

O.F.I.L.

REVISTA
DE LA

Incluida en el International Pharmaceutical Abstracts

Vol. 5. N.º 2. 1995

Editorial

La farmacia tiene nombre de mujer
Iñesta A 57

Originales

Soluções lodadas: uma experiência de controle da qualidade no contexto hospitalar
Osorio de Castro CGS, Carvalho RM, Ribeiro DCS y Pitta ACM 59

Gestión de stocks de medicamentos antidotos en un hospital terciario
Aparici JV, Cercós AC, Escrivá J, Sanahuja M, Marqués MR y Gallego C 70

Asistencia farmacéutica a pacientes externos con fibrosis quística
Guillamón I, Salvador T, Amador MP, Carcelen J, Navarro H y Mendaza M 78

Revisiones

Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones futuras en el adulto
Laudó C, Pugdevall V, Del Río MJ y Velasco A 83

Estavudina: nuevo fármaco antirretrovírico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Juárez JC, Flores G, Montoro JB y Altisent C 89

Formulaciones tópicas de anestésicos locales: crema Emla
Llopis MJ, Marfagón N y Herreros de Tejada A 93

Cursos y Congresos

- Informe sobre el 1.º seminario de introducción a la calidad de la atención farmacéutica en hospitales
Menéndez AM 101
- I Curso de Nutrição Artificial 102
- VII Curso de asistencia farmacoterapéutica al intoxicado. Servicio Farmacéutico Hospital General. «Carlos Haya». Málaga. 20-24 de noviembre 1995 102
- XL Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Toledo. 3-6 de octubre 1995 103
- V Congreso de Ciencias Farmacéuticas. Alcalá de Henares. 15-18 noviembre 1995 104
- 1st International Conference on New Areas of Pharmaceutical Research. 21-23 September 1995. Oporto. Portugal 105

O.F.I.L.

REVISTA
DE LA

**PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACION
DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS**

COORDINACION EDITORIAL

GRUPO AULA MEDICA, S. A.

Madrid:

C. I. Venecia-2, Alfa III - Oficina 160.
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid.
Tels.: (91) 358 86 57/85 92/87 62.
Fax: (91) 358 90 67.

Barcelona:

Diagonal, 341, 1.ª 1.ª
08037 Barcelona.
Tel.: (93) 207 53 12.
Fax: (93) 207 69 08.

Editor:

J. A. Ruiz.

Publicidad de Madrid:

J. A. de la Fuente
C. I. Venecia-2, Alfa III - Oficina 160.
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid.
Tels.: (91) 358 86 57/85 92/87 62.
Fax: (91) 358 90 67.

Publicidad de Barcelona:

M. Fortuny
Diagonal, 341, 1.ª 1.ª - 08037 Barcelona.
Tels.: (93) 207 53 12.
Fax: (93) 207 69 08.

Producción:

J. Coello García.

Diseño:

J. L. Morata.

Secretaría de Redacción:

C. Muñoz.

Datos de la publicación:

O.F.I.L. se publica 6 números al año.
La Revista O.F.I.L. es distribuida entre los
miembros de la Organización
de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos

Suscripciones:

La suscripción anual para O.F.I.L. (6 números al año)
incluido el envío postal es:

- España: 8.500 pesetas.
- Extranjero: 140 dólares o 19.000 pesetas.

Nuestro departamento de suscripciones es atendido por Felicidad Rey

Tels.: (91) 358 86 57.
Fax: (91) 358 90 67.

Cambios de domicilio:

Debe comunicarse a nuestro departamento
de suscripciones cuando este se produzca.
Dirija su carta a la atención de Felicidad Rey.

Publicación autorizada por el Ministerio
de Sanidad y Consumo
S. V.: 91014 R.

Depósito legal: M. 11.518-1991

© GRUPO AULA MEDICA, S. A., 1995
Reservados todos los derechos de edición.
Se prohíbe la reproducción o transmisión
total o parcial de los artículos contenidos
en este número, ya sea por medio
automático, de fotocopia o sistema de
grabación, sin la autorización expresa
de los editores.

O.F.I.L.

REVISTA
DE LA

PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

Director: M. Mendaza Beltrán

Jefe del Comité de Redacción: P. Palomo Palomo

Secretaria de Redacción: R. Marco Matoses

Comité editorial

Balleza de París, V. (Caracas, Venezuela).
Baquedano, R. (Trujillo, Perú).
Cortés de Méndez, N. (Guatemala).
Domecq Jeldres, C. (Santiago, Chile).
Gloria, P. J. (Portimao, Portugal).
Gómez Serna, C. (Medellín, Colombia).
Gómez de Martín, P. (San Salvador, El Salvador).
Gutiérrez, L. M. (San Juan, Puerto Rico).
Iñesta, A. (Madrid, España).
Jorge de Corral, M. (Santo Domingo, Rep. Dominicana).
Madariaga de Nazar, N. (Tegucigalpa, Honduras).
Menéndez, A. M. (Buenos Aires, Rep. Argentina).
Montoya, M. (San José, Costa Rica).

Moreno de Landivar, Z. (Sucre, Bolivia).
Prates e Silva, A. (Natal, Brasil).
Prieto, R. (Santiago, Chile).
Rocha, J. (Managua, Nicaragua).
Rodríguez de Bittner, M. (Baltimore, USA).
Ronda Beltrán, J. (Alicante, España).
Serracín, C. (Panamá).
Troncoso, M. R. (Montevideo, Uruguay).
Vázquez, B. (Asunción, Paraguay).
Vicent, M. A. (Guayaquil, Ecuador).
Viso Gurovich, F. (México).
Zúñiga, C. (Santiago, Chile).

Comité de Redacción

Alberola, C. (Madrid).
Alonso, M. E. (Alicante).
Alvarez de Toledo, F. (Oviedo).
Ancos Gutiérrez, F. (Ávila).
Arias González, A. (Granada).
Del Castillo, B. (Madrid).
García Guitián, E. (Valladolid).
García Martínez, E. (Málaga).
García Molina, G. (Málaga).
González de la Riva, J. M. (Pamplona).
Herreros de Tejada, A. (Madrid).
Jiménez Caballero, E. (Madrid).
Liso Rubio, J. (Badajoz).

Marfagón, N. (Madrid).
Mariño, E. (Barcelona).
Pol Yanguas, E. (Alicante).
Prieto Yerro, I. (Madrid).
Reol Tejada, J. M. (Madrid).
Ribas Sala, J. (Barcelona).
Ronda Beltrán, J. (Alicante).
Selma Medrano, F. (Valencia).
Selva Otaolaurruchi, J. (Alicante).
Torres Pons, M. D. (Barcelona).
Villar del Fresno, A. (Madrid).
Zaragoza, F. (Alcalá de Henares).



JUNTA DIRECTIVA DE LA ASOCIACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS (O.F.I.L.)

PRESIDENTA:

Ana M.^a Menéndez
Costa Rica 4550 - 1.er piso.
Departamento 4
(1414) Buenos Aires. Argentina

VICEPRESIDENTE:

Alberto Herreros de Tejada
Hospital 12 de Octubre. Servicio de
Farmacia
Ctra. de Andalucía, km 5,400
28041 Madrid. España

SECRETARIA GENERAL:

Clementina Zúñiga Osorio
Lircay, 0399
Santiago. Chile

TESORERA:

Rosita Prieto Valencia
Doctor P. L. Ferrer, 3398
Providencia, Santiago. Chile

PRESIDENTE ANTERIOR:

Catalina Domecq
Rosembluth, 1014 - Sector 7
Santiago de Chile

DELEGADOS

ARGENTINA

Hilda Teresa Rapisardi
Avda. Montes de Oca, 853. 3.º A
(1270) Capital Federal
Argentina

BOLIVIA

Zully Moreno de Landivar
Padilla, 349
Sucre

BRASIL

José Aleixo Prates e Silva
R. Manoel Soares de Madeiros,
8924
Ponta Negra
59085 Natal (RN)

CHILE

Clementina Zúñiga
Lircay, 0399
Santiago, Chile.

COLOMBIA

Cecilia Gómez Serna
Diagonal, 25, n.º 10-327. Casa 105
El Poblado, Medellín

COSTA RICA

Mario Montoya R.
Colegio Farmacéuticos Costa Rica
Moravia, de Fábrica Romas
Ballar, 750
Oeste. Apartado 396-1000
San José, Costa Rica

CUBA

Marco Antonio Dehesa González
Patricio Lumomba, s/n
90500 Santiago de Cuba
Cuba

ECUADOR

Fabiola Gallegos y López B.
Chile 17-94
Quito, Ecuador



JUNTA DIRECTIVA DE LA ASOCIACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS (O.F.I.L.)

DELEGADOS

ESPAÑA

M.^º José Faus
Decana Facultad de Farmacia
Campus Universitario de Cartuja, s/n
18071 Granada

ESTADOS UNIDOS

Magaly Rodríguez de Bittner
School of Pharmacy
University of Maryland at Baltimore
Department of Clinical Pharmacy
20 North Pine Street
Baltimore, Maryland 21201

GUATEMALA

Nora Cortés de Méndez
3.^ª Calle 2042 215 (V.H. 1)
Guatemala

HONDURAS

Narda Madariaga de Nazar
Residencial Lomas de Sta. Lucía, km 6
Ctra. Valle de Anyele,
Tegucigalpa

MÉXICO

Fela Viso Gurovich
Pirámide de la Luna, 104-401
04460 México DF

NICARAGUA

Julia Casaya de Rocha
Colegio Farmacéutico de
Nicaragua
Altamira D Este n.º 52

PÁNAMA

César Serracín
Prof. asistente
Estafeta Universitaria
Facultad Farmacia
Universidad Panamá
Panamá

PARAGUAY

Blas A. Vázquez
Bertoni, 553
Asunción

PERÚ

Rosa Baquedano Rubio
Rodríguez de Mendoza, 383
Urbanización La Noria
Trujillo

PORTUGAL

Paulo Jorge Gloria
Hospital Distratal
8500 Portimao, Portugal

PUERTO RICO

Luz Milagros Gutiérrez
Escuela de Farmacia
Departamento de Práctica
de Farmacia
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
San Juan 00936-5067

REPÚBLICA DOMINICANA

Modesta Jorge de Corral
Avda. Argentina, 85
Los Pinos, Arroyo Hondo
Santo Domingo

EL SALVADOR

Pastora Gómez de Martín
Farmacéutica Hospital Rosales
San Salvador

URUGUAY

M.^º Rosa Troncoso Bebeacua
Oficina de Farmacia
Avda. Arocena, 1976
Montevideo

VENEZUELA

Vanesa Balleza de París
Facultad de Farmacia - SIMET
Universidad Central de Venezuela
C.P. 1040-A
Caracas

SUMARIO**EDITORIAL**

- 57 **La farmacia tiene nombre de mujer**
Iñesta A

ORIGINALES

- 59 **Soluções lodadas: uma experiência de controle da qualidade no contexto hospitalar**
Osorio de Castro CGS, Carvalho RM, Ribeiro DCS y Pitta ACM
- 70 **Gestión de stocks de medicamentos antidotos en un hospital terciario**
Aparici JV, Cercós AC, Escrivá J, Sanahuja M, Marqués MR y Gallego C
- 78 **Asistencia farmacéutica a pacientes externos con fibrosis quística**
Guillamón I, Salvador T, Amador MP, Carcelen J, Navarro II y Mendaza M

REVISIONES

- 83 **Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones futuras en el adulto**
Laudo C, Pugdevall V, Del Río MJ y Velasco A
- 89 **Estavudina: nuevo fármaco antirretrovírico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**
Juárez JC, Flores G, Montoro JB y Altisent C
- 93 **Formulaciones tópicas de anestésicos locales: crema Emla**
Llopis MJ, Marfagón N y Herrerros de Tejada A

CURSOS Y CONGRESOS

- 101 • **Informe sobre el 1.º seminario de introducción a la calidad de la atención farmacéutica en hospitales**
Menéndez AM.ª
- 102 • **I Curso de Nutrição Artificial**
- 102 • **VII Curso de asistencia farmacoterapéutica al intoxicado. Servicio Farmacéutico Hospital General. «Carlos Haya». Málaga. 20-24 de noviembre 1995**
- 103 • **XI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Toledo. 3-6 de octubre 1995**
- 104 • **V Congreso de Ciencias Farmacéuticas. Alcalá de Henares. 15-18 noviembre 1995**
- 105 • **1st International Conference on New Areas of Pharmaceutical Research. 21-23 September 1995. Oporto. Portugal**

SUMMARY**EDITORIAL**

- 57 **The Pharmacy has a Woman's Name**

Mesta A

ORIGINALS

- 59 **Iodinated Solutions: An Experience of Quality Control in the Hospitalary Context**

Osoyo de Castro CGS, Calvalho RM, Ribeiro DCS y Pitta ACM

- 70 **Management of Antidote Medication Stocks in a Tertiary Hospital**

Aparici JV, Cercós AC, Escrivá J, Sanahuja M, Marqués MR and Gallego C

- 78 **Pharmaceutical Assistance to External Cystic Fibrosis Patients**

Guillamón I, Salvador T, Amador MP, Carcelen J, Navarro H and Mendaza M

REVIEWS

- 83 **Treatment with Growth Hormone: Future indications in the Adult**

Laudo C, Pugdévall V, Del Rio MJ and Velasco A

- 89 **Stavudin: a New Antiretroviral Drug Against the Human - Immunodeficiency Virus (HIV)**

Juárez JC, Flores G, Montoro JB and Altisent C

- 93 **Topical Formulations of Local Anaesthetics: Emla Cream**

Llopis MJ, Marfagón N and Herreros de Tejada A

COURSES AND CONGRESS

- 101 • **Report on the I.st Introductory seminar on the Quality of the Pharmaceutical Attention in Hospitals**

Menéndez AM

- 102 • **I Course of Artificial Nutrition**

- 102 • **VII Course of Pharmacotherapeutic Assistance to the Addicted. Department of Pharmacy, General Hospital. «Carlos Haya». Málaga. 20-24 November 1995**

- 103 • **XL Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. Toledo 3-6 October 1995**

- 104 • **V Congress of Pharmaceutical Sciences. Alcalá de Henares. 15-18 November 1995**

- 105 • **Ist International Conference on New Areas of Pharmaceutical Research. 21-23**

September 1995. Oporto. Portugal

Editorial

La Farmacia tiene nombre de mujer

Mis dos últimas experiencias en Latinoamérica en este año han sido reveladoras del liderazgo de dos farmacéuticas en temas trascendentes para la farmacia. La primera experiencia es la de México donde la doctora Fela Viso, delegada de O.F.I.L.-México, ha creado la licenciatura de Farmacia en la Universidad del Estado de Hidalgo, en un país en que no existía la orientación del farmacéutico en el área asistencial, ni siquiera los farmacéuticos se llamaban como tales sino químicos-farmacéuticos-biólogo (QFB).

