para

los próximos años muestre unos crecimientos similares e, incluso, superiores a los detectados en este estudio.

La continua disminución del consumo de xantinas (teofilina y aminofilina) parece lógica y deseable teniendo en cuenta los problemas de interacciones y efectos adversos asociados con su administración, aunque sean fármacos de eficacia ampliamente demostrada^{1,15,28}. Así como disminuye su consumo, y puesto que su CTD no varía prácticamente a lo largo del estudio, también disminuye el gasto que genera, siendo casi simbólico al final del estudio.

Limitaciones

La fuente de información utilizada no contempla ciertos consumos de medicamentos (entidades gestoras diferentes al Sistema Nacional de Salud, receta médica privada, automedicación), pudiendo infraestimar los resultados de utilización y gasto.

En este estudio, los datos de consumo se han expresado en DDD/mil habitantes/día. Aunque puede no coincidir la DDD con la dosis real utilizada por la población, es una buena aproximación a la prevalencia de uso.

Para el cálculo de la DHD, se ha utilizado la población contabilizada en las bases de datos de Tarjeta Sanitaria Individual (TSI). Pero hemos comprobado que según los datos poblacionales publicados por el INE, la población de carácter oficial que figura para Madrid de 1996 a 2002 es un 8,71% mayor al de TSI, pudiendo sobreestimar el uso real de los medicamentos.

Bibliografía

1. Global Strategy for Asthma. Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health, 2002. [fecha de acceso 10 de enero de 2004] URL disponible en: <http://www.ginasthma.com/>
2. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentric epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
3. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-166.
4. Miravittles M, Murio C, Guerreo T, Gisbert R. Cost of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 123:784-91.
5. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: result from the confronting CPD survey. *Respiratory Medicine* 2003; 97(Suppl C):S61-S69.
6. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(2):72-9.
7. De Miguel J. Farmaeconomía en el asma y en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005;41(5):239-41.
8. Escarrabill J. Costes Sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Arch Bronconeumol* 2003;39(10) 435-6.
9. Informe del Estado de Salud de la Población de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid; 2003.
10. Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA). Guía Española para el Manejo del Asma. Barcelona: GEMA/Mayo; 2003.
11. García-Marcos L, Blanco Quirós A, Hernández García G, González Días C, Carvajal Ureña, Arrendó Pena A, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phase I and III) in Spain. *Allergy* 2004, 59: 1302-1307.
12. Rodríguez C, Fidalgo L. Utilización de medicamentos para la EPOC y el asma en atención primaria en la Comunidad de Madrid (1996-2002). *Arch Bronconeumol* 2007; 43:73-80.
13. Murria CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Global Burden of Disease Study. Lancet* 1997; 349:1498-504.
14. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
15. Global Strategy for the Diagnosis, Manage-

- ment, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NHLBI/WHO Workshop (National Heart, Lung, and Blood Institute: Claude Lenfant, MD. World Health Organization: Nikolai Khaltsev), UPDATE 2004 [citado 17 de abril de 2004; fecha de acceso 7 abril de 2005] URL disponible en: [http://www. goldcopd.com/](http://www.goldcopd.com/)
16. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués. Cost of asthma according to degree of severity. *Eur Respir* 1998; 12: 1322-1326.
 17. Siles M, Ávila L, Gómez V, Crespo B. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del Insalud. 2ª ed Actualizada y revisada. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Subdirección General de Coordinación Administrativa; 2002.
 18. Farmacia. En: Atención Primaria en el INSALUD: 17 años de experiencia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud; 2004. p 102-104
 19. García del Pozo JG, Mateos Campos R, García del Pozo V, Benet Rodríguez M, Carvajal A, et al. Trends in the use of antiasthmatics in Spain (1989-1998). *Clin Drug Invest* 2002; 22(10):709-13.
 20. Carvajal Urueña L, García Marcos R, Busquets Monge RM, Suárez Varela N, García de Andoin N, Batlles Garrido J. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol* 2005; 41:659-66.
 21. Majeed H, Ferguson J, Field J. Prescribing of beta-2 agonists and inhaled steroids in England: trends between 1992 and 1998, an association with material deprivation, chronic illness and asthma mortality rates. *J Pub Health Medicine* 1999; 21(4):395-400.
 22. Boyter AC, Steinke DT. Changes in prescribing of inhaled corticosteroids (1999-2002) in Scotland. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14:203-209.
 23. Fluticasone+salmeterol. *La Revue Prescrire* 2001; 21(221):664-6.
 24. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 25. Mayers I, Damant R. Role of combination inhaled corticosteroids and long acting beta agonists in the treatment of adult asthma [Issues in emerging health technology issue 68]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. Disponible en: <https://www.ccohta.ca/>
 26. Steroid/long-acting beta2 agonist combination inhalers in asthma and COPD. Newcastle: Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC); 2005 Mar. Report N° 39. Disponible en: <http://www.nyrdtc.nhs.uk>
 27. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone inhalada versus beclometasona o budesonida inhalados para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 28. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl 1):1-232 [fecha de acceso 15 de marzo de 2005] URL disponible en: <http://www.thorax.bmjournals.com/>
 29. Price. Programa Integral de Control de la EPOC en Neumología y Atención Primaria. Madrid: Neumomadrid, SMMFYC, SEMERGEN Madrid [fecha de acceso 20 de marzo de 2005] URL disponible en: <http://www.neumomadrid.org/price.html/>
 30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2003; 58(Supl 1):1-94. [fecha de acceso 11 de diciembre de 2003] URL disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf>
 31. Busquets Monge RM, Sánchez Sánchez E, Pados Rocamora L, Villa Asensi JR, Sánchez Jiménez J, Ibero Iborra M, et al. Consenso de asma, neumología y alergia pediátrica (borrador). *Allergol et Immunopathol* 2004; 32 (3):1004-18.

32. Ng D, Di Salvio F, Hicks G. Agentes anti-leucotrienos comparados con corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma recurrente y/o crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
33. Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM. Agonistas beta2 de acción prolongada versus anti-leucotrienos como tratamiento adicional a los corticosteroides inhalados para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
34. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina Paría J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). Arch Bronconeumol 2005; 41(2):63-70.
35. Guía de apoyo para el abordaje del Tabaquismo. Madrid: Instituto de Salud Pública, 2004.

Evaluación de la “Revista de la O.F.I.L.” según los criterios de Latindex

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:41-48

GIMENO SIERES E

Colaboradora del Índice Médico Español.

Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero (UNIV-CSIC). Valencia (España)

Resumen

Introducción. La gran información que se genera en todos los campos de la Ciencia, hace necesario llevar a cabo un control de calidad de las publicaciones científicas seriadas por métodos compartidos.

Objetivo. El objetivo de este trabajo es la realización de la evaluación de la Revista de la O.F.I.L., comparándola con otras revistas de igual o afín disciplina, tomando como año tope del estudio el 2003.

Material y métodos. Para ello se han aplicado los criterios de Latindex o Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas en América Latina, el Caribe, España y Portugal sobre una serie de revistas científicas en materia de Farmacia y Farmacología, entre las que se encuentra Revista de la O.F.I.L., y que han sido objeto de estudio y elaboración de la tesis doctoral, de la cual se ha extraído este artículo; estas revistas, 31 en total, están vigentes.

Resultados. Según los datos obtenidos del grupo de las revistas analizadas, éstas se ordenaron por orden creciente de puntuación, obteniéndose 50 puntos para Revista de la O.F.I.L.

Discusión y conclusiones. A tenor de lo expuesto en los resultados, se puede deducir que la revista queda evaluada muy favorablemente, dadas las características documentales y científicas de la misma.

Palabras clave: Evaluación científica, Indicadores bibliométricos, Farmacología, Farmacia Hospitalaria, Publicaciones españolas, Análisis documental, Control de calidad.

Correspondencia:

Dra. Elvira Gimeno Sieres.

Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero.

Unidad de Bibliometría

Avda Blasco Ibáñez, 15.

46010 Valencia (España)

e-mail: Elvira.Gimeno@uv.es

Evaluation of "Revista de la O.F.I.L.", according to Latindex criteria

Summary

Introduction. Before the great information that is generated in all the fields of Science, one becomes necessary to carry out a control of quality of periodic scientific publications by shared methods.

Objective. The objective of this work is the accomplishment of the evaluation of the journal Revista de la O.F.I.L., comparing it with others journals of equal or compatible discipline, taking as year top from the study until the 2003.

Material and methods. For it to the criteria of LATINDEX or Regional System of Information in Line for the Scientific Journals in Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal, have been applied and they have been object of study and elaboration of the doctoral thesis, of which east article has been extracted; these journals, 31 altogether, are actives.

Results. According to the collected data of the group of analyzed journals, these were ordered by increasing order of points; a score of 50 points was obtained for Revista de la O.F.I.L. **Discussion and conclusions.** In accordance with the exposed thing in the results, it is possible to be deduced that the journal is evaluated very favorably, given the documentary and scientific characteristics of the same one.

Key Words: Scientific evaluation, Bibliometric indicators, Pharmacology, Farmacia Hospitalaria, Spanish journals, Toxicology, Documental analyse, Control of quality.