En México, la educación farmacéutica desde 1919, en que se traslada de la Escuela de Medicina de la UNAM a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, ha evolucionado como una carrera del área química lo que ha originado la falta de orientación hacia la salud. Datos recientes indican que un 50 % de los QFB trabajan en los laboratorios clínicos, 25 % en la industria farmacéutica y el 25 % restante en la industria alimenticia y otras áreas, estando prácticamente ausentes en la farmacia comunitaria y de hospital. Por supuesto las farmacias se consideran un negocio más que cualquiera puede poner. La licenciatura en Farmacia de la Universidad de Hidalgo está orientada al área de la salud y su plan de estudios comprende asignaturas como anatomía e histología, fisiología humana, fisiopatología, farmacología, farmacología clínica, farmacoterapia, salud pública, epidemiología, farmacia comunitaria y hospitalaria, farmacia clínica, farmacocinética clínica, etc., además de internado en farmacia comunitaria, farmacia de hospital, centro de información de medicamentos y toxicológico y farmacia clínica, es decir, un plan tan avanzado como el que más en los países europeos. En este momento está ya realizándose el segundo semestre de la licenciatura y por tanto hay

dos promociones siguiendo la licenciatura que, junto con las que sigan, terminarán llamándose farmacéuticos/as y estarán preparados para trabajar en las áreas asistenciales.

La segunda experiencia es la de Sao Paulo en Brasil, donde la doctora María Denise Funchal, subdelegada de O.F.I.L.-Brasil para la Región Sudeste, y la doctora Silvia Copelli han creado la primera farmacia comunitaria en Brasil con orientación hacia el paciente, siendo sus objetivos la comercialización ética, orientación farmacéutica básica, estímulo del compromiso del paciente con el régimen medicamentoso, asistencia farmacéutica en período integral, ejercicio profesional volcado al desarrollo de buenas prácticas de dispensación, asesoría en medicina preventiva, etc. En esta farmacia con claro aspecto de establecimiento sanitario, trabajan estas dos farmacéuticas con un área separada de consulta farmacéutica. En Brasil, en general, las farmacias tienen un claro aspecto comercial con competencia basada en descuentos en medicamentos, venta de todo tipo de productos no sanitarios y ausencia manifiesta del farmacéutico. En este entorno es un desafío importante basar la competencia con las otras farmacias en la prestación de servicios profesionales y en un servicio ético.

La atención farmacéutica, siguiendo las definiciones de Hepler y Strand modificadas por mí, es el conjunto de actitudes, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en: a) la prestación de farmacoterapia con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida del paciente; b) el asesoramiento en la utilización de medicamentos y seguimiento de sus resultados en el paciente y la comunidad; y c) la prestación de servicios de prevención y pro-

moción de la salud a la comunidad. Es un concepto de práctica profesional en el que el paciente y la comunidad son los principales beneficiarios de las acciones del farmacéutico. Si nos referimos a la farmacia comunitaria, es el establecimiento sanitario en que se proporciona atención farmacéutica a los ciudadanos de la comunidad, debiendo tener los espacios y equipamientos necesarios para almacenamiento adecuado, elaboración de medicamentos, atención al usuario y un espacio separado para mantener la consulta farmacéutica de forma confidencial sin que puede ser oída por otros. Farmacéutico comunitario es el que presta atención farmacéutica en una farmacia comunitaria y su entorno. Todo ello debe ir unido a la presión y reivindicación de los farmacéuticos a través de sus representaciones profesionales y científicas para estar presente y contribuir en el establecimiento y desarrollo de la política farmacéutica del país, región y comunidad.

En un momento en que la farmacia en Europa, Estados Unidos y otros países avanzados está evolucionando no ya al concepto de farmacia clínica (problemas de los medicamentos en los pacientes) sino al nuevo de atención farmacéutica (problemas de los pacientes con los medicamentos), es doloroso encontrarse con países en donde: 1) las farmacias, con un respaldo casi nominal de un titulado que no realiza trabajo profesional ya que raramente está, son puros establecimientos comerciales sin el mínimo aspecto sanitario; 2) existe un desarrollo incipiente de la farmacia de hospital; y 3) una casi nula influencia de los farmacéuticos en la política farmacéutica y administración sanitaria del país, y en el caso de Brasil

donde ni siquiera la calidad de los medicamentos comercializados está garantizada.

Es indudable que la influencia de estas dos experiencias en México y Brasil pueden ser importantes. En México porque va a servir de modelo para que otras universidades sigan el ejemplo de Hidalgo y modifiquen el plan de estudios con orientación hacia la salud, bien con o sin modificación del nombre de la licenciatura. Además empezarán a salir farmacéuticos que sepan actuar en el área asistencial y por tanto servirán de grupo de presión para un cambio sustancial en la práctica de la farmacia. En Brasil porque si la experiencia tiene éxito puede servir como ejemplo a seguir ya que se demostrará que la prestación de servicios profesionales al usuario es un elemento competitivo esencial que liga al paciente a la farmacia debido a que tiene un farmacéutico que se preocupa por su beneficio específico. Además, puede servir para que la Universidad de Sao Paulo pueda enviar durante un período de entrenamiento a sus alumnos, bien en su último año de licenciatura o bien los que hacen la especialización en farmacia hospitalaria, lo que sin duda ayudaría a la extensión de la experiencia.

Por esto es tan importante resaltar la labor desarrollada por estas dos farmacéuticas, miembros destacados de O.F.I.L., las doctoras Fela Viso y María Denise Funchal, de México y Brasil, respectivamente, que están dando un ejemplo de liderazgo y avance en el campo farmacéutico en sus dos países y afirmar con rotundidad que en Latinoamérica, en 1995 «la farmacia tiene nombre de mujer».

Dr. Antonio Iñesta
Vicepresidente de la Fundación O.F.I.L.

Originales

Soluções Iodadas: uma experiência de controle da qualidade no contexto hospitalar

Osorio de Castro CGS*, Carvalho RH**, Ribeiro DCS***, Pitta ACM***

* Farmacêutica Industrial. Serviço de Farmácia, IFF - Fiocruz. ** Farmacêutico Químico. Professor Titular e Livre Docente, Depto. de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. *** Farmacêutica, Serviço de Farmácia, IFF - Fiocruz. **** Farmacêutica Bioquímica, Chefe - Serviço de Farmácia, IFF - Fiocruz.
Brasil.

Resumo

Quatro diferentes soluções iodadas manipuladas pelo Serviço de Farmácia e largamente utilizadas no Instituto Fernandes Figueira, unidade hospitalar terciária da Fundação Oswaldo Cruz, apresentavam problemas de estabilidade e efeitos adversos, com consequências para pacientes e equipe multidisciplinar de assistência. Utilizando metodologia simples —análise volumétrica seqüenciada da vários lotes— consistindo de doseamento do iodo pelo tiosulfato de sódio 0,1 N, de doseamento de acidez pelo hidróxido de sódio 0,1 N (adaptados da Farmacopéia Russa IX), e da tomada de valores de pH através de potenciômetro, foi possível estabelecer perfil da Solução Degermante de Iodo a 1 % O EDTA, componente de formulação original, foi apontado como causa dos altos valores iniciais de acidez, através de seu doseamento pelo sulfato de zinco 0,05 M. Sua retirada da formulação não trouxe prejuízos à eficácia clínica da mesma. Novos lotes foram preparados e analisados, encontrando se dentro das especificações farmacopeicas. Os resultados apresentados pela metodologia proposta possibilitaram o controle das demais soluções iodadas manipuladas pelo serviço, resultando no delineamento de seus respectivos perfis e no estabelecimento de prazos de validade e normas de utilização. Estudos subseqüentes de fluxo de desinfetantes e antissépticos (com a CCIH) e de custo foram realizados. Advoga-se o emprego de soluções iodadas tradicionais por sua eficácia, segurança e como opção custo-eficiente.

Palavras-chave: **Soluções iodadas. Metodologia. Controle. Eficácia. Segurança.**

Rev O.F.I.L. 1995. Vol. 5; 2: 59-68

Serviço de Farmácia.
Instituto Fernandes Figueira (IFF).
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).
Av. Rui Barbosa, 716
Flamengo. Rio de Janeiro (Brasil).

IODINATED SOLUTIONS: AN EXPERIENCE OF QUALITY CONTROL IN HOSPITALARY CONTEXT

Abstract

Four different iodine solutions prepared by the Pharmacy Service and widely used in Instituto Fernandes Figueira—a tertiary hospital facility of Fundação Oswaldo Cruz—presented problems due to stability, and adverse effects felt by patients and staff alike. By means of simple methodology—sequenced volumetric analysis of several batches—consisting of iodine assay by 0.1 N sodium thiosulphate, acidity assay by 0.1 N sodium hydroxide (adapted from The Russian Pharmacopoeia IX), and pH monitoring by means of a pH meter, it was possible to outline the performance of the 1 % Iodine Scrub Solution. EDTA, present in the original formula, was singled out as the cause of high initial acidity through assay by 0.05 M zinc sulphate, and was subsequently removed with no apparent loss to the effectiveness of the formulation. New batches were prepared and analysed; results were consistent with pharmacopoeial specifications. The outcome made feasible the control of other iodine solutions, in order to establish shelf life, rational use and also to outline their overall behavior. As offshoots, studies dealing with cost and with the flow of antiseptic and disinfectants (in collaboration with the Hospital Infection Control Committee) were carried out. We support the use of traditional iodine solutions for reasons of efficacy and safety, and as a cost-efficient alternative.

Key words: **Iodine solutions. Methodology. Control. Efficacy. Safety.**

Introdução

Descoberto por B. Courtois em 1811, o iodo foi primeiramente usado no tratamento do bócio, e depois como antisséptico e desinfetante^{1,2}. Em 1830 foi listado na USP II como tintura e como linimento, sendo largamente utilizado na Guerra Civil americana; no decorrer dos anos seu uso como desinfetante se popularizou^{3,5}.

O iodo age sobre as proteínas, possivelmente por mecanismo de iodização direta, causando inativação das mesmas. Infere-se que possa oxidar espécies intermediárias de tirosina, grupos sulfidrilos e histidina, especula-se também que reaja com enzimas da cadeia respiratória^{2,5}.

A química do iodo em soluções aquosas é bastante complexa; várias espécies que contêm iodo coexistem no meio. As diversas constantes de equilíbrio são dependentes do pH, da razão iodo/iodeto e da temperatura^{4,6}. A ação antimicrobiana é imputada às formas livres, não-complexadas, em solução- I_2 e $H_2OI^{+4,5}$. Face à baixa solubilidade do iodo em água, cerca de 0,0013 moles/litro a 25 °C⁷, são usados como adjuvantes de solubilização os iodetos de sódio ou potássio⁸. A conseqüente formação do íon triiodeto, I_3^- , tem influência sobre a concentração do iodo não-complexado embora auxilie sua solvatação^{5,9}.

Em meio ácido há favorecimento da insolubilização do iodo. Ocorre oxidação do iodeto a iodo, aumentando sua concentração. Sob ação do ar, da luz e do calor o processo se acelera^{9,10}.

O iodo é mais solúvel no álcool etílico, cerca de 0,844 moles/litro a 25 °C. Soluções alcoólicas de iodo sofrem contudo aumento na concentração de iodo no decorrer do tempo, função da volatilidade do álcool. A acidificação do meio é também progressiva em face da reação do iodo com o álcool, produzindo ácido iodídrico (HI) e acetaldeído. Quaisquer dos dois fenômenos, ou a junção de ambos, pode alterar a solução causando irritação aos tecidos^{1,4}.

Por alguns anos quatro diferentes soluções iodadas, manipuladas pelo Serviço de Farmácia, foram utilizadas no Instituto Fernandes Figueira, unidade hospitalar terciária, materno-infantil, da Fundação Oswaldo Cruz. Carecendo contudo de um estudo mais profundo causavam freqüentemente problemas de irritação cutânea nos pacientes e na equipe multidisciplinar da assistência.

Objetivando a remoção destes obstáculos¹¹ através do controle de qualidade, da melhor adequação de uso, e do estabelecimento de prazos de validade, propõe-se um simples e rápido protocolo de análise das tradicionais soluções iodadas.

Material e métodos

Todos os reagentes utilizados foram de grau P.A. das marcas Merck e Vetec; a vidraria previamente neutralizada, lavada com sabão neutro, rinsada abundante e repetidamente com água destilada e seca em estufa.

Tabela I. Soluções teste de EDTA, TEXAPON HBN e SBN

Formulação	Dia 0			Dia 7		
	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)
Sol. EDTA em H ₂ O (0,15 g%)	4,63	—	1,0	4,80	—	1,0
Sol. TEXAPON HBN* em H ₂ O (25 g%) . .	8,94	—	0,05	8,97	—	—
Sol. TEXAPON SBN** em H ₂ O (25 g%) . .	5,44	—	2,45	5,45	—	—

* TEXAPON HBN® - Lauril Éter Sulfato de Sódio (HENKEL).

** TEXAPON SBN® - Mistura de ésteres de ácidos graxos de cadeia longa (HENKEL).

Tabela II. Soluções degermantes de iodo a 1 % com TEXAPON HBN como tensoativo

Formulação	Dia 0				Dia 7			
	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)	HI (g%)	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)	HI (g%)
Sol. degermante HBN (+) EDTA (+) Glicerina (-)	6,26	0,926	0,63	0,032	3,92	0,884	1,39	0,071
Sol. degermante HBN (+) EDTA (+) Glicerina (+)	6,18	0,905	0,82	0,042	4,11	0,825	1,54	0,079
Sol. degermante HBN (+) EDTA (-) Glicerina (+)	7,09	0,943	0,10	0,005	4,32	0,863	0,27	0,014

Tabela III. Soluções degermantes de iodo a 1 % com TEXAPON SBN como tensoativo

Formulação	Dia 0				Dia 7			
	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)	HI (g%)	pH	I (g%)	Acidez (ml NaOH 0,1 N)	HI (g%)
Sol. degermante SBN (+)	0,329	—	—	—	—	—	—	—
EDTA (+) Glicerina (+)	5,35	0,996	4,18	0,214	4,80	0,766	6,43	0,284*
Sol. degermante SBN (+) EDTA (-) Glicerina (+)	5,44	0,804	2,46	0,126	4,99	0,713	3,54	0,181

* Acidez corrigida (HI g%) descontada acidez relativa ao EDTA.

medidas de pH forma inconclusivas (fig. 1, A, B e C). A seguir formulou-se duas soluções teste: EDTA a 0,15 % e lauril éter sulfato de sódio a 25 % (TEXAPON HBN Henkel). Notou-se o baixo pH da solução de EDTA (tabela I). Novas formulações teste (tabela II) evidenciaram que: a) Os níveis de acidez da sol. com EDTA, no dia 0 como no dia 7 apresentaram-se mais altos que os da solução sem EDTA; b) Na sol. sem EDTA os níveis de acidez permaneceram abaixo dos limites estabelecidos pela Farmacopéia; c) A presença de glicerina não demonstrava influência evidente na acidez. Foram formuladas soluções teste substituindo-se TEXAPON SBN pelo HBN, uma com e outra sem EDTA (tabela III), que apresentaram alta acidez inicial, crescente com o tempo. Face aos altos níveis de acidez neste grupo optou-se por avaliar a acidez total, diferenciando-a da acidez relativa ao HI.

A massa de EDTA foi determinada pelo consumo de sulfato de zinco, calculando-se a seguir o gasto correspondente de hidróxido (teórico). No dia 7, por exemplo, a diferença entre o consumo total de hidróxido (6,43 ml de NaOH 0,1 N, representando 0,329 g% de HI em solução) e aquele relativo à massa de EDTA (teórico), levou a um teor suposto de 0,284 g% de HI. Os resultados relativos ao HI (g%) nas soluções degermantes com EDTA das tabelas II e III seriam reavaliados com base nestes dados. Ao retirar o EDTA da formulação e analisar quatro novos lotes (fig. 2) confirmamos a suspeita de que o EDTA agiria como promotor da acidez. Nenhum prejuízo da ação detergente da formulação foi observado. O prazo de validade foi estabelecido para sete dias, dentro dos quais os níveis de acidez permaneceram aceitáveis.

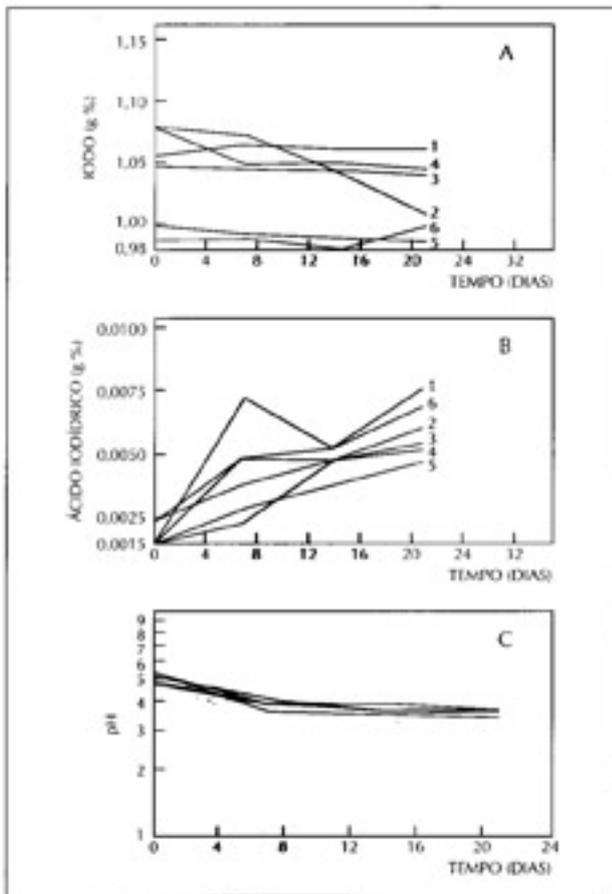


Fig. 5.—Solução tópica de iodo.

2. Solução hidroalcoólica de iodo a 1 %

Houve aumento da concentração de iodo no decorrer do tempo, provavelmente função da evaporação do álcool etílico (a sol. contém iodo, iodeto, glicerina e álcool etílico em água destilada). Por outro lado o aumento da concentração de HI evidenciou consumo de iodo. Entretanto não foi possível correlacionar quantitativamente os dois fenômenos. O prazo de validade foi estipulado para quatorze dias, ao fim dos quais os teores de HI mantinham-se bem aquém do limite máximo.

3. Solução da Schiller

A solução de Schiller consiste de iodo e iodeto de potássio em água. Não é alcoólica. Nela, portanto, não foram pesquisadas variações de acidez por intermédio de HI. Foram analisados nove lotes em série, produzindo curvas bastante semelhantes (fig. 4). Os teores de iodo sofreram menor variação nos lotes cujos teores iniciais mais se aproximaram de 2,0 g%. Pequenas variações até o vigésimo-oitavo dia permitiram estimar a validade desta solução em trinta dias.

4. Solução tópica de iodo a 1 %

Resultados otimistas de análise e reformulação da solução degermante de iodo a 1 % permitiram viabilizar o uso de uma sol. tópica de iodo. Seis lotes foram preparados, um por semana, e analisados, cada um quatro vezes (dias zero, sete, quatorze e vinte e um). Uma vez plotados os resultados em gráfico curvas bastante semelhantes surgiram (fig. 5). Aconselhou-se o uso desta solução até quatorze dias após manipulação, por segurança, já que os teores de acidez permaneceram dentro das especificações até o final do teste.

Discussão

A proporção iodo/iodeto parece ter considerável importância na estabilidade de soluções iodadas^{4,6}. Não foi possível o doseamento do iodeto nas diversas alíquotas, mas infere-se que o teor inicial de iodo seja mais sujeito a variações no decorrer do tempo, por conta de sua volatilidade e reatividade, do que o do iodeto. Pequenas variações nos valores iniciais de iodo entre lotes causavam variações expressivas após quatorze dias, mesmo após sete, em alguns casos. Estima-se que o ligeiro excesso, ao contrário de carência de iodo no dia da manipulação favoreça a boa conservação das soluções ditas «a 1 %», função do decaimento inicial observado. Tomemos como exemplo a solução degermante a 1% reformulada (fig. 2). As curvas correspondentes ao lote 10 sofrem mudança de inflexão a partir dos dias 5/6. Na ocasião os teores de iodo aproximam-se de 1 g%. A produção de HI parece estabilizar-se, assim como as medidas de pH.

Consideremos também a manipulação repetida dos frascos após o preparo. O lote 11 foi o único a ultrapassar os limites de acidez no dia sete. Apresentou teores iniciais de iodo próximos de 1 g%, acima dos lotes 12 a EX5. A inflexão da reta de decaimento da «concentração de iodo x tempo» foi a mesma entre lotes 11 e EX5. Entretanto o lote EX5 teve melhor desempenho ao fim do dia sete, com baixos teores de acidez. Não se pode afastar a possibilidade de falta de acuidade do método analítico, contudo, observou-se um fato que poderia justificar tal discrepância. Os frascos contendo o lote 11 foram mais manipulados (abertos e fechados repetidas vezes), apresentando-se dentro das especificações até o dia 3. Esta observação motivou o Serviço de Farmácia a confirmar os resultados mimetizando o procedimento para outros frascos. A seguir, em conjunto com a Comissão de Controle de Infecções Hospitalares, recomendou-se o uso das soluções iodadas apenas durante 72 h a partir da abertura dos frascos lacrados, mesmo dentro do prazo de validade. Um estudo subsequente de controle de fluxo de desinfetantes e antissépticos pela CCIH foi efetuado e implemen-

tado no hospital (dados já enviados para publicação).

A mudança de inflexão ocorrida entre os dias 6/7 nas curvas de g% iodo x tempo e g% HI x tempo relativas às soluções tópica e hidroalcoólica parecem indicar novas tendências, sem contudo comprometer a qualidade das soluções dentro do prazo de validade proposto.

A retirada do EDTA da formulação degermante não causou impacto sobre o produto final, uma vez que todas as formas farmacêuticas líquidas ou semi-sólidas são preparadas rotineiramente com água destilada no Serviço de Farmácia; a utilização da solução tampouco ficou comprometida, face à baixa dureza da água de fornecimento. Em casos de água mais duras, outros caminhos, que não a adição de EDTA na fórmula, deverão prevalecer.

A correta formulação, manipulação, conservação e controle das soluções iodadas pressupõe algum conhecimento da química do iodo e das espécies que produz em solução; atenção deve ser dada aos valores de pH, que poderão determinar a estabilidade de espécies com franca atividade desinfetante (I_3^-) ou privilegiar outras menos ativas (IO_3^- e IO^-)^{1, 4-6, 8}. As soluções serão bem toleradas (salvo em casos de alergia ao iodo) e eficazes desde que sofram controle antes, durante e após o preparo, sejam mantidas corretamente estocadas, em lugar arejado, ao abrigo da luz. Os prazos de validade deverão ser rigorosamente observados pela equipe. Recomenda-se expressamente não alterar as soluções, seja por diluição ou por mistura com outros desinfetantes ou antisépticos, mesmo que iodados. Iodóforos, por exemplo, então habitualmente tamponados a pH 4; o rápido câmbio de pH poderá causar aparecimento de grumos ou precipitados.

As soluções iodadas apresentadas são custo eficientes. Um recente estudo do Serviço de Farmácia do IFF (dados não-publicados) demonstrou que o custo de um litro da solução degermante de iodo a 1 % era de 3,57 dólares americanos enquanto que o mesmo volume de degermante a base de iodóforo custaria 12,46 dólares americanos ao hospital. A economia representada pelas soluções hidroalcoólica e tópica foi considerável em relação aos iodóforos comerciais correspondentes: \$3,15 x \$12,99 para a solução hidroalcoólica e \$3,71 x \$11,82 para a tópica. A manipulação da solução de Schiller no Serviço de Farmácia representou economia de \$2,9 por litro em relação ao produto comercial (\$8,07 x \$10,9).

As tradicionais soluções iodadas são bastante eficazes. Soluções de iodo são reportadamente fortes germicidas, podendo reduzir a flora bacteriana da pele em até 97 %³. A «razão de desinfeção» é dependente da concentração da forma ativa (I_2). Há alguma controvérsia acerca da igualdade de desempenho entre soluções iodadas e aquelas contendo iodóforos⁶, já que no segundo tipo o grau de complexação do iodo pode variar,

influenciado o teor de iodo disponível^{4, 16}. O advento dos iodóforos a redução do efeito irritante do iodo, sem contudo eliminar os efeitos tóxicos¹⁶⁻¹⁸.

Conclusão

Sugere-se o preparo das soluções iodadas apresentadas neste trabalho, desde que adequadamente manipuladas, armazenadas e controladas de acordo com a metodologia proposta, como alternativa eficaz, segura e econômica, atendendo à demanda de um hospital moderno.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos Dres. Teresinha Tomassini (Fiocruz), Nilo Dória (Fiocruz) e Ana Luisa Miranda (UFRJ) pelo interesse e apoio.