Este trabajo ha sido extraído de la tesis doctoral titulada: "Repertorio y análisis documental de las revistas españolas de Farmacia y Farmacología", presentada por E. Gimeno Sieres el 25 de Octubre de 2005, en la Facultad de Medicina de Valencia. Conclusiones: La utilización de filgrastim en pacientes sometidos a TASPE se ajusta a las recomendaciones de las guías de uso clínico de los factores estimulantes de colonias tras infusión de células progenitoras de sangre periférica autóloga, las cuales consideran que su uso permite disminuir los costes asociados al trasplante.

Introducción

Una de las tareas obligadas a efectuar en documentación científica en la actualidad es la de evaluarlas para conocer su calidad científica. Para ello se han creado y se están aplicando unos criterios de evaluación constituidos por LATINDEX que es un Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas en América Latina, el Caribe, España y Portugal. Es el producto de la cooperación de una red de instituciones que funcionan de manera coordinada, para reunir y divulgar la información sobre las revistas científicas producidas en la región (7,8).

El objetivo del Sistema es la difusión, hacer accesible y controlar la calidad de las publicaciones científicas seriadas, por medio de los

recursos compartidos, para lo cual desarrolla un sistema de información con criterios de calidad standard (12) para la edición de publicaciones científicas seriadas, estableciendo vínculos con otros sistemas de información, bases de datos, y editores de las publicaciones. LATINDEX pone a la disposición de los usuarios un Directorio, que, desde 1997, ofrece la información de datos normalizados de una gran variedad de revistas de interés académico, resultado de un trabajo realizado por un grupo de especialistas, todos participantes (13) del Sistema LATINDEX, y responsables de importantes bases de datos nacionales; realizaron clasificaciones, análisis y evaluaciones, en Iberoamérica y a nivel mundial, y se elaboró una lista de criterios que fue aplicada a diversas muestras inicialmente, estando acep-

tados y consolidados, hoy día, aplicándose a las revistas para su evaluación.

Material y métodos

Se partió de un grupo de revistas científicas, de entre las encontradas en los perfiles de búsqueda empleados para la elaboración de la tesis doctoral: "Repertorio y análisis documental de las revistas españolas de Farmacia y Farmacología", de la que se han extraído los datos para la redacción de este artículo (4,9,10). Estas revistas, entre las que se figura Revista de la O.F.I.L., reúnen la condición de ser revistas españolas activas en el momento de realizar este trabajo, hasta finales de 2003. Para efectuar la aplicación de los criterios de evaluación de LATINDEX, se partió de una hoja-modelo, la Tabla 1, en la que están condensados, en cinco apartados, A, B, C, D y E, todos estos criterios (20,21).

Apartado A en el que constan los criterios de presentación de la revista, que evalúan el contenido de la portada y cubierta, referentes a la existencia, en las mismas, del título de la revista, ISSN, volumen, número, fecha de publicación, pervivencia, mención de periodicidad, membrete bibliográfico, al inicio del artículo. Se valora, también, la inclusión, de manera visible, el nombre, lugar, dirección postal y correo electrónico de la editorial. Si consta la web de la editorial, o de la revista. Si el sumario está escrito en uno o en varios idiomas.

Apartado B en el que constan los criterios de la presentación de los artículos. Consiste en analizar el formato de los artículos y valorar si siguen las normas internacionales de los trabajos científicos. Si en cada artículo consta la fecha de recepción y aceptación para su publicación. Si consta uno o todos los autores. Si tiene resumen en uno o más idiomas. Si tiene palabras clave en uno o en otros idiomas. Si tiene normas de publicación, en parte o en todos los números del año. Si son escuetas o detalladas. Si consta expresamente el sistema de selección utilizado.

Apartado C en el que se evalúan los criterios editoriales, tales como la mención del director o persona responsable. Si tiene comité editorial, con una o varias ciudades. Si en el comité editorial hay 1/3 de miembros extranjeros y si constan las instituciones a las que pertenecen. Si tiene comité científico, con una o varias ciuda-

des. Si en el comité científico hay 1/3 de miembros extranjeros y si constan las instituciones a las que pertenecen.

Apartado D en el que evalúa el contenido de los artículos, según el número de artículos por año y el tipo de publicación que incluya; así, se tiene en cuenta si incluye notas clínicas, o revisiones, o artículo editorial. Si el total de artículos son originales, o lo son en proporción menor, se evalúan de mayor a menor puntuación, respectivamente. Si parte de los artículos tienen como firmantes autores extranjeros, se evalúan más positivamente, ya que, ello, supone un mejor criterio de calidad de la revista. Si cumplen las normas de Vancouver parcial o totalmente.

Apartado E, por último, en el que se evalúan los criterios de difusión, dando una puntuación u otra, según el número de bases de datos por las que circula la revista, siendo de 0 si no consta en ninguna base de datos. Se evalúa si tienen pagina web y si se puede obtener, al consultarla, solamente el sumario, o el sumario y los resúmenes, o las dos informaciones, y, además, el texto completo de los artículos.

Resultados

Al evaluar cada una de las 31 revistas vigentes se vió que el número de puntos asignados a cada una de ellas oscila entre 63 a 32. Según el formulario de evaluación, una revista con puntuación máxima, tendría que tener alrededor de 82 puntos. El análisis evaluativo de Revista de la O.F.I.L. según los criterios expuestos, tuvo como resultados los presentados en la Tabla 2; atendiendo al orden de puntuación junto a las demás revistas evaluadas, los resultados se expresan en la Tabla 3.

Las revistas de la Tabla 3 se agruparon en bloques, observándose que 7 revistas obtuvieron entre 63 y 59 puntos, lo que significa que un 21,87% de revistas ocupan los primeros puestos en calidad documental. 13 revistas obtuvieron entre 57 y 49,50 puntos, significando un 40,62%, y 12 revistas obtuvieron entre 47 a 33 puntos, significando un 37,50%.

Discusión

Según los datos obtenidos, vemos que un primer grupo de revistas, con un menor porcenta-

TABLA 1

Formulario de evaluación de las revistas científicas
Fuente: latindex

REVISTA:	Puntos totales:
1. A. CRITERIOS PRESENTACIÓN REVISTA	B-5. INSTRUCCIONES A LOS AUTORES. (máx. 4 puntos)
<u>A-1. PORTADA Y CUBIERTA:</u>	Frecuencia de aparición:
Título completo revista: 1 punto	-Sólo en 1er ó último núm./cada año: 1 punto
ISSN: 1 punto	-En todos los núms/año: 2 puntos
Vol. y núm: 1 punto	Normas:
Fecha publicación: 1 punto	-Escuetas: 1 punto
<u>A-2. PERVIVENCIA.</u> (máx: 5 puntos)	-Detalladas: 2 puntos
Pervivencia: 0,5 puntos / año	<u>B-6. SISTEMAS ARBITRAJE.</u> Consta criterio selecc.: 1 punto
<u>A-3. MENCIÓN PERIODICIDAD:</u>	<u>B-7. EVALUACIÓN EXTERNA.</u> Criterio eval. externos: 1 pto.
Núm. fascíc. editados 1 punto	3. C. COMITÉS EDITORIALES Y CIENTÍFICOS
<u>A-4. REGULARIDAD</u> (en cumplir la periodicidad) (máx: 2 puntos)	<u>C-1. MENCIÓN DIRECTOR O RESPONSABLE.</u> Consta: 1 p
<u>A-5. DATOS EDITORIAL</u>	<u>C-2. COMITÉ EDITORIAL.</u> (máx. 3 puntos)
Lugar edición, en lugar visible: 1 punto	Comité Nac. de una sola ciudad: 1 punto
Entidad editora, lugar visible: 1 punto	Comité Nac. de más de una ciudad: 2 puntos
Dirección postal, lugar visible: 1 punto	Comité con, al menos, 1/3 miembros extranj.: 3 puntos
Correo electrónico secretaría: 1 punto	<u>C-3. INSTITUCIONES COMITÉ EDITORIAL</u>
<u>A-6. ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE UNA INSTITUCIÓN CIENTÍFICA:</u> 1 punto	Constan de todos los miembros: 2 puntos
<u>A-7. INTERNET</u>	<u>C-4. COMITÉ CIENTÍFICO.</u> (máx. 3 puntos)
Si consta la URL de la editorial: 1 punto	Comité Nac. de una sola ciudad: 1 punto
Si consta la URL de la revista: 1 punto	Comité Nac. de más de una ciudad: 2 puntos
<u>A-8. PRECIO SUSCRIPCIÓN</u>	Comité con, al menos, 1/3 miembros extranj.: 3 puntos
Personal: 1 punto	<u>C-5. INSTITUCIONES COMITÉ CIENTÍFICO</u>
Institucional: 1 punto	Constan de todos los miembros: 2 puntos
<u>A-9. SUMARIO O ÍNDICE CONTENIDOS</u>	4. D. CARACTERÍSTICAS DEL CONTENIDO
Sumario idioma publicación: 1 punto	<u>D-1. ARTÍCULOS ORIGINALES AL AÑO</u>
Sumario en inglés: 1 punto	-Entre 12 y 20: 1 punto
Tipología artículos: 1 punto	-Entre 20 y 50: 2 puntos
Constan todos los autores: 1 punto	-Más de 50: 3 puntos
<u>A-10. MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO</u>	-Si el 100% son originales: 6 puntos
Título abreviado revista: 1 punto	<u>D-2. NOTAS CLÍNICAS</u> (en 70% de los números): 1 punto
Volumen y núm. Página: 1 punto	<u>D-3. REVISIONES</u> (en 70% de los números): 1 punto
Título artículo completo: 1 punto	<u>D-4. EDITORIAL</u> (en un 50% de los números): 1 punto
Autores o primer autor: 1 punto	<u>D-5. ARTÍC. DE AUTORES EXTRANJEROS</u> (máx. 2 puntos)
p)	Extranjeros entre = ó >50%: 2 puntos
Extranjeros entre >25% y <50%: 1 punto	<u>D-6. NORMALIZACIÓN REFER. BIBLIOGRÁFICAS</u> (máx. 2
2. B. CRITERIOS PRESENTACIÓN ARTÍCULOS	Todos los artíc. cumplen las Normas Vancouver: 2 p
<u>B-1. FORMATO ARTÍCULOS ORIGINALES</u>	Las cumplen un 75%: 1 punto
Sigue las normas trab. científico: 1 punto	5. E. CRITERIOS DE DIFUSIÓN
<u>B-2. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN ORIGINALES</u>	<u>E-1. CIRCULACIÓN EN BASES DE DATOS</u>
Indica fecha recepción: 1 punto	Por cada base de datos: 1 punto
Indica fecha aceptación: 1 punto	Impacto en JCR: 2 puntos
<u>B-3. INSTITUCIÓN TRABAJO AUTORES</u> (máx. 3 p)	<u>E-2. PUBLICACIÓN EN INTERNET.</u> (máx. 4 p)
Sólo del primer autor: 1 punto	Página en Internet: 1 punto
De todos los autores: 2 punto	Sumario: 2 puntos
Dirección correspondencia: 1 punto	Sumario y resúmenes: 3 puntos
<u>B-4. RESUMEN</u>	Texto completo: 4 puntos
Resumen en español: 1 punto	
Resumen en inglés: 1 punto	
Palabras-clave en español: 1 punto	