Referências

1. Soine TO, Wilson CO: *Roger's Inorganic Pharmaceutical Chemistry* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1961; 101-39.
2. Haynes RCJ: *Thyroid and Antithyroid Drugs*. Em: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed. New York: MacGraw-Hill Inc., 1993; 1367.
3. Warner AM, Warner VD: *Antiseptics and Disinfectants*. Em: Foye WO (ed.). *Principles of Pharmaceutical Chemistry* 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981; 735.
4. Gottardi W: The influence of the chemical behaviour of iodine on the germicidal action of disinfectant solutions containing iodine. *J Hosp Infect* 1985; 6 (suppl. A):1-11.
5. Rackur H: New aspects of mechanism of action of povidone-iodine. *J Hosp Infect* 1985; 6(suppl. A):13-23.
6. Schubert R: Disinfectant properties of new povidone-iodine preparations. *J Hosp Infect* 1985; 6(suppl. A):33-6.
7. *The Merck Index*, 11th ed. Budavari S, ed. Rahway NJ: Merck & Co., 1989; 794, 1219-20.
8. Pollack W, Iry O: A physical-chemical study of PVP-I solutions leading to the reformulation of «Betadine» preparations (5 % PVP-I). *J Hosp Infect* 1985; 6(suppl. A):25-32.
9. Sienko MJ, Plane RA: *Química 4.* ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1974; 564-5.
10. Lebeau P, Janot MM: *Traité de Pharmacia Chimique Tome I* 4ème ed. Paris: Masson & Cie, 1956; 110-40.
11. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role with respect to drug delivery systems and administration devices. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50:1724-5.
12. *Pharmacopée de L'État d'URSS IXème ed.* Moscou: Ministère de la Santé Publique de l'URSS, 1961; 488.
13. *United States Pharmacopoeia XX1st ed.* Rockville MD: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 1990; 702-4.
14. *Méthodes d'Analyses Complexométrique par les «Titrplex»* 3ème ed. Darmstadt: E Merck AG, 1962; 57-8.
15. Santos MJT, Almeida LM, Silva VR, Soares RCA: Solução degermante antisséptica de iodo + iodeto de potássio (1 % de iodo) para assepsia da pele nota prévia. *Rev Bras Farm* 1987; 68:29-33.
16. *The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 30th ed. Reynolds JEF, ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 782, 791.
17. Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M: Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child* 1987; 62:295-6.
18. Zamora JL: Chemical and microbiological characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J Surg* 1986; 151:400-6.

Gestión de stocks de medicamentos antídotos en un hospital terciario

Aparici JV*, Cercós AC**, Escrivá J***, Sanahuja M****, Marqués MR*****
y Gallego C*****

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari La Fe. Valencia. España.

* Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Residente de 2.º año. ** Licenciada en Farmacia. Farmacéutica Especialista. *** Doctor en Farmacia. Jefe de Sección.

**** Licenciada en Farmacia. Farmacéutica Residente de 2.º año. ***** Licenciada en Farmacia. Farmacéutica Especialista. ***** Doctora en Farmacia. Farmacéutica Especialista. España.

Resumen

El tratamiento de una intoxicación frecuentemente reviste un carácter de urgencia con lo que se dificulta su diagnóstico y el establecimiento de un tratamiento específico.

Si establecemos prioridades, la primera sería conseguir un apoyo sintomático de aquellas funciones vitales que se encuentren comprometidas. De forma simultánea deben dirigirse los esfuerzos hacia la detección del agente causal e intentar reducir su toxicidad, para lo cual se debe disponer de los medicamentos antídotos adecuados y en cantidad suficiente.

La gestión de medicamentos es responsabilidad del Servicio de Farmacia, y por lo tanto es éste quien debe establecer el stock de todos los medicamentos del hospital, prestando especial atención a los medicamentos antídotos por las consecuencias que una rotura de stock implicarían.

Se analiza el consumo mensual de los medicamentos antídotos durante el período marzo 93-febrero 94 calculándose el consumo medio y midiendo la dispersión (desviación estándar y cuartiles) de cada uno de ellos.

Se calcula para cada proveedor implicado el tiempo de envío de los pedidos.

Se realiza una revisión de las pautas de tratamiento para los diferentes antídotos, calculándose la dosis total necesaria a emplear en una intoxicación grave en un adulto de 70 kg con el fin de establecer el número de unidades necesarias para un tratamiento.

El análisis del proceso de gestión de antídotos realizado nos permite identificar y seleccionar aquellos grupos que merecen una atención farmacéutica diferente. A su vez, podemos establecer sistemas de alarma que nos permitan garantizar una mejor asistencia terapéutica al intoxicado.

Palabras clave: Antídotos. Gestión stocks. Tratamiento intoxicaciones.

MANAGEMENT OF ANTIDOTE MEDICATION STOCKS IN A TERTIARY HOSPITAL

Abstract

The treatment of an intoxication frequently implies a character of emergency in which the diagnosis and the implementation of a specific treatment is made difficult.

If we establish priorities, the first would be to achieve a symptomatic support of the vital functions which are compromised. In a simultaneous fashion, efforts should be directed towards the detection of the causative agent, and to try to reduce its toxicity, for which one must have the adequate antidote medications in sufficient amount.

The management of medications is the responsibility of the Department of Pharmacy, and thus it is this department which must establish the stock of all the medications of the Hospital, paying special attention to the antidote medications, due to the consequences which a stock shortage would imply.

The monthly consumption of the antidote medication is analyzed during the period of March 93 - February 94 and the mean consumption is calculated and the dispersion is measured (standard deviation and quartiles) for each of them.

A review of the treatment regime for the different antidotes is done, calculating the total dosage needed for the treatment of severe intoxication in a 70 kg adult, with the objective of establishing the number of units needed for a treatment.

The analysis of the management process of antidotes which was done, allows us to identify and select those groups which merit a different pharmaceutical attention. At the same time we can establish alarm systems which allow us to guarantee a better therapeutical assistance to the intoxicated person.

Key words: *Antidotes. Stock Management. Treatment. Intoxications.*

Introducción

Se denomina tóxico a cualquier elemento o compuesto químico que, introducido en el organismo o absorbido por éste y metabolizado por el medio interno, es capaz de producir en un órgano o sistema de órganos lesiones estructurales o funcionales e incluso provocar la muerte¹. Este concepto está unido al de dosis, de modo que prácticamente todas las sustancias pueden ser tóxicas a una determinada dosis e inocuas a otra².

La toxicología se define como la ciencia que trata los tóxicos³ y llamamos intoxicación a los signos y síntomas resultantes de la acción del tóxico².

En general, las intoxicaciones evolucionan de una forma regular presentando un cuadro clínico relativamente típico considerando la cantidad y concentración del tóxico, la vía de acceso, la rapidez de su absorción, la susceptibilidad y la resistencia general del intoxicado¹.

El tratamiento de una intoxicación frecuentemente reviste un carácter de urgencia con lo que se dificulta su diagnóstico y el establecimiento de

un tratamiento específico¹. Si establecemos prioridades, la primera sería conseguir un apoyo sintomático de aquellas funciones vitales que se encuentren comprometidas. A nivel respiratorio debemos constatar que no existe obstrucción de las vías aéreas y tratar la hipoventilación y la hipoxemia, a nivel circulatorio los síntomas más frecuentes son la hipotensión y alteraciones electrocardiográficas, a nivel del SNC el coma y las convulsiones requieren una rápida actuación terapéutica².

De forma simultánea deben de dirigirse los esfuerzos hacia la detección del agente causal⁴ e intentar reducir su toxicidad a través de una o varias de las siguientes formas³:

1. Disminuir la absorción, es decir, eliminar el tóxico real o virtualmente: lavado gástrico, uso de eméticos (ipecacuana), de purgantes, de adsorbentes (carbón activado), etc.
2. Aumentar la eliminación: diálisis, forzar diuresis y/o modificar el pH urinario, aumentar la excreción biliar, etc.
3. Disminuir el umbral de toxicidad: uso de

antagonistas (actuación a nivel de receptores biológicos) o de antidotos (actuación a nivel del tóxico).

Con el fin de generalizar, denominaremos «antidoto» (en un sentido amplio) al conjunto de sustancias incluidas en los tres apartados anteriores.

El concepto de stock es el conjunto de artículos acumulados en espera de su utilización posterior, más o menos próxima, y que permite abastecer a los usuarios en la medida de sus necesidades, sin imponerles los retrasos de la fabricación o de la entrega de los proveedores.

La correcta gestión de los medicamentos constituye el pilar básico que permite desarrollar todas las demás funciones técnicas y clínicas de la farmacia hospitalaria. Desde el punto de vista económico, el mantenimiento de un stock excesivamente elevado supone un coste innecesario. Por otra parte, las roturas de stocks, además de comprometer la continuidad en la atención al paciente, requieren una excesiva atención por parte del personal farmacéutico, con la consiguiente inversión de tiempo y dinero⁵.

La gestión de medicamentos es responsabilidad del Servicio de Farmacia, y por lo tanto es éste quien debe establecer el stock de todos los medicamentos del hospital, prestando especial atención a los medicamentos antidotos por las consecuencias que una rotura de stock implicaría⁶.

Con carácter general existen una serie de consideraciones sobre las que descansa una correcta gestión de stocks⁷:

1. Utilización mayoritaria de medicamentos incluidos en el formulario del hospital.
2. Organización de un sistema de distribución de medicamentos racional.
3. Correcto almacenamiento.
4. Mantenimiento de un control eficaz del inventario que tienda a evitar roturas de stocks, hacer una serie de rotaciones anuales dependiendo de las características geográficas y del hospital y establecer condiciones de seguridad para apropiaciones indebidas.
5. Protocolización de tratamientos farmacológicos.
6. Implantación de un programa de inmovilización y devoluciones.
7. Establecimiento de controles de seguridad para el personal y los productos sanitarios.

Objetivo

Estudio del perfil cualitativo y cuantitativo del consumo de antidotos con el fin de establecer un stock adecuado a las necesidades del hospital.

Material y métodos

En el SF del Hospital Universitari La Fe, los medicamentos se dividen, atendiendo a su tipo de gestión, en dos grandes grupos:

1. Medicamentos con sistema de gestión a demanda (SGD), cuya adquisición se realiza puntualmente atendiendo a existencias de seguridad (ES) y puntos de reaprovisionamiento (PR).

2. Medicamentos con sistema de gestión mensual (SGM), cuya adquisición se realiza a través de la propuesta mensual de adquisición de medicamentos, teniendo en cuenta el consumo medio de los tres meses anteriores. En este caso, PR sería el punto de alerta que indicaría la necesidad de proceder a iniciar un nuevo proceso de adquisición.

La función de reaprovisionamiento de stocks es el conjunto de operaciones que permiten poner a disposición del hospital, en tiempo oportuno, todos los materiales y productos necesarios para su funcionamiento y atención al paciente, al mejor coste posible.

El concepto de existencia de seguridad (ES), relacionado con los plazos de entrega del proveedor y el consumo medio, nos indica el punto donde se produce una rotura de stock, es decir, que se está comprometiendo la continuidad de la atención farmacéutica al paciente. Una fórmula propuesta para calcular la ES sería⁷:

$$ES = (PEML - PEN) \cdot CM$$

donde PEML es el plazo de entrega más largo por parte del proveedor, PEN es el plazo de entrega normal y CM es el consumo medio actual.

El concepto de punto de reaprovisionamiento (PR) nos indica cuándo debe iniciarse un nuevo proceso de adquisición y es función de ES, el consumo medio y el plazo de entrega habitual. Una fórmula propuesta para calcular PR sería⁷:

$$PR = CM \cdot PEN + ES$$

Consideramos que el plazo de entrega debe incluir todo el tiempo transcurrido desde que se alcanza el PR hasta que llega la medicación al propio SF, (se incluye el tiempo de gestión administrativa, selección de proveedor, envío del pedido, plazo estimado por el proveedor y tiempo de transporte).

Se analiza el consumo mensual de los medicamentos antidotos durante el período marzo 93-febrero 94, tanto de los antidotos con SGM como SGD, calculándose el consumo medio y midiendo la dispersión (desviación estándar y cuartiles) de cada uno de ellos.

Se calcula para cada proveedor implicado el tiempo máximo (PEML) y medio (al cual consideramos igual al PEN) de los envíos.

Se realiza una revisión de las pautas de trata-

Tabla I. Pautas de tratamiento

Nombre comercial, principio activo y presentación	Intoxicaciones más frecuentes en las que se emplea	Pauta de tratamiento Adulto de 70 kg	Dosis total para intoxicación grave de adulto de 70 kg
<i>Aceite de ricino</i> (fórmula magistral)	Intoxicaciones por fenol, creosol o glutetimida	v.o. 50 ml	Preparación extemporánea
<i>Acido fólico, folidán.</i> Comprimidos: 15 y 30 mg Ampollas: 3 mg	Intoxicación por metotrexate, trimetoprim y pirimetamina	Metotrexate: 10 mg/m ² /6 h. en perfusión i.v. hasta conocer niveles séricos. Trimetoprim: 3-6 mg i.v. seguidos de 15 mg/día durante 5-7 días Primetamina: 6-15 mg i.v.	20 ampollas 7 comprimidos
<i>Acido tánico 4 %</i> (fórmula magistral)	Alcaloides y metales pesados	v.o. 1.000 ml	Preparación extemporánea
<i>Agua albuminosa</i> (fórmula magistral)	Acidos y álcalis cáusticos	v.o. 10 ml	Preparación extemporánea
<i>Alcohol al 50 %, solución acuosa</i> (fórmula magistral)	Intoxicaciones por metanol y etilenglicol	Pauta oral: Inicio: 1,5 ml/kg Mantenimiento: 0,23 ml/kg/h	300 ml
<i>Alcohol absoluto,</i> ampollas de 5 ml	Intoxicaciones por metanol y etilenglicol	Pauta i.v.: Diluir al 10 % en glucosa 5 % Inicio: 7,5-10 ml/kg Mantenimiento: 1,29 ml/kg/h	40 ampollas
<i>Anexate, flumazenilo</i> ampollas de 5 y 10 ml con 0,1 mg/ml	Intoxicaciones por benzodiacepinas	Administrar en series de pequeñas inyecciones: 0,2 mg en 30 s., si no responde en 30 s.: 0,3 mg si no responde en 30 s.: 0,5 mg en intervalos de un min. hasta una dosis acumulativa máxima de 3 mg. Algunos pacientes pueden requerir dosis de hasta 5 mg	5 mg (5 ampollas de 10 ml)
<i>Anticude, Edofronio</i> Ampollas de 25 mg	Intoxicaciones por antimuscarínicos	Variable. Generalmente de 1 a 3 viales	75 mg (3 viales)
<i>Anticholinium fisostigmina.</i> Ampollas con 2 mg de salicilato de fisostigmina	Intoxicación por agentes anticolinérgicos que comprometan la vida del paciente y sean refractarios a los tratamientos convencionales	1-2 mg i.v. en 2 minutos. Puede repetirse cada 5 min hasta una dosis máxima de 6 mg. Una vez logrado el efecto administrar la dosis efectiva mínima cada 30-60 min. si los síntomas recurren	6 mg (3 ampollas)
<i>Apomorphin-woefin, apomorfin,</i> vial de 10 mg	Provocación de emesis en tóxicos no corrosivos	5-6 mg vía s.c. o i.m.	6 mg (1 vial)
<i>Atropina,</i> ampollas de 1 ml	Tratamiento de las intoxicaciones por carbamatos e insecticidas organofosforados	Dosis inicial de 2-4 mg i.v. nueva dosis cada 10-15 min. hasta que sequen las secreciones. La intoxicación grave puede requerir dosis de hasta 50 mg en las primeras 24 horas	50 mg (50 ampollas)
<i>Azul de metileno,</i> ampollas de 50 mg	Intoxicación por agentes meta-hemoglobinizantes (nitratos)	1-2 mg/kg en 5 minutos en 100 ml de glucosado al 5 %. Puede repetirse una vez al cabo de una hora. Si existe déficit de G6PDH administrar vitamina C	280 mg (6 ampollas)
<i>Bal injection, dimercaprol,</i> ampollas de 100 mg	Intoxicación por metales pesados: arsénico, mercurio, plomo, bismuto y talio	Intoxicación por Hg: inicialmente 5 mg/kg. Posteriormente 2,5 mg/kg cada 12 o 24 horas por 10 días Intoxicación por arsénico: 1-2 días: 2,5 mg/kg/6 h 3 días: 2,5 mg/kg/12 h 3-10 días: 2,5 mg/kg/24 h Encefalopatía aguda por Pb: 4 mg/kg/6 h de 2 a 7 días	40 ampollas

Tabla I. (Cont.)

Nombre comercial, principio activo y presentación	Intoxicaciones más frecuentes en las que se emplea	Pauta de tratamiento Adulto de 70 kg	Dosis total para intoxicación grave de adulto de 70 kg
<i>Benadon</i> , vitamina B ₆ (<i>piridoxina</i>), ampollas de 300 mg	Intoxicación por isoniazida	Administrar en 5 min vía i.v. dosis de isoniazida: 1. Conocida: agregar 1 g a la dosis de isoniazida ingerida 2. Desconocida: 5 g	5 g (17 ampollas)
<i>Bicarbonato sódico</i> 1/6 molar, vial de 250 ml	Promoveer la alcalinización urinaria para salicilatos Fenobarbital, en la acidosis grave y en la intoxicación por ADT	1-3 mEq/kg i.v. para mantener un pH alrededor de 7,5. La dosis normal es de 2 mEq (12 ml)/kg/6 h	3.360 ml en 24 horas (14)
<i>Calcio Clubionato</i> , <i>Calcium Sandoz</i> , ampollas de 687,5 mg	Intoxicación por oxalatos, fluoruros, ácido fluorhídrico y magnesio	v.o.: 10-20 g en 25 ml de agua. i.v. lenta: 2 ampollas. Repetir cada 4-6 horas si es necesario. Niños: 30 mg/kg	30 ampollas
<i>Carbón activo</i> (fórmula magistral)	Adsorbente universal	Inicialmente de 30 a 100 g posteriormente 20-50 g cada 4-6 horas (diluir cada 30-30 g en 240 ml de agua). Administrar conjuntamente con un catártico	Preparación extemporánea
<i>Carbonato amónico</i> 1 % (fórmula magistral)	Intoxicaciones por formaldehído	100 ml v.o.	Preparación extemporánea
<i>Cloruro amónico</i> 1/6 molar	Intoxicaciones por fármacos de carácter básico (anfetaminas)	Pauta oral: 4-12 g/día EM 4-6 dosis (500 ml). En caso de alcalosis metabólica la dosis estará en función de la deficiencia de equivalentes de cloro	500 ml
<i>Cloruro sódico</i> 0,9 %	Salas solubles de plata	1 litro vía oral	
<i>Complecal</i> , <i>EDTA</i> ampollas de 935 mg	Intoxicación por plomo y otros metales	Encefalopatía aguda por Pb: administrar en infusión continua (concentración menor al 0,5 %) con una dosis de 1.500 mg/m ² /día. El tratamiento debe de continuarse durante 5 días	15 ampollas
<i>Contrathion pralidoxima</i> , vial de 200 mg	Intoxicación por insecticidas organofosforados	1-2 g en 100-250 ml de fisiológico 0,9 % en 5-30 minutos. Puede repetirse cada 8-12 h. En los casos graves puede repetirse en 1 h	12 g (60 viales)
<i>Dantrolen</i> , <i>dantroleno</i> , vial con 20 mg	Tratamiento de la hipertermia maligna (HM)	2,5 mg/kg en infusión rápida. Repetir si en el plazo de 30 min. no hay respuesta. Si con dosis acumuladas de 10 mg/kg no hay respuesta valorar diagnóstico	700 mg (36 viales)
<i>Desferin</i> , <i>desferoxamina</i> , vial de 500 mg	Intoxicación por hierro	1 g, seguido de 500 mg cada 4 horas por 2 dosis. En función de la respuesta del paciente se pueden administrar dosis de 500 mg cada 4-12 h. 6 g es la dosis máxima en 24 h	6 g (12 viales)
<i>Digitalis antidot</i> , anticuerpos antidigital, viales de 80 mg	Intoxicaciones por glicósidos digitálicos que pongan en peligro la vida del paciente	La pauta está en función de la digoxinemia y/o de la cantidad de glicósido ingerida. Si no disponemos de estos datos se aconseja administrar una dosis de 6 viales	480 mg (6 viales)
<i>Fluimucil</i> antidoto, <i>N-acetilcisteína</i> , viales con 2 g	Intoxicaciones por acetaminofeno (paracetamol)	Pauta oral: 140 mg/kg como dosis de carga, seguir con 70 mg/kg/4 horas - 17 dosis. Pauta i.v.: 1. 0,75 ml/kg diluidos en 200 ml de G5 % en 15 minutos. 2. 0,25 ml/kg diluidos en 500 ml de G5 % en 4 horas. 3. 0,50 ml/kg diluidos en 1.000 ml de G5 % en 16 horas	v.o.: 93 g (46 viales) i.v.: 21 g (11 viales)

Tabla I. (Cont.)

Nombre comercial, principio activo y presentación	Intoxicaciones más frecuentes en las que se emplea	Pauta de tratamiento Adulto de 70 kg	Dosis total para intoxicación grave de adulto de 70 kg
<i>Fuller's Earth, tierra de Fuller, frasco de 60 g</i>	Intoxicación por paraquat (herbicida)	1 litro de una suspensión acuosa al 15 % más un purgante. Repetir la administración hasta que se vea el absorbente en las heces (de 4 a 6 horas)	15 frascos
<i>Hodernal, aceite de parafina, envase de 100 cc</i>	Intoxicación por hidrocarburos	50 ml vía oral	50 ml (1 frasco)
<i>Ipecacuana, jarabe de fórmula magistral</i> Vial de 30 ml al 7 % de extracto fluido	Provocación de emesis en tóxicos no corrosivos	30 ml. Tras la dosis de jarabe, dar un vaso lleno de líquido. Si pasados 20-30 minutos no hay vómito puede repetirse la dosis por única vez.	60 ml (2 viales)
<i>Ipser Europe Pasteur, suero antivíbora, jeringa con 5 ml</i>	Tratamiento del envenenamiento por víboras europeas	Administrar el suero diluido al 1/5 o 1/10 en fisiológico al 0,9 %	5 ml (1 jeringa)
<i>Konakion, vitamina K (fitomenadiona)</i> Ampollas de 10 mg	Intoxicación por anticoagulantes cumarínicos e idandionas	De 2,5 a 25 mg (puede ocasionalmente llegar hasta a 50 mg)	50 mg (5 ampollas)
<i>Leche de magnesia (fórmula magistral)</i>	Tóxicos de carácter ácido	20-30 g en 300 ml de agua	Preparación extemporánea
<i>Lyssuman Berna, Ig antirábica, vial de 1.500 UI</i>	Profilaxia de la rabia después de un contacto directo	20 UI/kg i.m. se inyecta toda la dosis de una vez	1.400 UI (1 vial)
<i>Naloxon Abello, naloxona, ampollas de 0,4 mg</i>	Intoxicación por opiáceos y por apomorfina	0,4-2 mg i.v. y repetir en intervalos de 3 min hasta la estabilización de la función respiratoria	10 mg (25 ampollas). Deben administrarse un mínimo de 10 mg antes de excluir la intoxicación por opiáceos
<i>Nitrito sódico 3 %</i>	Ver tiosulfato	Ver tiosulfato	Ver tiosulfato
<i>Permanganato potásico 0,02 % (fórmula magistral)</i>	Intoxicación por metales pesados (Cu, Au, Hg, Pb)	Administrar 25 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis (máximo 2 g/día)	Preparación extemporánea
<i>Prostigmine, neostigmina, viales de 0,5 mg</i>	Intoxicación grave por anticolinérgicos y curarizantes	0,5 a 2 mg i.v. lento. Repetir si es necesario. En casos excepcionales la dosis total puede exceder de 5 mg	5 mg (10 viales)
<i>Protamina Rovi, protamina sulfato, vial de 50 mg</i>	Sobredosis de heparina	1 mg neutraliza 100 U de heparina. Dosis máxima: 50 mg en 5 minutos. Se han llegado a utilizar 200 mg en 2 horas	200 mg (4 viales)
<i>Serum antibotulique, antitoxina botulínica, ampollas de 20 ml</i>	Intoxicación botulínica	De 0,5-1 ml/kg/día i.m. o preferible en perfusión lenta al 1/10 en fisiológico al 0,9 %	70 ml (4 ampollas)
<i>Sufortanon, penicilamina, comprimidos de 250 mg</i>	Intoxicaciones por metales pesados	1-1,5 g/día de 1 a 2 meses	7,5 g (20 comprimidos) para 5 días
<i>Tiosulfato sódico</i>	Intoxicaciones por cianuros (tiosulfato en intoxicaciones por cianuros)	Pauta intoxicación por cianuros: 300 mg de nitrito sódico (10 ml de una solución del 3 %) administrados en 3 minutos, seguidos de 12,5 g de tiosulfato (50 ml de una solución al 25 %) en 10 minutos	Cyanide antidot de Lilly
<i>Togoxomin, obidoxima, ampollas de 250 mg</i>	Intoxicación por insecticidas organofosforados	3-6 mg/kg i.v. en 5-10 minutos. Puede repetirse a las 2 y 4 horas	1.260 mg (5 ampollas) V.o.: vía oral; i.v.: intravenoso; g: gramos; mg: miligramos; ml: mililitros; i.m.: intramuscular.

miento para los diferentes antidotos (tabla I), calculándose la dosis total necesaria a emplear en una intoxicación grave en un adulto de 70 kg con el fin de establecer el número de unidades necesarias para un tratamiento^{3, 8-13}.