TABLA 2

Formulario de evaluación de las revistas científicas: Revista de la O.F.I.L.
Fuente: latindex

REVISTA: Revista de la OFIL		Puntos totales: 50	
1. A. CRITERIOS PRESENTACIÓN REVISTA	P: 21	B-5. INSTRUCCIONES A LOS AUTORES. (máx. 4 puntos)	
<u>A-1. PORTADA Y CUBIERTA:</u>		Frecuencia de aparición::	
Título completo revista:	1	-Sólo en 1er ó último núm./cada año:	0
ISSN:	0	-En todos los núms/año:	2
Vol. y núm:	1	Normas:	
Fecha publicación:	0	-Escuetas:	0
<u>A-2. PERVIVENCIA</u> (máx: 5puntos)		-Detalladas:	2
Pervivencia: (12)	5	B-6. SISTEMAS ARBITRAJE. Consta criterio selecc.:	0
<u>A-3. MENCIÓN PERIODICIDAD:</u>		B-7. EVALUACIÓN EXTERNA. Criterio eval.externos:	0
Núm. fascíc. editados	1	3. C. COMITÉS EDITORIALES Y CIENTÍFICOS. P: 6	
<u>A-4. REGULARIDAD</u> (en cumplir la periodicidad)		C-1. MENCIÓN DIRECTOR O RESPONSABLE. Consta: 1	
<u>A-5. DATOS EDITORIAL</u>		C-2. COMITÉ EDITORIAL. (máx. 3 puntos)	
Lugar edición, en lugar visible:	1	Comité Nac. de una sola ciudad:	0
Entidad editora, lugar visible:	1	Comité Nac. de más de una ciudad:	2
Dirección postal, lugar visible:	1	Comité con,al menos, 1/3 miembros extranj.:	1
Correo electrónico secretaría:	0	C-3. INSTITUCIONES COMITÉ EDITORIAL	
<u>A-6. ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE UNA INSTITUCIÓN CIENTÍFICA:</u>		Constan de todos los miembros:	0
<u>A-7. INTERNET</u>	1	C-4. COMITÉ CIENTÍFICO. (máx. 3 puntos)	
Si consta la URL de la editorial:	0	Comité Nac. de una sola ciudad:	0
Si consta la URL de la revista:	0	Comité Nac. de más de una ciudad:	2
<u>A-8. PRECIO SUSCRIPCIÓN</u>		Comité con,al menos, 1/3 miembros extranj.:	0
Personal:	1	C-5. INSTITUCIONES COMITÉ CIENTÍFICO	
Institucional:	1	Constan de todos los miembros:	0
<u>A-9. SUMARIO O ÍNDICE CONTENIDOS</u>		4. D. CARACTERÍSTICAS DEL CONTENIDO P: 6	
Sumario idioma publicación:	1	D-1. ARTÍCULOS ORIGINALES AL AÑO	
Sumario en inglés:	1	-Entre 12 y 20:	0
Tipología artículos:	1	-Entre 20 y 50:	2
Constan todos los autores:	1	-Más de 50:	0
<u>A-10. MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO</u>		-Si el 100% son originales:	0
Título abreviado revista:	1	D-2. NOTAS CLÍNICAS (en 70% de los números):	0
Volumen y núm. Página:	1	D-3. REVISIONES (en 70% de los números):	0
Título artículo completo:	0	D-4. EDITORIAL (en un 50% de los números):	0
Autores o primer autor:	0	D-5. ARTÍC. DE AUTORES EXTRANJEROS. (máx.2 puntos)	
2. B. CRITERIOS PRESENTACIÓN ARTÍCULOS. P: 12		Extranjeros entre >25% y <50%:	0
<u>B-1. FORMATO ARTÍCULOS ORIGINALES</u>		Extranjeros entre = ó >50%:	2
Sigue las normas trab. científco:	1	D-6. NORMALIZACIÓN REFER. BIBLIOGRÁFICAS. (máx. 2 p)	
<u>B-2. RECEPCIÓN Y ACEPTACIÓN ORIGINALES</u>		Todos los artíc. cumplen las Normas Vancouver:	2
Indica fecha recepción:	0	Las cumplen un 75%:	0
Indica fecha aceptación:	0	5. E. CRITERIOS DE DIFUSIÓN P: 5	
<u>B-3. INSTITUCIÓN TRABAJO AUTORES</u> (máx.3 p)		E-1. CIRCULACIÓN EN BASES DE DATOS	
Sólo del primer autor:	0	Por cada base de datos:	1
De todos los autores:	2	Impacto en JCR:	0
Dirección correspondencia:	1	E-2. PUBLICACIÓN EN INTERNET. (máx. 4 p)	
<u>B-4. RESUMEN</u>		Página en Internet:	si
Resumen en español:	1	Sumario:	si
Resumen en inglés:	1	Sumario y resúmenes:	si
Palabras-clave en español:	1	Texto completo:	si
Palabras-clave en inglés:	1		

je, ha obtenido una mayor puntuación al cumplir con una mayoría de requisitos de las normas de evaluación, siendo revistas de una calidad documental excelente.

Un segundo grupo, en un porcentaje intermedio del 40,62%, está formado por el mayor número de las revistas que cumplen con un número menor de requisitos que las del grupo anterior, a saber, menor número de años de pervivencia, menor número de bases de datos por las que circulan, o por otras causas de menor consistencia documental, no siendo obstáculo para ser consideradas revistas de calidad y de gran interés científico, tal es el caso de Revista de la O.F.I.L. En el tercer grupo de revistas, con un 37,50%, está formado por revistas científicas cuyo contenido, en muchas de ellas, incluye publicidad tecnológica, por estar enfocadas a la industria farmacéutica, con un menor espacio para la publicación de artículos científicos.

En otras ocasiones se trata de boletines oficiales de algún ministerio, careciendo de algunos requisitos importantes, como son las normas de publicación. Otras veces se trata de revistas circulares de los distintos colegios oficiales de farmacéuticos de las distintas provincias, cuyo contenido, igualmente, es mixto entre artículos científicos, noticias informativas de la profesión, de congresos, artículos de divulgación, lo que hace que su calidad documental no sea elevada. En otras ocasiones son revistas de sociedades académicas, intercalando artículos científicos con novedades, festividades corporativas, nombramientos, etc., lo que hace que el número de artículos por año no sea elevado, o que no incluyan artículos de revisión, o notas clínicas.

En cuanto a la evaluación de las 31 revistas, cabría suponer que, a mayor número de años de pervivencia, correspondiera mayor calidad e interés científico, pero, según los criterios de valoración de LATINDEX, esto no se cumple exactamente, ya que hay parámetros que conceden mayor validez a las revistas que a la pervivencia, tal es el caso del cumplimiento de las normas de publicación, o que la procedencia de los autores sea internacional, o que se haya circulado o se circule por un determinado número de bases de datos.