Resultados y discusión

Las ecuaciones de ES y PR definidas anteriormente tienen en cuenta las variaciones intra e inter proveedores en el tiempo de envío de un pedido, pero no consideran variaciones en el consumo. Para prevenir la rotura de stock por irregularidades en el consumo, es necesario sustituir el estadístico CM por otro que nos proporcione un cierto margen de seguridad. En gestión de stocks se ha utilizado $CM \pm SD$ ¹⁴, pero dado que la distribución de la variable consumo presenta marcadas anomalías, en estadística es frecuente la utilización de los cuartiles (Q) para representar la distribución de este tipo de variables (el cuartil 1 (Q₁) y el cuartil 3 (Q₃) son considerados como un intervalo de normalidad alrededor de la mediana, al igual que $CM \pm SD$ se considera como un intervalo de normalidad alrededor de la media)¹⁵. Además, teniendo en cuenta que $CM + SD$, si la variable siguiese una distribución normal perfecta, correspondería al percentil de consumo del 84 % (P_{84 %}), creemos adecuado la sustitución de CM por Q₃ equivalente al percentil de consumo del 75 % (P_{75 %}).

El cálculo de ES y PR de los antidotos con SGD daría como resultado el establecimiento de ES y PR con un número menor de unidades de las que deberíamos tener para un tratamiento debido a su utilización esporádica; por lo tanto, para establecer ES y PR en este grupo creemos necesario te-

Tabla II. Criterios para establecer ES y PR en los antidotos con SGD

- Número de unidades para un tratamiento.
- Probabilidad de utilización del antidoto.
- Probabilidad de la presencia simultánea de varios ingresos.
- Tiempo de reaprovisionamiento.
- Alternativa terapéutica.
- Posibilidad de préstamo por parte de centros sanitarios próximos.
- Presentación comercial.
- Caducidad.

ner en cuenta los criterios que se señalan en la tabla II.

En base a estos criterios se resumen en la tabla III los cálculos de ES, PR, EN (unidades hasta la cual debemos pedir una vez se alcance el PR) y unidades por tratamiento (CT) de los antidotos con SGD. Dichos cálculos se deben establecer siempre en base a la idiosincrasia del hospital considerando los criterios establecidos.

En la tabla IV se resumen para los antidotos con SGM su consumo medio mensual, el percentil de consumo del 75 %, las ES y PR (calculadas en base al P_{75 %}) y la cantidad por tratamiento. Como se puede observar en dicha tabla, existen antidotos para los cuales no se observan diferencias apreciables entre CM y P_{75 %} calculados (Anexate[®], Prostigmine[®], Hodernal[®]); sin embargo, para otros antidotos (azul de metileno, Calciun Sandoz[®], Naloxone[®]) existen diferencias considerables al comparar CM y P_{75 %}. Puesto que P_{75 %} representa un punto real en la distribución de la variable consumo en el tiempo, creemos que este valor puede garantizar una mejor gestión de stocks de antidotos.

Tabla III. Antidotos con sistema de gestión a demanda

Nombre comercial	Principio activo	ES	PR	EN	CT
Anticholium	Fisostigmina	3	6	10	3
Anticude	Edrofonio	3	4	6	2
Apomorphin-Woefn	Apomorfina	2	5	10	1
Bal injection	Dimercapeol	40	60	120	40
Complecal	EDTA	15	30	50	15
Contrathion	Pralidoxima	20	30	40	30
Dantrolene	Dantroleno	36	48	72	36
Desferin	Desferoxamina	24	36	50	12
Digitalis antidot	Anticuerpos antidigital	6	12	18	6
Fluimucil antidoto	N-acetilcisteína	20	60	100	40
Fuller's Earth	Tierra de Fuller	24	40	48	16
Ipsen Europe Pasteur	Suero antivibora	0	1	2	1
Jarabe ipecacuana (FM)	Jarabe de ipecacuana	2	3	6	2
Lyssuman Berna	Ig Antirábica	1	2	3	1
Serum antibotulique	Antitoxina botulinica	4	8	12	4
Sufortanon	Penicilamina	20	30	60	20
Togoxomin	Obidoxima	5	10	20	5

ES: existencia de seguridad; PR: Punto de reaprovisionamiento; EN: existencias normales; CT: cantidad por tratamiento.

Tabla IV. Antídotos con sistema de gestión mensual

Nombre comercial	Principio activo	CM	P ₇₅ %	ES	PR	CT
Anexate 0,5 mg	Flumazemilo	21	32	30	45	10
Anexate 1 mg	Flumazemilo	58	60	54	80	5
Atropina	Atropina	2.700	3.300	2.800	3.400	50
Azul de metileno	Azul de metileno	50	90	65	105	6
Benadon	Vitamina B6	100	153	110	190	17
Bicarb. sódico 1/6 M	Bicarbonato sódico	410	480	300	480	14
Calcium Sandoz Amp.	Calcio glubionato	680	1.200	840	1.400	30
Folidan 15 mg comprimidos	Acido fólico	538	695	450	800	7
Folidan 30 mg vial	Acido fólico	67	85	50	90	20
Hodernal	Aceite de parafina	110	125	178	148	1
Konakion	Vitamina K	1.400	1.900	1.600	2.200	4
Naloxone Abello	Naloxona	57	100	66	140	25
Protamina Rovi	Protamina	640	800	720	1.200	4
Prostigmine	Neostigmina	5.000	5.900	5.500	7.900	10

CM: consumo medio; P₇₅ %: percentil de consumo del 75 %; ES: existencia de seguridad; CT: cantidad por tratamiento.

Conclusión

Un análisis del problema asociado con el proceso de gestión de medicamentos antídotos es una forma lógica de identificar las necesidades que deben de satisfacer a los pacientes a través de la Sección de Gestión del Servicio de Farmacia.

El análisis del proceso de gestión de antídotos realizado nos permite identificar y seleccionar aquellos grupos que merecen una atención farmacéutica diferente. A su vez, podemos establecer sistemas de alarma que nos permitan garantizar una mejor asistencia terapéutica al intoxicado.

Hay que tener en cuenta que tanto los plazos de entrega por el proveedor, como el consumo medio y la ES no son inalterables, por lo que son necesarias revisiones anuales de todo el proceso. Por otra parte, es necesario revisar con fuentes bibliográficas actualizadas las diferentes pautas de tratamiento y, al menos, contrastarlas con dos fuentes distintas, ya que en la literatura que hemos consultado nos hemos encontrado, con relativa frecuencia, diferentes esquemas terapéuticos para una misma intoxicación.

El análisis de la necesidad de llevar a cabo una gestión de stocks de antídotos con un margen de seguridad más adecuado al consumo real implica una reevaluación de los datos recogidos tras instaurar estos indicadores en su sistema de gestión.

Bibliografía

- López L. Síntesis Toxicológica. 1.ª ed. Valencia, 1967.
- Nogué S. Toxicología. En: Ferreras-Rozman. Medicina Interna. Volumen II. 12.ª ed. Barcelona: Editorial Doyma, 1993; 2527-30.
- García E, Agudo MA, Valverde E, Villalba D. Toxicología Clínica. En: Farmacia Hospitalaria. 2.ª ed. Madrid: Emsa, 1993; 471-543.
- Pastó L, Pujol R, Capell S, Ibars M. Intoxicaciones y racionalización del stock de antídotos. *Farm Clin* 1994; 11 (3):268-73.
- Quintero JP, Santos B, Carvajal E, Piña MJ, Lluch A. Desarrollo y valoración de un programa para la optimización de stocks en un servicio de farmacia. XXXVI Congreso de la SEFH, Tenerife 1991.
- Chyka PA, Conner HG. Availability of antidotes in rural and urban hospitals in Tennessee. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:1346-8.
- Ronda J, Suñé JM, Tomás E. Buena práctica de la gestión de stocks. En: Farmacia Hospitalaria 1.ª ed. Madrid: SEFH 1990.
- Martindale. The Extra Pharmacopeia. 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
- American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information 94. ASHP: Bethesda MD, 1994.
- Hunt J, Purdue G. Intoxicaciones agudas. En: Conn. Terapéutica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1991; 1207-51.
- Drugdex® System. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc. vol. 81, 1974-1993.
- Comisión de Farmacia. Servicio de Farmacia, Formulario 1993-1994. Hospital Universitari La Fe. Valencia 1993.
- Hospital Universitario de Salamanca. Guía Farmacoterapéutica 1994. Salamanca, 1994.
- Martínez MA, Poveda JL, Belles MD, Pérez C, Juan J, Jiménez NV. Implantación de un programa de gestión de stocks en un hospital general. XXXIII Congreso de la SEFH. Córdoba 1988.
- Domenech JM, Granero R. Métodos Estadísticos en Ciencias de la Salud. Unidad Didáctica 1. Barcelona: Editorial Signo, 1993.

Asistencia farmacéutica a pacientes externos con fibrosis quística

Guillamón I*, Salvador T**, Amador MP***, Carcelén J***, Navarro H**** y Mendaza M*****

Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

* Especialista en Farmacia Hospitalaria. ** Farmacéutica Residente de tercer año.

*** Farmacéutica Residente de segundo año. **** Farmacéutica Adjunta.

***** Jefe de Servicio

España.

Resumen

El objeto de este trabajo es realizar un estudio retrospectivo de la asistencia farmacéutica a pacientes externos con fibrosis quística durante un año. Los 25 pacientes estudiados representaron un gasto del 4,63 % del total de pacientes externos. Se analizó el consumo de medicamentos siguiendo distintos criterios. Por grupos terapéuticos, el de mayor incidencia económica fue el A (aparato digestivo y metabolismo) con el 52 %, el J (antimicrobianos), 22 % y el V (varios), 19 %. Por medicamentos, las enzimas digestivas, ticarcilina, ciprofloxacino, gentamicina y suplementos dietéticos presentaron el mayor porcentaje. Por afecciones, las más frecuentes han sido las alteraciones digestivas, la infección pulmonar y la obstrucción bronquial.

La dispensación individualizada y el seguimiento de estos pacientes han permitido optimizar la asistencia farmacéutica y el grado de cumplimiento de los pacientes.

Palabras clave: **Fibrosis quística. Pacientes externos. Asistencia farmacéutica.**

Rev O.F.I.L. 1995. Vol. 5; 2: 78-82

PHARMACEUTICAL ASSISTANCE TO EXTERNAL CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Abstract

The purpose of this study is to carry out a retrospective review of pharmaceutical care of outpatients with cystic fibrosis for a period of one year. Twenty-five patients representing 4,63 % of all outpatients cost were evaluated. The cost was analyzed following different criteria. Therapeutic groups: A (digestive tract and metabolism) 52 %, J (antimicrobial agents) 22 % and V (various) 19 % were the groups with the greatest economic influence. Drugs: digestive enzymes, ticarcillin, ciprofloxacin, gentamicin and dietetic supplements were the drugs with the greatest economic influence. Pathologies: di-

Correspondencia: Herminia Navarro Aznárez.
Servicio de Farmacia.
Hospital Miguel Servet.
Paseo Isabel la Católica, 1
50009 Zaragoza.

Este trabajo ha sido presentado como comunicación al
X Congreso Nacional Farmacéutico. Zaragoza, 2-6 mayo 1995.

gestive disorders, lung infections and bronchial obstruction were the most common pathologies.

Individualized dispensing and follow-up of these patients permitted the optimization of pharmaceutical care and the degree of compliance.

Key words: *Cystic fibrosis. Outpatients. Pharmaceutical care.*

Introducción

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva cuya incidencia es variable según los grupos humanos, siendo en Europa de 1 por cada 2.500 nacidos vivos. Es un error congénito del metabolismo, cuya forma más común está asociada con la mutación de un gen del brazo largo del cromosoma 7¹⁻³.

Resulta afectado fundamentalmente el sistema exocrino, en concreto las glándulas de secreción de moco, lo que origina la producción de secreciones anormalmente espesas en el árbol bronquial y en el conducto pancreático. La obstrucción bronquial crónica produce infecciones de repetición y daño pulmonar, y la obstrucción pancreática ocasiona una secreción de enzimas deficiente, dando lugar a alteraciones nutricionales caracterizadas por pérdida de nutrientes con un aumento del metabolismo proteico y mala absorción de grasas. También están comprometidas las glándulas sudoríparas que producen una pérdida excesiva de sal por el sudor, existiendo igualmente una alteración del aparato reproductor en los varones y un retraso de la maduración sexual en las mujeres²⁻⁵.

La FQ es una enfermedad compleja y es necesario que el programa de tratamiento sea multidisciplinario. En las últimas décadas se ha conseguido una supervivencia mayor en estos enfermos a causa de diversos factores: un diagnóstico precoz, la concentración de recursos y personal en unidades monográficas, la aparición de antibióticos nuevos y más específicos y agentes quimioterápicos antipseudomonas, una aplicación correcta de las técnicas de rehabilitación respiratoria, el mejor control de la insuficiencia pancreática mediante la administración de enzimas sustitutivas y un soporte nutricional adecuado⁴⁻⁷.

Las distintas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la FQ son, en síntesis, las siguientes: administración de antiinfecciosos (orales, en aerosol y por vía parenteral), de broncodilatadores (orales, en aerosol y por inhalación), de mucolíticos y descongestionantes nasales; fisioterapia torácica, administración de enzimas pancreáticas, suplementos nutritivos, vitaminas, oxígeno y otros medicamentos como corticoides, antiácidos, etcétera^{1, 4, 8-17}.

La asistencia ambulatoria es la más recomenda-

ble para este tipo de enfermos cuya calidad de vida se ha incrementado gracias a su tratamiento multidisciplinar en el que desde 1988 compete a los servicios de farmacia hospitalaria la dispensación de todos los medicamentos que necesitan¹⁸⁻¹⁹. El objetivo de este trabajo es realizar un estudio retrospectivo de la asistencia farmacéutica a pacientes externos con FQ durante el año 1993.