En consecuencia de lo dicho en el punto anterior, una revista vigente, cuyo año de fundación sea antiguo, por lo tanto con perviven-

cia elevada, obtendrá una puntuación u otra, dependiendo de su adaptabilidad a los criterios de valoración de LATINDEX; tenemos el caso de Circular Farmacéutica, con 60 años de pervivencia y una puntuación de 34 puntos; o el caso de Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica, con 41 años de pervivencia y 35 puntos. Los demás parámetros no los cumplen, sea parcial o totalmente, de ahí la escasa puntuación en su evaluación. Sin embargo, Atención Farmacéutica, con solamente 4 años de pervivencia, obtuvo una puntuación de 53 puntos, al igual que Revista de Fitoterapia, también con pervivencia de 4 años, y 49,50 puntos; pero estas revistas, en cambio, sí cumplen con determinados requisitos de los criterios de evaluación, tales como incluir en sus ejemplares las normas de publicación, o la posibilidad de poderse consultar por Internet porque posean página web, o de la propia revista, o de la entidad que las edita; tales revistas, como se observa, a pesar de su, aún, corta vida, tienen una evaluación elevada, lo que significa su notable calidad.

En cuanto a Revista de la O.F.I.L. con 12 años de pervivencia y 50 puntos obtenidos, cumple con la mayoría de los criterios de LATINDEX; solamente el apartado E, que aborda la difusión de las revistas está disminuido, dado que únicamente se ha encontrado circulando en la base de datos IPA, Internacional Pharmaceutical Abstracts, con 7 artículos en 1991.

En cuanto a los otros parámetros del apartado E, como tener página web de la revista, posibilidad de visualizar el texto completo de los artículos, son cumplidos. De la misma manera, se cumple con gran mayoría de los requisitos de los demás apartados como la expresión de la frecuencia anual, datos del comité editorial y científico, resumen, palabras clave, contenido de los artículos, cumplimiento de las normas de Vancouver. Si la Revista de la O.F.I.L., de ahora en lo sucesivo, incluyera datos como la URL, correo electrónico, fechas de recepción y aceptación, y algún parámetro más, se modificaría considerablemente la puntuación en la evaluación. No obstante, Revista de la O.F.I.L., hoy por hoy, ocupa un lugar preferente, alcanzando una puntuación máxima para el grupo de revistas de la que forma parte. Está previsto

que Revista de la O.F.I.L. se incluya en la base de datos IME, Índice Médico Español, lo que supondrá la difusión de la revista en el ámbito nacional, y sea conocida por mayor número de profesionales, tanto científicos como de la industria farmacéutica.

Bibliografía

1. Aleixandre R. Procedimiento de selección de revistas en la base de datos IME/Índice Médico Español. *Rev Traumatol Deport* 2003; 1(2): 93-94.
2. Benito Amat C, Cueva Martín A de la. Difusión internacional de los trabajos publicados en revistas Biomédicas españolas. Un estudio cuantitativo del período 1980-1986. *Rev Esp Doc Cient* 1990; 13:562-569.
3. Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de Ciencias de la Salud. Valencia: IEDHC, Unidad de Bibliometría, 1995.
4. Catálogo Nacional C17. Catálogo de publicaciones periódicas en bibliotecas de Ciencias de la Salud españolas (en línea). Madrid: Instituto de la Salud Carlos III. Disponible en: URL: <http://www.c17.net/> (Consulta: febrero 2005).
5. CINDOC. Bases de datos del CSIC (en línea). Madrid: CSIC. Disponible en: URL: <http://www.cindoc.csic.es/^principal1.html> (Consulta: octubre 2004).
6. Cueva A de la, Mellado E Amat C B. Difusión de las revistas médicas españolas a través de cinco sistemas Internacionales de difusión de la información científica en 1984. *Med Clín (Barc)* 1985;85(20): 856-857.
7. Ferreiro L, Jiménez Contreras E. Procedimientos de evaluación de las publicaciones periódicas: Estudio crítico de su empleo en las revistas científicas españolas. *Rev Esp Doc Cient*.1986;9(1):9-44.
8. Giménez Toledo E R, Román Román A. Problemas metodológicos en la evaluación de revistas españolas. En: VI Jornadas Españolas de Documentación. Valencia; 1998.
9. ICYT. Ciencia y Tecnología (en línea). Madrid: CINDOC (CSIC). Disponible en: URL: <http://bddoc.csic.es:8085/ICYT/BASIS/icyt/web/docu/SF> (Consulta: diciembre 2004).
10. IME. Índice Médico Español (en línea). Madrid: CINDOC (CSIC). Disponible en: URL: <http://bddoc.csic.es:8085/IME/BASIS/ime/web/docu/SF> (Consulta: noviembre 2004).
11. IME. Índice Médico Español (en línea). Valencia: IHCDLP (Universidad de Valencia). Disponible en: URL: <http://ime.uv.es/info/index.htm> (Consulta: marzo 2005).
12. Lacueva Serrano J F. Evaluación de la calidad formal de la Revista de Traumatología del Deporte. *Rev Traumatol Deporte* 2004; (1) 3: 13-16.
13. Latindex. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (en línea). México: Latindex. Disponible en: URL:<http://www.latindex.unam.mx/> (Consulta:diciembre 2004).
14. López Piñero J M. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. I: Usos y abusos de la Bibliometría. *Med clín (Barc)* 1992; 98: 64-68.
15. López Piñero J M. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. II: La comunicación científica en las distintas áreas de las ciencias médicas. *Med Clín (Barc)* 1992; 98: 101-106.
16. López Piñero J M, Terrada Ferrandis M L. El consumo de información científica nacional y extranjera en las revistas Médicas españolas: un nuevo repertorio destinado a su estudio. *Med Clín (Barc)* 1994; 102(3): 104-112.
17. López Piñero J M, Terrada M L. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. III: Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med Clín (Barc)* 1992; 98:142-148.
18. Maura Sardó M. Modelos de evaluación y elementos de calidad editorial de las revistas. Taller LATINDEX para Editores de Revistas. 2004. Disponible en: URL:http://www.latindex.unam.mx/ponencias/ppts/Presentacion_Mauriano_Maura.ppt (Cons.:4-05).
19. Ordóñez Vergara J M. El consumo de información en la industria farmacéutica. II. Resultados de una encuesta. *Rev Esp Doc Cient*, 2000; (23)2: 179-196.
20. Román A, Urdín C, Vázquez M. Resultados del proyecto LATINDEX. Evaluación de revistas españolas. CINDOC-CSIC. 2003. Disponible en: URL:http://www.ricyt.org/interior/normalizacion/iii_bib/roman.pdf (Consulta: abril 2005).

TABLA 3

Distribución de las revistas activas evaluadas, que circulan en las bases de datos analizadas, por puntos asignados. Fuente: ISSN

REVISTA	Nº de Puntos	
1	Drugs of Today*	63
2	Farmacia Hospitalaria*	63
3	Revista de Toxicología*	62
4	Fisioterapia (Madrid. Ed. Impresa)*	61
5	Revista Española de Salud Pública*	60
6	Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología (Ed. Impresa)*	59,5
7	Ars Farmacéutica*	59
8	Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*	57
9	Revista Española de Quimioterapia*	57
10	Drug News and Perspectives*	55
11	Revista Española de Drogodependencias*	55
12	Ciencia y Tecnología Farmacéutica*	54
13	Atención Farmacéutica*	53
14	Pharmaceutical Care España*	53
15	Anales del Instituto Barraquer*	52
16	Drugs of the Future*	51
17	Lazaroa (Madrid)*	50
18	Revista de la OFIL*	50
19	Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*	49,5
20	Revista de Fitoterapia*	49,5
21	El Farmacéutico. Hospitales*	47
22	Análisis Clínicos*	46
23	Research and Review in Parasitology*	45
24	Offarm*	44
25	Industria Farmacéutica (Madrid 1986)*	39
26	Revista de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya*	38
27	El Farmacéutico (Barcelona)*	37
28	Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*	36
29	Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica*	35
30	Circular Farmacéutica*	34
31	Acofar. Agrupación de Cooperativas Farmacéuticas*	33
TOTAL = 31 revistas vigentes*		

21. Román Román A, Vázquez Valero M, Urdín Camino C. Los criterios de calidad editorial LATINDEX en el marco de la evaluación de las

revistas españolas de Humanidades y Ciencias Sociales. Revista Española de Documentación Científica, 2002, vol. 25, nº 3, p. 286-307.

Tigeciclina: lugar en terapéutica

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:49-56

BELTRÁN GARCÍA M*, GUERRERO AZNAR MD**, BAÑOZ ROLDÁN U***, MARCOS RODRÍGUEZ JA***, MERINO BOHÓRQUEZ V***

*Farmacéutica Adjunta.

** Jefe de Servicio.

***Farmacéutico interno residente.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Resumen

Objetivo: Analizar la evidencia científica disponible de Tigeciclina, y comparada con los antimicrobianos de referencia en las indicaciones estudiadas. **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica usando Medline y en diversas organizaciones sanitarias, hasta marzo de 2007. Se revisaron las citas de los trabajos seleccionados. **Resultados:** Se identificaron 4 EC fase III, 2 para cada una de las indicaciones aprobadas. Se localizaron los informes de las agencias reguladoras, así como diversos artículos de opinión. **Conclusiones:** Por su situación de novedad terapéutica con precauciones establecidas por la FDA en cuanto a seguridad, no se recomienda la extensión de su uso. Parece que en infecciones por *A. baumannii* multirresistente podría tener algún papel ante la falta de alternativas terapéuticas, a pesar de que la evidencia disponible in vivo es escasa y de no estar aprobada por la EMEA ni FDA.