Material y métodos

Los datos se recogen a partir de los siguientes elementos:

- las hojas de prescripción individualizada, firmadas por el médico, que contienen la identificación del paciente, diagnóstico y medicamentos, especificando dosis, pauta, duración de los tratamientos y cantidades solicitadas; estas hojas se archivan secuencialmente;
- los informes clínicos de los pacientes preparados por los médicos de la unidad asistencial correspondiente (gastroenterología pediátrica);
- las fichas individuales que resumen todos los datos expresados;
- un programa informático con un sistema de gestión de bases de datos compilado con Clipper versión 5.1 (Nantucket Corp).

El consumo de medicamentos se analiza según distintos criterios: por grupos y subgrupos terapéuticos, por especialidades farmacéuticas, según las distintas afecciones, por paciente, atendiendo a sus características, en función de la edad y valorando la incidencia estacional.

Resultados y discusión

Se ha dispensado medicación a un total de 25 pacientes (16 ♂ y 9 ♀) de edades comprendidas entre los 7 meses y los 21 años, con una edad media de $7,0 \pm 5,5$ años, cuya distribución detallada se describe en la tabla I. Para la atribución de edades se ha considerado la edad real en la fecha de cierre de este estudio, 31 de diciembre de 1993.

Los medicamentos para enfermos con FQ representan un 4,63 % del consumo de pacientes externos y un 0,46 % del total del consumo del hospital, que si bien cuantitativamente es inferior al gas-

Tabla I. Distribución de los pacientes por edades

Edad en años	Número
< 1	2
1	3
2	2
3	2
5	3
6	1
7	2
8	2
10	1
11	2
12	1
13	1
15	1
16	1
21	1

to que originan otros grupos de pacientes externos, cualitativamente tiene una gran repercusión en la actividad asistencial de los servicios de farmacia dada la complejidad de estos tratamientos unida a la dispensación individualizada y al seguimiento de los pacientes²⁰.

La figura 1 expresa el coste económico por grupos terapéuticos, presentando la mayor incidencia el A (aparato digestivo y metabolismo) con el 52 %, el J (antiinfecciosos), 22 %, y el V (varios), 19 %, resultados similares a los publicados recientemente^{4, 9}.

En el A destaca la importancia del subgrupo de enzimas digestivas (fig. 2) que por sí solo significa el 51 % del gasto total en nuestro estudio, circunstancia lógica ya que la insuficiencia pancreática es la complicación más frecuente en estos enfermos y tiene repercusiones importantes para la nutrición al depender de ella la digestión y absorción de los principales macronutrientes; con la administración de enzimas sustitutivas a todos estos pacientes se controlan las pérdidas fecales de grasas, proteínas y ácidos biliares mejorando la absorción de los alimentos. En la misma figura 2 se observa la escasa incidencia económica del resto de fármacos del grupo A que contrasta con su im-

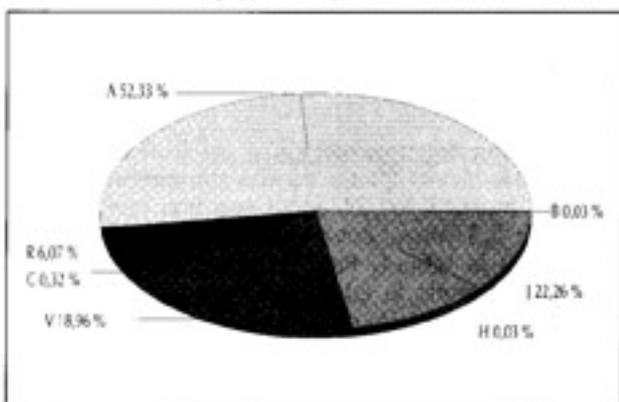


Fig. 1.—Distribución del gasto por grupos terapéuticos.

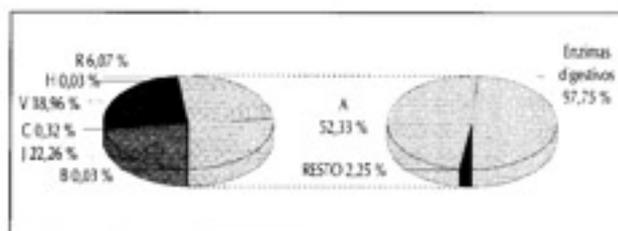


Fig. 2.—Distribución del gasto del grupo A.

portancia cualitativa, ya que el 76 % de los pacientes reciben polivitamínicos y el 56 % vitamina E, para compensar las pérdidas por malabsorción, y también fórmulas para rehidratación oral^{1-2, 21}.

La terapia antiinfecciosa está dirigida al tratamiento de la neumopatía crónica obstructiva y su participación en el coste se correlaciona con el hecho de que las complicaciones pulmonares son las principales responsables de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes¹⁻². La figura 3 muestra la distribución del consumo según los distintos antiinfecciosos destacando ticarcilina, ciprofloxacino, gentamicina, azactam y ceftazidima, que en conjunto representan el 90 % del gasto, utilizándose como fármacos antipseudomonas durante las crisis o exacerbaciones de la infección, mientras que las asociaciones amoxicilina/ácido clavulánico y sulfametoxazol/trimetoprim son las más empleadas para las infecciones moderadas. También ha sido relativamente frecuente el uso de colistina. Estos resultados son análogos a los descritos en la literatura^{4, 11, 22}.

El 72 % del consumo dentro del grupo V (figura 4) corresponde a preparados diversos de nutrición enteral que se utilizan para compensar el hecho de que los pacientes afectados de FQ tienen elevadas sus necesidades calóricas debido a varias causas (esteatorrea, creatorrea, alteraciones pulmonares restrictivas, mayor requerimiento energético basal, efectos de las infecciones repetidas). También para estos preparados se obtienen resultados aproximados a los publicados^{4, 10, 22}. El resto del grupo V es debido a las bombas desechables para la administración de medicamentos en perfusión continua, con las ventajas inherentes a sus características técnicas que ofrecen para una adecuada administración de antiinfecciosos a estos pacientes.

El tratamiento de la obstrucción bronquial y bronquiolar se realiza mayoritariamente con el mucolítico acetilcisteína, suponiendo terbutalina y

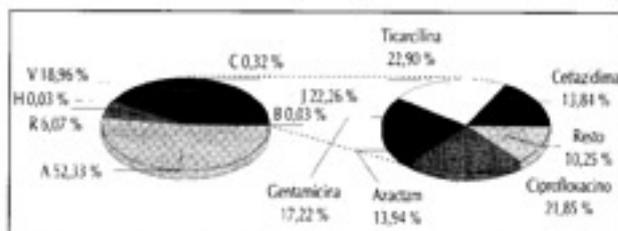


Fig. 3.—Distribución del gasto del grupo J.

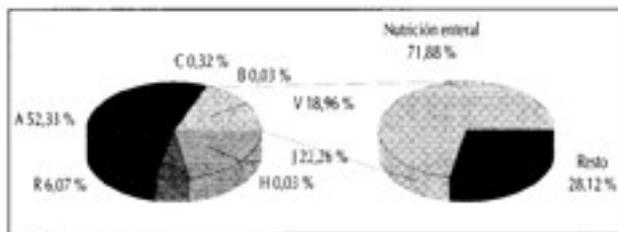


Fig. 4.—Distribución del gasto del grupo V.

budesonido el 4 % restante del consumo del grupo R (fig. 5)^{4, 10, 22}.

El análisis del consumo por medicamentos se detalla en la tabla II. Cabe destacar la mayor contribución de las enzimas digestivas y de los preparados para nutrición enteral, situación análoga a la referida por otros centros^{4, 9}, representando entre ambos en nuestro hospital el 65 % del total.

Las afecciones con mayor repercusión económica han sido las alteraciones digestivas, la infección pulmonar y la obstrucción bronquial, que, por otra parte, han sido también las más frecuentes y se correlacionan con que todos los pacientes han recibido enzimas pancreáticas, un 76 % polivitamínicos, el 56 % vitamina E, el 84 % antiinfecciosos y el 72 % acetilcisteína⁹⁻¹⁰.

El coste medio anual por paciente es de 310.000 pesetas, cifra que se mantiene dentro del rango referido por otros autores^{4, 10, 22}. La figura 6 evidencia la influencia de la edad sobre el gasto, observándose un incremento paulatino del coste en función de la edad, debido a los aumentos de dosis y a la mayor incidencia de complicaciones, lo que unido a la cada vez mayor supervivencia de estos pacientes va a incidir considerablemente en el coste medio global de estos pacientes²²⁻²³.

El análisis de la dispensación por meses (fig. 7) muestra unos costes mayores en los meses de junio, agosto, octubre, noviembre y diciembre; los dos primeros se relacionan con hábitos familiares de desplazamientos en meses de verano y los tres últimos con la agudización de los procesos respiratorios con los cambios estacionales y los meses fríos.

La dispensación individualizada por parte del farmacéutico, con una frecuencia mensual, permite una adecuada información sobre posibles interacciones y reacciones adversas, colaborando en la educación sanitaria de los pacientes y de su en-

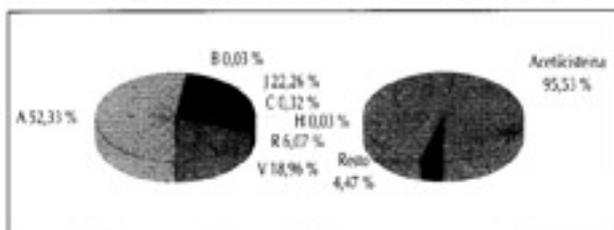


Fig. 5.—Distribución del gasto del grupo R.

Tabla II. Distribución del gasto por medicamentos

Medicamento	(%)
Enzimas pancreáticas	51,16
Nutrición enteral	13,63
Acetilcisteína	5,80
Ticarcilina	5,15
Ciprofloxacino	4,91
Gentamicina	3,87
Aztreonam	3,13
Ceftazidima	3,11
Otros	9,24

torno familiar, así como una relación continua con los clínicos para ajustes de dosis y adecuación de los tratamientos.

Conclusiones

1. La repercusión económica de los medicamentos dispensados para los pacientes con FQ representa un 4,63 % del consumo de pacientes externos y el 0,46 % del total del hospital, con un coste medio anual por paciente de 310.000 pesetas, con evidente tendencia al alza.

2. Las afecciones con mayor repercusión económica y además las más frecuentes han sido las alteraciones digestivas, la infección pulmonar y la obstrucción bronquial, que se correlacionan con los grupos terapéuticos que más contribuyen al gasto: aparato digestivo y metabolismo, antiinfecciosos, varios y aparato respiratorio.

3. Los medicamentos que representan el coste mayor son enzimas pancreáticas, productos para nutrición enteral y acetilcisteína.

4. La asistencia farmacéutica personalizada, incluida la hospitalización a domicilio, implica una gran repercusión profesional para el farmacéutico de hospital por la gravedad de la enfermedad y la complejidad de los tratamientos. La dispensación individualizada y el seguimiento de estos pacien-

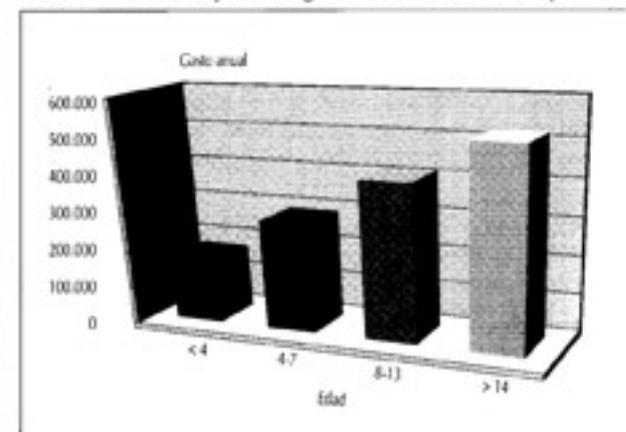


Fig. 6.—Distribución del gasto por grupos de edad.

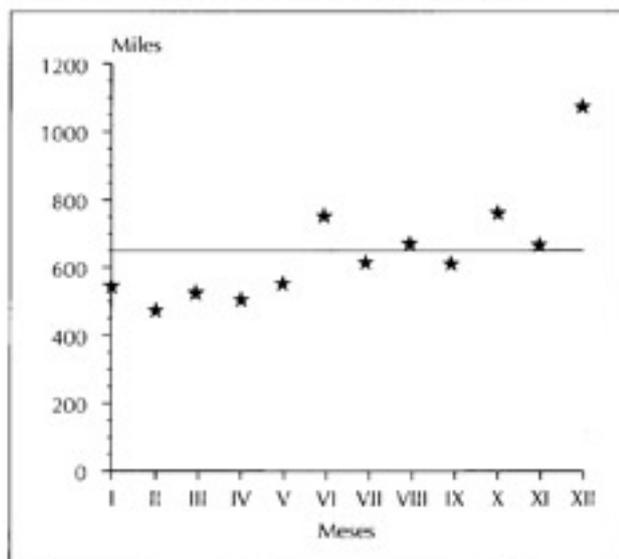


Fig. 7.—Distribución del gasto por meses.

tes ha permitido optimizar la asistencia farmacéutica y el grado de cumplimiento de los tratamientos.

Bibliografía

1. Escobar H, Suárez L. Diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística. *Inf Ter Sit Nac Salud* 1991; 15:57-66.
2. Malagelada JR, Guarnier L. Fibrosis quística. En Rozman C, director. *Farreras. Rozman. Medicina Interna*, 11.ª ed., vol. 1. Barcelona: Doyma, 1988; 222-5.
3. Colten HR. Fibrosis quística. En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 12.ª ed. vol. 1. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1993; 1240-2.
4. Damas M, Martín MS, Barbero MJ, Novales J. Tratamiento en fibrosis quística ambulatoria. *Repercusiones en el Servicio de Farmacia*. *SEFH* 1991; 15(56):15-9.
5. Koch C, Hoiby C. Patogenia de la fibrosis quística. *Lancet (Ed. Esp.)* 1993; 23:160-5.
6. Gómez A. La supervivencia actual en FQ se sitúa en 30 años. *Diario Médico* 1994, 18 marzo; p. 8.
7. Gamboa S. Madrid necesita unidades de fibrosis quística para adultos. *Diario Médico* 1994, 21 abril; p. 6.
8. Gil MA, Zardoya MJ, González FJ, Jiménez MJ, Arce MD. Implicación del servicio de farmacia en la atención a pacientes con fibrosis quística. En: Velázquez MM, Álvarez J, Pérez D, eds. *Farmacia Hospitalaria XXXIII*, vol. 2. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1989; 893-6.

9. Bonet MA, Herrero A, Recuero RM, Fandiño J, Santos O, Villanueva C y cols. Evaluación del tratamiento digestivo y su repercusión económica en 110 pacientes de fibrosis quística atendidos en un hospital infantil. En: Velázquez MM, Nogales J, eds. *Farmacia Hospitalaria XXXV*, vol. 1. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 1991; 481-6.
10. Recuero RM, Bonet MA, Herrero A, Antelo MC, Carrasco S, Jiménez E. Análisis económico y clínico del tratamiento farmacológico en fibrosis quística: estudio en pacientes menores de veinte años tratados en un hospital infantil. *Revista SEFH* 1991; (Supl 1):34-8.
11. González CM, Pablos A, Plasencia M, Álvarez L, Ocaña M, González P y cols. Fibrosis quística: revisión de complicaciones infecciosas y su tratamiento. En: Velázquez MM, Nogales J, eds. *Farmacia Hospitalaria XXXVI*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 1992; 141-3.
12. Bosso JA. Advances in the pharmacotherapy of cystic fibrosis. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17:263-70.
13. Peters SA, Rolles CJ. Vitamin therapy in cystic fibrosis - a review and rationale. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18:33-8.
14. Wallace CS, Hall M, Kuhn RJ. Pharmacological management of cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1993; 12:657-74.
15. Taylor RF, Hodson ME. Cystic fibrosis: antibiotic prescribing practices in the United Kingdom and Eire. *Respir Med* 1993; 87:535-9.
16. Actualización en fibrosis quística. *Noticias Farmacoterapéuticas* 1994; (6):6-7.
17. Milla CE, Wielinski CL, Warick WJ. High-strength pancreatic enzymes (letter). *Lancet* 1994; 343:599.
18. Dirección General del Instituto Nacional de la Salud. *Farmacia hospitalaria*. Nota interior de 10 de mayo 1988.
19. Dirección General del Instituto Nacional de la Salud. Dispensación de medicamentos a enfermos hemofílicos VIH positivos y afectados de fibrosis quística por los Servicios de Farmacia Hospitalarios. Circular 8 de 23 de abril 1991.
20. Butiñá MT, Carballo ME, Ferrer MI, Gallart MJ, García MB, Lorente L. La dispensación a pacientes externos: un problema actual de los servicios de farmacia. *Farm Hosp* 1994; 18:213-8.
21. Rayner RJ, Tyrrell JC, Hiller EJ, Marenah C, Neugebauer MA, Vernon SA y cols. Night blindness and conjunctival xerosis caused vitamin A deficiency in patients with Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 1989; 64:1151-6.
22. Pérez AM, Craballo M, Cobos M, Francisco MT, Cabeera C. Dispensación a pacientes externos. *Fibrosis quística. Análisis de consumo 1992*. En: Napal V, Echavarrri JL, eds. *Farmacia Hospitalaria XXXVIII*. Castellón: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1993; 387-9.
23. Robson M, Abbott I, Webb K, Dodd M, Walsworth-Bell J. A cost description of an adult cystic fibrosis unit and cost analyses of different categories of patients. *Thorax* 1992; 47:684-9.

Revisión

Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones futuras en el adulto

Laudo C*, Puigdevall V**, Del Río MJ*** y Velasco A****

* Profesor Ayudante de Farmacología. Departamento de Farmacología, EU de Fisioterapia de Soria. U. de Valladolid. ** Médico Adjunto de Endocrinología. S. de Medicina Interna. Hospital General del Insalud de Soria. *** Catedrático de EU de Farmacología. Departamento de Farmacología. EU de Fisioterapia de Soria. U. de Valladolid. **** Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología. U. de Valladolid. España.

Resumen

Además de las indicaciones aceptadas en la actualidad de tratamiento con hormona de crecimiento (GH), la disponibilidad de grandes cantidades de hormona y el mejor conocimiento de sus efectos metabólicos está permitiendo investigar su utilización en adultos.

En la presente revisión se analizan las principales indicaciones de la GH que se están investigando en la población adulta: la sustitución hormonal en adultos con déficit de GH, su empleo en sujetos ancianos y la utilización en situaciones catabólicas.

Este campo es de gran interés, pues las posibles ventajas son enormes, aunque son necesarios más estudios al desconocerse los beneficios a largo plazo y sus efectos secundarios tardíos.

Palabras clave: **Hormona de crecimiento. Adultos.**

Rev O.F.I.L. 1995. Vol. 5; 2: 83-88

TREATMENT WITH GROWTH HORMONE: FUTURE INDICATIONS IN ADULTS

Abstract

Besides the presently accepted indications for growth hormone (GH) treatment, the availability of large quantities of hormones, and the better understanding of its metabolic effects, is allowing the investigation of its use in adults.

In the present review we analyze the principal indications of GH which are being investigated in adults: hormonal substitution in adults with a GH deficiency, its use in the elderly and its use in catabolic situations.

This field holds a large degree of interest, as the possible advantages are enormous, even though more studies are necessary as the long term benefits and late side effects are unknown.

Key words: **Growth Hormone. Adults.**

La hormona de crecimiento (GH) tiene múltiples efectos metabólicos, entre los que destacan una potente acción anabólica promoviendo la captación intracelular de aminoácidos, la síntesis de proteínas, la acreción en el músculo esquelético y el cartilago y, por otro lado, una acción lipolítica, incrementando la degradación de las grasas y reduciendo la conversión de glucosa a triglicéridos y ácidos grasos libres; sus efectos coninsulares incluyen una menor utilización de la glucosa, una respuesta tisular reducida a la insulina y menor conversión de glucosa a grasas. Como consecuencia de estos efectos se ha propuesto que puede ser un agente útil en el tratamiento de otras situaciones distintas al déficit clásico de hormona de crecimiento. La disponibilidad actual de GH humana biosintética en cantidades potencialmente ilimitadas está permitiendo estudiar su empleo en nuevas situaciones fuera del campo pediátrico.

La secreción de GH, tanto espontánea como estimulada, se mantiene durante toda la vida, aunque la talla final se alcance al completarse la pubertad. En individuos normales, durante la sexta y séptima décadas de la vida, persiste la secreción episódica de GH, aunque disminuida¹, lo que sugiere algún papel fisiológico de la hormona durante el envejecimiento. En adultos, la GH mantiene la composición corporal, la capacidad de ejercicio y afecta la homeostasis ósea, lipídica, glucémica y tiroidea, así como la función cardíaca, la perfusión renal y el sistema inmune.

Tratamiento sustitutivo en pacientes con déficit de GH

Se calcula que aproximadamente entre 100 y 150 adultos por millón padecen déficit de GH², incluyendo los casos diagnosticados en la infancia (1 cada 12.000 niños) y los adquiridos durante la vida adulta, que son más frecuentes y se deben fundamentalmente a tumores hipofisarios y/o radioterapia. Si bien se debe tener presente que más del 25 % de los pacientes que han sido diagnosticados en la infancia de déficit aislado de GH responden durante la vida adulta con normalidad a los test de estimulación³.

Existen suficientes evidencias clínicas de que existe un síndrome de déficit de GH en el adulto⁴, que incluye: incremento de la grasa corporal, descenso de la masa muscular, reducción de la fuerza y capacidad de realizar ejercicio físico⁵, así como una deteriorada sensación de bienestar psicológico y de la calidad de vida⁶. Su fatiga puede estar relacionada con una menor duración del sueño profundo⁷ o con anomalías en la composición corporal.

Los estudios de la composición corporal han mostrado en estos pacientes la existencia de: menor cantidad de agua extracelular⁸, mayor porcen-

taje de grasa corporal⁹, distribuida con un patrón troncular, menor masa magra corporal y menor fuerza muscular¹⁰.

Además, estudios retrospectivos de pacientes con hipopituitarismo han sugerido una menor esperanza de vida, especialmente por incremento de la mortalidad de origen cardiovascular¹¹. La etiología del hipopituitarismo no afectó el pronóstico y ningún paciente se trató con GH. El déficit de GH, al favorecer la aparición de diversos factores de riesgo (obesidad, hipercolesterolemia, etc.) y poder ocasionar disfunción miocárdica¹², incrementaría la mortalidad de este origen.

Raben, en 1962¹³, señaló por primera vez el efecto beneficioso de la terapia sustitutiva con GH en un adulto con hipopituitarismo, indicando la necesidad de estudios posteriores para valorar su posible papel terapéutico. En la actualidad el potencial uso terapéutico de la GH en adultos con déficit de GH está sujeto a intensa investigación. Este tratamiento ya se ha mostrado capaz de salvar la vida a un adulto con déficit de GH y caquexia cardíaca terminal¹⁴. Hasta el momento existen pocos estudios clínicos controlados que valoren la sustitución con GH en adultos con déficit de la hormona, no existiendo una dosis y pauta óptima de tratamiento.

El empleo de la vía subcutánea administrando la hormona diariamente al acostarse probablemente simule suficientemente el perfil secretorio de la GH. Una dosis de 6,25-12,5 µg de GH/kg/día induce un incremento de los niveles de insulin growth factor I (IGF-I) circulante, generalmente dentro del rango normal¹⁵, aunque hoy día es difícil de definir si ésta es la dosis óptima de GH.

Los resultados de tratamientos con dosis variables de GH durante seis meses muestran una clara mejoría en la calidad de vida, con reducción de la fatiga, mejora de la función cognoscitiva e incremento de la actividad física, la fuerza muscular y la capacidad de realizar ejercicio¹⁵⁻¹⁸. Estos efectos beneficiosos permanecen al mantener la terapia sustitutiva durante períodos prolongados de tiempo (cuatro años)¹⁹.

Los cambios en la composición corporal durante el tratamiento también son muy marcados e incluyen un incremento medio de 3-5 kg en la masa muscular y una pérdida simultánea de grasa corporal de 2-3 kg¹⁵, sin modificación del peso corporal total. Sin embargo, es sorprendente que los mayores cambios en la composición corporal suceden en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento, no apreciándose cambios posteriores. Probablemente, las técnicas actuales de medición de la composición corporal sean incorrectas para estos individuos y debemos esperar los resultados de ensayos clínicos usando técnicas de medición alternativas para establecer correctamente el grado de efecto anabólico de la terapia supresiva con GH.

Algunos efectos bioquímicos observados incluyen: incremento en la densidad mineral ósea^{20, 21}, descenso del colesterol total circulante¹⁵ al estimular la GH una mayor captación y degradación de colesterol LDL mediada por los macrófagos²², aumento del flujo de filtrado glomerular¹⁶, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con un leve aumento en la precarga ventricular izquierda²³ y un aumento del 30 % en la concentración de T₃ sérica, que implica mayor conversión periférica de T₄ a T₃¹⁶, posiblemente mediada por el incremento en los niveles circulantes de IGF-I¹⁷. Parte de los efectos beneficiosos observados pueden estar relacionados con este incremento de los niveles de T₃ más que con los cambios en la composición corporal².

En la actualidad se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas de la hormona (0,0125-0,025 µg/kg/día) y si se tolera adecuadamente aumentar, durante dos-cuatro semanas, hasta una dosis comprendida entre 0,035 y 0,070 µg/kg. Para asegurarse de que la dosis prescrita es la correcta se deberá controlar el nivel de IGF-I.

El efecto secundario más frecuente es la retención hídrica (aumento de peso y edemas periféricos), en general de aparición durante la primera semana de tratamiento, transitoria y dosis dependiente. El mecanismo subyacente parece asociarse a la activación del sistema renina-angiotensina, incrementando la renina y la aldosterona séricas con retención de sodio y expansión del líquido extracelular^{24, 25}. Parece probable que el empleo de dosis más fisiológicas de hormona (es decir menores) resuelvan el problema^{26, 27}. También se han comunicado artralgias, dolores musculares y síndrome de túnel carpiano, atribuidos, asimismo, a la retención de líquidos, aunque el mecanismo permanece desconocido. Por eso, lo mejor parece comenzar