Palabras clave: Tigeciclina, GAR-936, ECR, *A. baumannii*, *Acinetobacter* y resistencia.

Correspondencia:
Dra. M. Beltrán García.
Farmacéutica Adjunta.
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Av. Dr. Fedriani, 3
Sevilla (España)

Tigeciclina: position in therapeutics

Summary

Objective: To analyze the scientific evidence available of Tigeciclina, and compared with the antimicrobial ones of reference in the studied indications. **Method:** We carried out a bibliographical search using the Medline database and diverse sanitary organizations, until March of 2007. The appointments of the selected works were reviewed. **Results:** We identified 4 EC phase III, 2 for each one of the approved indications. The information of the regulating agencies were located, as well as diverse opinion article. **Conclusions:** By his situation therapeutics newness with precautions established by the FDA as far as security, does not recommend extension of its use. It seems that in infections by multiresistant *A. baumannii* will be to have some paper before the lack of therapeutics alternatives, although the evidence available in alive is little and of not being approved by the EMEA nor FDA.

Key words: Tygeciclina, GAR-936, ECR, *A. baumannii*, *Acinetobacter* and resistance

Objetivo

Ante la reciente comercialización de un nuevo fármaco con grandes expectativas y aprobado para un amplio grupo de infecciones, se hace necesario situarlo dentro del arsenal terapéutico actual. En el marco de una política antibiótica adecuada para un uso racional, se valora la comparación frente a las alternativas ya existentes de aspectos tales como: eficacia, perfil de toxicidad, resistencia y costo.

Método

Se realizó una búsqueda de los artículos publicados hasta marzo de 2007, en PubMed, y los informes de las agencias reguladoras: EMEA y FDA. Se revisaron las citas de los trabajos seleccionados. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: "Tygeciclina", "GAR-

936", "ECR", "A. Baumannii", "Acinetobacter" y "resistance".

Resultados

A) *Mecanismo de acción y espectro antimicrobiano* (1,2,3,4,5). Tigeciclina (TGC) pertenece a un nuevo grupo, las glicilciclinas. Es una tetraciclina semisintética, derivada de la Minociclina, que evita los 2 principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas: protección ribosomal (Tet(M)) y el condicionado por bombas de expulsión (Tet(A-E)). Sin embargo, no evita la acción de ciertas bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente, como las de *Proteus* (AcrAB) y *Pseudomonas* (MexXY-OprM).

De forma similar a tetraciclinas, también bloquea la síntesis proteica de las bacterias al unirse a la subunidad 30S del ribosoma e impedir la entrada del ARNt en el lugar A, impidiendo así la elongación de la creciente

cadena proteica. Es un agente principalmente bacteriostático del tipo tiempo-dependiente. El efecto postantibiótico de TGC está alrededor de 3 horas para *S. aureus*, de 2 a 5 horas para *E. coli* y más de 8 horas para *S. Pneumoniae*.

Destacamos la buena actividad *in vitro* sobre microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, resaltamos la actividad sobre: *S. aureus* (sensibles y resistentes a metilina) y *Enterococcus spp* (sensibles y resistentes a Vancomicina); Enterobacterias productoras de BLEE, algunos no fermentadores como *A. baumannii* (CMI 90 0,5-2mg/l) y sobre patógenos intracelulares como *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp* y *Legionella pneumophila*; frente a anaerobios como *Bacteroides spp* con CMI variable y *Clostridium difficile*. Sin embargo, tiene susceptibilidad reducida frente a *Pseudomonas aeruginosa*, a la familia *Proteeae* (*Proteus spp.*, *Providentia spp.*, y *Morganella spp.*). También es reducida frente a micobacterias de crecimiento lento: *M. avium complex*, *M. Kansasii* y *M marinum*.

B) Farmacocinética (3,4,7,8,9,10,11). Se administra en infusión de 30-60 minutos y se alcanza el estado estacionario al cabo de 3-4 días. Presenta farmacocinética lineal a la dosis terapéuticas. La unión a proteínas plasmáticas es elevada, entre 71-89%. Tiene circulación enterohepática, originándose un segundo pico plasmático a las 12 horas. A la dosis de 50 mg se consigue una C.max de 0,6-0,8mg/L, el nivel valle es 0,13mg/L, un ABC de 3-5 mgxh/L y vida media es de 30-40 horas aproximadamente.

Presenta un elevado volumen de distribución 7-9 L/kg, lo que indica que TGC se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos. Según un estudio referido por Gobernado (3), la concentración que alcanza tras una dosis simple es mayor con respecto al plasma en: vejiga (38 veces), pulmón (8,6) y colon (2,1 veces), y es menor con respecto al plasma en: fluido sinovial y hueso. La eliminación es biliar/fecal en un 59% (5-20% en forma de metabolitos glucuronos conjugados y el resto en forma activa), y renal en un 15%-33% (5% como metabolitos glucuronos conjugados).

C) Mecanismos de resistencia in vivo. A pesar de la capacidad de TGC para evadir con alta especificidad las bombas de expulsión tipo-tet, es susceptible a la familia RND de bombas de expulsión multifármacos (9,12) incluyendo: MexXY-PprM encontrada en *Pseudomonas aeruginosa*, AcrAB encontrada en *Proteus mirabilis*, *E coli* y *Klebsiella* (2), AdeABC se ha descrito recientemente en *A. Baumannii*. Estas bombas tipo RND también se han detectado en bacterias sobre las que generalmente es activo: en *Enterobacteriaceae spp* (13), y en *S. aureus*.

La resistencia a TGC en el escenario clínico se ha descrito muy raramente, con referencias no publicadas, que sugieren la aparición de 5 casos de resistencia durante los ensayos pivotaes en Fase III (1,14), incluyendo 1 cepa de *A. baumannii*, 2 *K. Pneumoniae* (15), 1 *Enterobacter cloacae* y 1 *Morganella morganii*. Todos ellos aparentemente asociados con sobre-regulación positiva de bomba de expulsión multifármaco codificada cromosómicamente, según datos de Wyeth. En el estudio de Breed et al (15) se observó que la resistencia de *Klebsiella* era basal y que ninguna de estas cepas desarrolló resistencia durante el tratamiento.

Asimismo, este mismo laboratorio está investigando la aparición de varias cepas de *A. Baumannii* no sensible a TGC (MIC 4-16 mg/L) encontradas en Londres (1).

Recientemente ha aparecido un artículo de Peleg et al (12) describiendo por primera vez 2 casos de bacteriemia por *A. Baumannii* no sensible a TGC (CMI:4 y 16mg/l) durante el tratamiento con TGC para otras indicaciones, durante 9 a 16 días de tratamiento, antes del comienzo de infección por *A baumannii*. Tales resistencias parecen al menos parcialmente atribuibles a mecanismos de bomba de expulsión multifármacos.

Según varios autores (12,13), se han descrito *in vivo* al menos 2 tipos de bombas de expulsión multifármaco tipo-RND: AdeABC en *A. baumannii* y AdeDE en *Acinetobacter spp*, implicados en la falta de sensibilidad a TGC. Esto sugiere que la resistencia puede emerger durante la terapia, al igual que puede ocurrir con otros antimicrobianos, aunque no está claro en este punto si la TGC es un sustrato

para cada una de las 2 bombas de *A. Baumannii* como se ha descrito.

Según la EMEA y diversos autores (12,13), se recomienda monitorizar estrechamente la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento, debido a la tendencia de *Acinetobacter* a seleccionar resistencias, siendo alarmante que *in vitro* seleccione mutaciones tet (A), capaces de expulsar por bomba multifármaco a glicilglicinas (1) y especialmente cuando se use este fármaco en infecciones por *A. baumannii*.

D) Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada. Según la Agencia Española del medicamento (AEM), la EMEA y la FDA, las indicaciones aprobadas son: Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ISSS) e Infecciones complicadas intra-abdominales (IAI). La dosis recomendada para adultos es 50 mg cada 12 horas, precedida de dosis de carga de 100mg. La duración entre 5 y 14 días.

Se han identificado 4 Ensayos Clínicos Fase III, randomizados, doble ciego, de no inferioridad hasta la fecha para evaluar TGC. De estos, 2 son comparativos frente a Vancomicina 1g/12h + Aztreonam 2g/12h para evaluar la eficacia y seguridad en ISSS, y otros 2 comparativos frente a Imipenem/cilastatina 500mg/6h en IAI. Se han evaluado y publicado también conjuntamente los 2 ensayos de cada tipo de infección: para ISSS (16) y para IAI (17) siendo los resultados similares. Ninguno de los ensayos encontró diferencias -ni clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas- en cuanto a eficacia. Es de destacar que todos los ensayos buscaban demostrar la no inferioridad de TGC frente al antibiótico usado como comparador. Tampoco hubo diferencia en cuanto a la duración media de tratamiento en cada infección y con cada fármaco (18), que fue de 7,7+-2,8 en IAI, y de 8,2 +-3,1 en ISSS, para ambos fármacos.

La eficacia en ISSS se valoró en un total de 1116 adultos hospitalizados, obteniendo datos clínicos en 833 pacientes y microbiológicos en 540 pacientes para su evaluación. En el estudio de Breedt (15) et al, las infecciones de piel y tejidos blandos más frecuentes fueron: infecciones profundas de tejido blando (62%, principalmente celulitis en un 58%) y abscesos

mayores (28,6%). El origen más frecuente fue en su mayor parte espontáneo 52%, trauma 27% y cirugía 11%, y fue similar en el estudio de Sacchidanand (19). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (30 y 13%) y enfermedad vascular periférica (7% en ambos) en los estudios de Breedt (15) y Sacchidanand (19) respectivamente. Los rangos de erradicación en la población ME fueron similares en ambos grupos: 78,3% y 77% en grupo de TGC y V+A respectivamente. Para MARSa estos rangos fueron mejores para el comparador 81% que para TGC 76,2%. No se aisló ningún ERV.

En cuanto a las infecciones intraabdominales, se evaluaron un total de 1642 adultos hospitalizados, de estos se hizo evaluación clínica en 1262 y microbiológica en 1025. En el estudio de Oliva (20) la infección intraabdominal más común fue: apendicitis complicada (59%, seguido aunque en mucha menor proporción por colecistitis complicada (13%), abscesos intraabdominales (10%) y perforación intestinal (10%); en el estudio de Fomin (21) los datos fueron similares. En ambos estudios, la mayoría de los pacientes tuvieron un APACHE II <15 (96,3%), como media 5,7 en ambos grupos. El número de pacientes con bacteriemia fue limitado (6,4%). No se aislaron ERV. Hubo 2 casos de bacterias resistentes a TGC en este estudio (*K. pneumoniae* y *Morganella morganii* con CMI=8mcg/ml en ambos casos)

Debido a las pocas aislados de cepas resistentes, no se puede concluir según Oliva (20) en cuanto a la efectividad *in vivo* de TGC contra microorganismos típicamente resistentes (ejemplo *E. faecalis*, *S. aureus* meticilín sensible y resistente, *Enterobacter* productor de BLEE spp).

En cuanto a las limitaciones de estos estudios (10) respecto al diseño, debemos resaltar que todos son ensayos de no inferioridad y se preespecifica un margen de +-15% para poder demostrar peor eficacia de TGC frente al comparador. No existe análisis por intención de tratar, incluyendo retrospectivamente sólo pacientes con signos clínicos de infección y confirmados microbiológicamente, lo cual hace que no se refleje la práctica clínica habitual. En relación con la población estudiada, la edad media fue de 49,6 años y el valor de escala

TABLA 1
Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Autor, año (n)	VP	Control	N evaluable (TGC/control)	% respuesta		RAR
				TGC	Control	
INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS						
Sacchidanand (19) 2005 (n=573)	% Curación clínica	Vancomicina + Aztreonam	c-mITT=537 277/260	75,5	76,9	NS
Breedt (15) 2005 (N=543)	% Curación clínica	Vancomicina + Aztreonam	c-mITT=520 261/259	84,3	86,9	NS
INFECCIONES COMPLICADAS INTRA-ABDOMINALES						
Oliva (20) 2005 (n=825)	% Curación clínica	Imipenem/ cilastatina	m-mITT=621 309/312	73,5	78,2	NS
Fomin (21) 2005 (n=817)	% Curación clínica	Imipenem/ cilastatina	m-mITT=641 309/312	86,6	84,6	NS

VP: variable principal; n: número de pacientes en población m-ITT; NS: no significativo.

m-ITT: población modificada por intención a tratar (pacientes randomizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco).

c-mITT: mITT clínica (todos los pacientes de mITT con evidencia clínica de infección de piel o intraabdominal complicada).

m-mITT: mITT microbiológica (todos los pacientes de mITT con ≥ 1 bacteria aislada identificada en la base).

APACHE fue en general menor de 15, por tanto hay una limitada evidencia en pacientes ancianos o de mayor gravedad. Los datos también son limitados para pacientes con comorbilidades tales como diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y bacteriemia. Respecto al comparador utilizado, parece que el uso de Vancomicina en pacientes con cocos grampositivos meticilin sensibles es cuestionable, y en todo caso su uso empírico se determinaría por patrones de prevalencia locales y factores de riesgo. Asimismo la utilización de Imipenem-cilastatina a la dosis de 500mg/6h puede resultar inadecuada en determinadas infecciones intraabdominales.

E) Ensayos clínicos disponibles para otras indicaciones no aprobadas. Actualmente se están llevando a cabo 3 estudios abiertos, según el informe de EMEA (4) (protocolos 307,

309 y 310) en pacientes con infecciones graves producidas por patógenos resistentes conocidos, aunque hasta la fecha no han sido publicados los resultados. En el estudio 307 se compara TGC contra Linezolid y Vancomicina en pacientes con infecciones graves causadas por MARSa o ERV. Los estudios 309 y 310 son no comparativos y abiertos, en pacientes con infecciones multirresistentes

Respecto a infecciones causadas por *A. baumannii*, actualmente (22) las opciones de tratamiento son limitadas, ya que a algunas cepas son productoras de carbapenemasas siendo resistentes a todos los antibióticos disponibles excepto a polimixinas y a ampicilina-sulbactam (aunque este último parece poco eficaz (3)). TGC ha demostrado tener una buena actividad in vitro contra este microorganismo, concretamente en un estudio de vigilancia (23) se identificó TGC como el agente

más activo tras Polimixina B, mientras que otros (24) han referido que tiene buena actividad *in vitro* contra *A. baumannii* ($\text{CMI} \leq 2\text{mg/L}$), incluso en cepas resistentes a Imipenem.

Sin embargo la experiencia en uso de TGC en infecciones por *A. baumannii* es limitada (1,3) aunque ya hay publicados algunos casos. En concreto en un abstract, Wilson (25) refiere en una serie de casos, la eficacia de TGC en el tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por *A. baumannii* en enfermos sometidos a ventilación mecánica. Se trata de un estudio observacional sin aleatorización, donde se utilizó colistina + minociclina o bien TGC en monoterapia. Se trataron 2 pacientes con TGC y se recuperaron completamente, y en el otro brazo se trataron 5 pacientes y todos fracasaron.

Taccone (26) et al publicó el caso de una pancreatitis bacteriana grave donde se aisló *A. baumannii* multirresistente. Se utilizó una combinación de meropenem, a dosis elevadas, colistina y TGC, obteniéndose la curación clínica del paciente. Si bien hubo una relación temporal entre la mejoría clínica del shock séptico y el inicio de TGC, debe valorarse que el éxito se consiguió por el efecto sinérgico de los 3 antibióticos. Esto apoya la sinergia demostrada *in vitro* en un estudio donde se utilizó polimixina B, imipenem y rifampicina contra *A. baumannii* multirresistente (27).

En resumen, TGC puede tener un papel pero es necesario el estudio sistemático, y es importante resaltar que debido a la propensión de *A. baumannii* a seleccionar resistencias necesita ser estrechamente monitorizado.

F) Descripción de los efectos secundarios más significativos (4,6,10). Para la evaluación de seguridad se incluyeron un total de 2797 pacientes, que fueron aquellos que recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio. En general, el porcentaje de pacientes tratados con TGC que experimentaron 1 o más efectos adversos fue del 76,5%, frente al 71,1% en el grupo comparador ($P < 0,001$). Los efectos más frecuentes fueron náuseas, vómitos y diarrea con incidencias de 33, 22 y 12,9% frente a 19,9, 13,4% y 11,9% del comparador.

Respecto a los efectos adversos graves, al analizar el total de pacientes se observa que fueron similares: 13,3% vs 11,5%, no hubo diferencia significativa. Entre los efectos adversos graves que obtuvieron diferencia significativa fueron: sepsis (1% vs. 0,2% $p=0,013$), desórdenes hepáticos (9 vs 1 caso) y fallo renal o nefropatía (6 vs 4 casos).

En relación a la mortalidad, hubo significativamente más muertes en grupo de TGC que en el comparador. Según todos los estudios fase III publicados hasta la fecha, ha habido 32 casos (2,3%) en el grupo de TGC y 22 (1,6%) en grupo control. La mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con infecciones intraabdominales (26/32). Parece que una edad elevada, alto valor en escala APACHE II y diagnóstico clínico de perforación intestinal fueron factores de riesgo en ambos grupos. Un total de 21 pacientes (14 TGC; 7 comparador) murieron por empeoramiento de la infección. La alta incidencia de neumonía y sepsis aparecidas en el curso de infecciones intraabdominales, algunos autores (10) lo achacan a la pérdida de actividad sobre *Pseudomonas sp.*

Hasta la fecha, han ocurrido 111 muertes en todos los estudios incluyendo los 3 estudios abiertos para microorganismos multirresistentes, 67 en el grupo de TGC y 44 en el grupo comparador.

Hay una asociación descrita entre pancreatitis y tetraciclinas, por lo que podría también asociarse a TGC. Hubo 3 casos de pancreatitis en cada grupo de estudio. Sin embargo se observó mayor número de pacientes con incremento de amilasa (2,7% vs. 1,2%) que resultó significativo ($p=0,004$). Posteriormente y en estudios postmarketin se ha asociado TGC con el desarrollo de pancreatitis aguda. Por ello En mayo 2006, la FDA envió una advertencia referida a seguridad, incluida en precauciones: "Glycylcycline es una clase de antibiótico estructuralmente similar a tetraciclinas y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos pueden incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, acción antianabólica (que permite incrementar BUN, azotemia, acidosis, y hiperfosfatemia). Como con tetraciclinas, se han detectado casos de pancreatitis con el uso de TYGACIL".

G) *Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.* Si comparamos el costo del tratamiento/día del fármaco de estudio a la dosis usuales -TGC 50mg/24h- con los comparadores -Imipenem/cilastatina- y -V+A-. Suponiendo una duración de 14 días, sería de 1873,08, 613,2 y 694,96 euros respectivamente. Con lo que el coste incremental de TGC respecto a los de referencia sería en torno a 1.200 euros.

Conclusiones

TGC, el primer representante de las gliciliclinas, actúa frente la mayoría de gérmenes grampositivos y gramnegativos. Sin embargo no es activo frente a *Pseudomonas* sp ni sobre la familia Proteaeae. La biodisponibilidad tisular es buena y el volumen de distribución elevado.

En estudios a doble ciego, la TGC ha demostrado ser no inferior en eficacia, sin embargo no mejora el perfil de seguridad, ni disminuye la estancia hospitalaria respecto a los antibióticos de referencia utilizados. En cuanto al perfil de seguridad y ante la reciente aparición de casos de pancreatitis, la FDA y la EMEA recomiendan especial atención.

La EMEA y diversos autores recomienda hacer una monitorización muy estrecha ante la detección de bombas tipo RND que confieren sensibilidad reducida a especies sobre las que habitualmente son activas (*Enterobacterias*, *S. aureus* y *Acinetobacter* spp)

El coste incremental respecto a cada una de las 2 opciones con las que se ha comparado, es de aproximadamente 1200 euros/tratamiento.

Por su situación de novedad terapéutica con precauciones establecidas por la FDA en cuanto a seguridad, no se recomienda la extensión de su uso. Parece que si sería útil en caso de *A. baumannii* multirresistente, resistente a carbapenemas, y ante la escasez de alternativas terapéuticas si bien la evidencia disponible in vivo es muy escasa, y la indicación no está aprobada.

Bibliografía

1. Livermore D.M.: Tigecycline: what is it, and where should it be used?. JAC 2005; 56:611-4.
2. Rose W.E. Rybak MJ. Tigecycline: First of a New Class of Antimicrobial Agents. Pharmacotherapy 2006; 26 (8): 1099-1110.
3. Gobernado M. Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: la tigeciclina. Rev Esp Quimioterap 2006; 19 (3): 209-19.
4. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Tygacil®. DCI: tigaciclina. EMEA H/C/644; (Rev.marzo), 2006. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 21-02-2007]
5. Mensa. guía de terapéutica antimicrobiana 2007
6. Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 21-337. FDA, November 21 2001. Accesible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21337_Invanz_approv.pdf
7. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 108 (2004): Drug Evaluation Monograph of Tigecycline.
8. Stein G.E. Tigecycline: a Critical Analysis. CID 2006; 43: 518-24.
9. Antibioticoterapia.com Anom. Tigeciclina - un nuevo antibiótico para administración parenteral-. Revista de antibioticoterapia mayo-junio 2006 año 27. Disponible en www.antibioticoterapia.com. Accedida el 2/03/07.
10. Tigecycline. LNDG APC/DTC Brief Doc 2006; (Aug). Tygacil-(R). Disponible en www.nelm.nhs.uk, ultimo acceso el 3/03/2007.
11. Tigecycline. Aust Prescr 2006; 29(5): 142-3. (564.418)
12. Peleg A Y, Potoski B A, Rea R et al. Acinetobacter baumannii bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. JAC 2007; 59 (1): 128-131.
13. Rice L B. Challenges in identifying New Antimicrobial Agents Effective for Treating Infections with Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. CID 2006;43 (Suppl 2): S100-S104.
14. Tuckman M, Petersen PJ, Projan SJ. Mutations in the interdomain loop region of the tetA(A) tetracycline resistance gene increa-

- se efflux of minocycline and glycylicyclines. *Microb Drug Resist* 2000; 6: 277-82.
15. Breedt J, Teras J, Gardovskis J et al. Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (11): 4658-66.
 16. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl. 5):S341e53.
 17. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N et al. The efficacy and Safety of Tygecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Análisis of pooled clinical Trial Data. *CID* 2005; 41 (Suppl 5): S354-S367.
 18. Fraise AP. Tigecycline: The answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance?. *J Infect* 2006; 53:293-300.
 19. Saccidanand S, Penn RL, Embil JM et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 251-61.
 20. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter of the efficacy and safety of Tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 307^a1-301-WW; clinicaltrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMJ Infectious Diseases* 2005; 5: 88.
 21. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; 3: 35-47.
 22. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price S et al. Multicity Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Producing the Carbapenemase OXA-40. *Antimicrob agents Chemother* 2006; 50 (9): 2941-5.
 23. Betriu, C., I. Rodriguez-Avial, B. A. Sanchez, M. Gomez, J. Alvarez, J. J. Picazo, and the Spanish Group of Tigecycline. 2002. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:892-5.
 24. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C et al. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4479-81.
 25. Wilson P. Endemic, highly resistant *Acinetobacter* in the intensive care unit-is tigecycline the answer? In: Abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic. Abstract P938. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 3: 247.
 26. Taccone FS, Rodriguez-Villalobos H, de Backer D et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 257-60.
 27. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:753-7.

Seguimiento farmacoterapéutico y el impacto de internet en los pacientes

Rev. O.F.I.L. 2006, 16;4:57-61

ÁLVAREZ RISCO A*, LILJA J**, JUAREZ EYZAGUIRRE J***, TAFUR VALDERRAMA E*
Doctor en Farmacia.

*Químico Farmacéutico. Master en Atención Farmacéutica. Coordinador de la Red Sudamericana de Atención Farmacéutica. Profesor en la Maestría de Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú).

**Farmacéutico. Master en Farmacia. PhD en Economía. Profesor de Farmacia Social en la Universidad Abo Akademi (Finlandia).

***Químico Farmacéutico. Profesor Principal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Profesor en la Maestría de Atención Farmacéutica Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú).

Resumen

Mantenerse informados es cada día más rápido y riesgoso a la vez, ya que mucha información circula por Internet y muchas personas, antes sus necesidades de salud, pueden usarla. Resulta fundamental asegurar la confiabilidad de la información que a la cual los pacientes acceden y además, valorar que esa información puede tener una gran influencia en el seguimiento de las indicaciones médicas y las intervenciones farmacéuticas que el paciente tenga.

Palabras clave: **Atención Farmacéutica, Internet, Seguimiento Farmacoterapéutico.**

Correspondencia:
Dr. Alvarez Risco A.
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú).
e-mail: aldo.alvarez@redsaf.org

Pharmacotherapeutic follow up and Internet impact in patients

Summary

Keeping up informed is every day faster and risky at a time, since a lot of information is circulating through Internet and many people can use it in the presence of their health problems. To assure the reliability of the information accessible to the patients is a basic question and, moreover, considering that such an information can exert a great influence on medical indications and pharmaceutical interventions follow up for the patient.

Key words: Pharmaceutical Care, Internet, Pharmaceutical follow up.

En los últimos años la comunicación ha cambiado de modo radical. Hoy, mantenernos informados está literalmente a un clic de distancia pero cuando hablamos de información relacionada a la salud y tratamiento de pacientes ¿Qué tan confiable es la información que se nos presenta luego de ese clic? Durante el seguimiento farmacoterapéutico, la influencia que el Farmacéutico puede tener sobre los pacientes está vinculada a la relación que tengan estos pacientes con Internet, fuente de información cada vez usada con mayor frecuencia.

Los efectos de internet en los emisores y receptores de información

Internet influye a los usuarios a través de sus 5 funciones principales las cuales ofrece a todos los consumidores (1) (2). Estas funciones son:

a) *Proveer y distribuir información.* Por medio de servicios en línea, como páginas

Web; Internet provee y distribuye toda clase de información a pacientes, desde información general hasta información muy específica.

b) *Respaldar la toma de decisiones.* Internet ofrece muchas aplicaciones interactivas las cuales mejoran la efectividad de la comunicación paciente - profesional de la salud, no sólo con respecto a lo relacionado con la educación en salud, prevención, diagnóstico y el manejo de enfermedades específicas (3) (4) sino además con respecto a la selección de profesionales de la salud, planes de salud y opciones de tratamiento.

c) *Promover la salud.* Internet facilita la distribución del control de riesgos y los cambios en los programas a nivel comunitario.

d) *Proveer un sentido para el intercambio y apoyo de la información,* manejando el concepto de comunidad. Internet ofrece comunidades virtuales de apoyo como los grupos de interés que convocan pacientes (y familiares) con una misma enfermedad, en especial crónica.

e) *Incrementar el auto-cuidado y manejo de la demanda de los servicios de salud*, disminuyendo los costos directos asociados. El uso innecesario de servicios médicos puede ser evitado mediante el manejo de aquellos problemas de salud los cuales no requieren para su resolución de una visita a un profesional de la salud.

Los cuidados de la salud usualmente han tenido un carácter paternalista (5). Así, las pruebas de diagnóstico, requieren una autorización de un médico o de un hospital; sin embargo, la población ahora esta tomando una actitud proactiva en el cuidado de su propia salud mediante el mayor uso de medicamentos OTC y a través del marketing directo de ellos (información dirigida al paciente). Este cambio fundamental hacia el empowerment del paciente esta recién en sus etapas iniciales.

Internet es la principal herramienta responsable de los cambios que llevan hacia el empowerment del consumidor, ya que a través de este medio interactivo, los consumidores pueden acceder a información que antes no era disponible (5) (6). Este acceso sin precedentes a información referente a los cuidados de la salud tiene un efecto positivo en los sistemas de salud haciendo que los pacientes sean mejor educados y tomar un rol más proactivo en su propio cuidado. Todo esto tiene lados positivos y negativos para las actividades enmarcadas en la Atención Farmacéutica, principalmente en el Seguimiento Farmacoterapéutico ya que por un lado, el paciente puede decidir si desea tomar los consejos del Farmacéutico o seguir la información que la Internet le provee.

El cuidado de la salud es una de las áreas más populares para la población en línea y ha dado origen a un incremento sorprendente en el número de páginas Web ofreciendo contenidos para el cuidado de la salud por parte de la población, pudiendo accederse a esta información a través de:

–Páginas Web Médicas, como Medscape, Medicina Total.

–Páginas Web Gubernamentales, como institutos nacionales de salud, FDA.

–Páginas Web de Organizaciones Médicas, como aquellas de asociaciones y sociedades médicas.

–Páginas Web de Revistas Médicas, como The Lancet, New England Journal of Medicine, Journal of the American Medical Association.

–Páginas Web dedicadas a grupos específicos (Ej. Pacientes con Diabetes mellitus, Hipertensión arterial).

–Páginas Web de la industria farmacéutica, como Roche, Aztra Zeneca.

–Páginas Web institucionales, como Hospitales, Escuelas o Universidades.

Los pacientes pueden encontrar información farmacéutica en páginas de los fabricantes y distribuidores de medicamentos. En la búsqueda de información en la Internet, Google se ha convertido en un recurso muy usado; sin embargo, ellos desconocen si las páginas que van a encontrar son confiables, mientras que los profesionales de salud generalmente podrán desarrollar una búsqueda más sofisticada logrando una lista de páginas Web más útil. (1) Esto nos hace observar la importancia de guiar a los pacientes en la búsqueda de información relacionado a los cuidados de su salud durante el Seguimiento Farmacoterapéutico.

Los efectos de internet en los emisores de información

En el presente, la mayoría de las compañías farmacéuticas usan Internet predominantemente para informar, promocionar y comunicar a los consumidores (7). Internet provee, por ejemplo, la información de un producto OTC, la promoción de un producto farmacéutico, la provisión de información general de enfermedades y tratamientos, y ofreciendo puestos laborales. La mayoría de las empresas líderes han diseñado una página Web las cuales ofrecen grupos de discusión, grupos de Chat, información de la compañía, anuncios de trabajos en la empresa, información de conferencias y material educativo para pacientes así también como enlaces a páginas Web de sociedades, universidades, autoridades regulatorias y revistas.

El mundo del farmacéutico ha sido cambiado por la llegada de Internet como herramienta de comunicación y como fuente de información (8) (9) (10) (11) y otras tecnologías de la telemedicina (6) como videoconferencias y

dispositivos conectados a teléfonos. La videoconferencia, por ejemplo, es usada en farmacia para objetivos de educación, capacitación y administración. Dispositivos médicos están conectados a líneas telefónicas para ser usados en el monitoreo y provisión de la terapia a distancia; además, centrales telefónicas ofrecen servicios como consejería de medicamentos, llenado de autorizaciones y monitoreo de adherencia de terapia; sin embargo, la mayoría de los servicios son pagados a las farmacias en la Internet. Usando Internet como un medio interactivo, ha llegado a ser posible vender productos y servicios a través de las farmacias en Internet. La venta de estos servicios y productos por Internet varía de sitio a sitio (12). Adicionalmente, Internet ofrece a los farmacéuticos herramientas efectivas las cuales pueden ser usadas en la educación (13) (programas educativos basados en Web, por ejemplo, que capacitan en torno a los beneficios usos y efectos adversos de ciertos medicamentos), en la adquisición y provisión de información, y en la diseminación rápida de información a un gran número de personas, como las alertas de medicamentos (11). A través de la combinación de provisión de información y la dispensación de prescripciones por Internet, las farmacias pueden desarrollar la capacidad de mejorar los cuidados del paciente.

¿Qué nos queda por hacer?

Los programas de información de medicamentos deben tener en cuenta dos aspectos a cumplir y mejorar de forma constante:

- 1) Cualquier programa que sea seleccionado debe haber mostrado previamente ser efectivo.
- 2) La elección del programa debe estar basada en un conjunto de principios morales explícitos.

Cuando un medicamento es prescrito puede haber un conflicto entre dos objetivos: Un mayor cumplimiento y la mejora en el conocimiento por el paciente. Esta es una cuestión ética que tiene que enfrentar al prescriptor en decidir cual de estos aspectos debe darle prioridad, por ejemplo, dar prioridad al cumplimiento a corto plazo evitando la discusión de los efectos adversos del medicamento puede resultar en el paciente, posteriormente

en una mala decisión, ya que el paciente puede no estar enterado que esta sufriendo una reacción adversa y no reportarlo, incluso pudiendo estar en riesgo su vida.

El efecto placebo es otro ejemplo de un conflicto a enfrentar. Informando honestamente respecto a los méritos relativos de un régimen terapéutico el prescriptor puede alcanzar un efecto placebo menor que el posible; sin embargo, este efecto significaría que el prescriptor miente al paciente en el sentido que no le da honestamente la opinión referente a la terapia o en algún momento el paciente podría descubrir que el médico no le dijo la verdad, pudiendo llevar a una desconfianza total del paciente frente a los profesionales de salud en general. El descubrimiento de la "verdad" puede verse precisamente facilitado por el uso de Internet.

Los conflictos mencionados no son solamente problemas para los prescriptores sino también para los farmacéuticos que realizan actividades de dispensación y seguimiento farmacoterapéutico. Cada país buscará resolver estos conflictos de alguna manera; sin embargo, la recomendación general es que el paciente debe recibir información confiable y honesta incluso si el grado de cumplimiento o el efecto placebo se pueden ver afectados. Asimismo, sería muy recomendable toda vez que se pueda, en razón de tiempo, de poder sentarse a navegar con el paciente a fin de mostrarles de modo rápido y simple las páginas con información confiable y aquellas que no lo son. Tarea poco usual en estos tiempos pero de mucha utilidad por todo el impacto que la Internet causa y causará en el futuro.

Bibliografía

1. Navarro RP. Internet pharmacies: opportunities and challenges. *Manag Care Interface* 1999 Jun; 12(6): 185 - 195
2. Frank SR. Digital health care: the convergence of health care and the Internet. *J Ambulatory Care Manage* 2000 Apr; 23 (2): 8 - 17
3. Wiess SR, Cooke CE, Bradley LR et al. Pharmacist's guide to pregnancy registry studies. *J Am Pharm Assoc* 1999 Nov/Dec; 39(6): 830 - 834

4. Jones D. Web alert: molecular vaccines for disease prevention and therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2001; 3(1): 11 - 12
5. Frank SR. Digital health care: the convergence of health care and the Internet. *J Ambulatory Care Manage* 2000 Apr; 23(2): 8 - 17
6. Angaran DM. Telemedicine and telepharmacy: current status and future implications. *Am J Health Syst Pharm* 1999 Jul 15; 56: 1405 - 1426
7. Cobert B, Silvey J. The Internet and drug safety: what are the implications for pharmacovigilance? *Drug Saf* 1999 Feb 20(2): 95 - 107
8. D'Emanuele A. The Internet: a tool for delivering and exchanging information. *Int Pharm J* 1998; 10: 129 - 134
9. D'Emanuele A. Pharmweb: pharmaceutical information on the internet. *Pharm Sci Technol Today* 1998; 1: 2 - 4
10. D'Emanuele A. The Internet. *Pharm J* 1998; 260: 26 - 28
11. D'Emanuele A. The Internet: a global communication tool. *Int Pharm J* 1995; 9(2): 68 - 72
12. Peterson AM. A survey of selected Internet pharmacies in the United States. *J Am Pharm Assoc* 2001 Mar/Apr; 41(2): 205 - 212
13. Applby C. E-health & pharmaceuticals. *Health Forum J* 2001 Jan-Feb 1995; 9(2): 68 - 72



Formulario de suscripción a la Revista de la O.F.I.L.

Nombre Apellidos

Dirección de trabajo

Teléfono de trabajo

Dirección particular

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista O.F.I.L. durante un año (4 números), al precio de 30 dólares USA.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:

CAJA MADRID

Titular: Ismael Escobar Rodríguez

c/c. nº: 2038 1844 58 3000534520

Sucursal 1844 Madrid, Hospital 12 de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid

Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Doce de Octubre

Avda. Córdoba, s/n

28041 Madrid (España)

Teléfono: 34 91 390 80 59

Fax: 34 91 390 80 67

E-mail: iescobar.hdoc@salud.madrid.org

Fecha y firma



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos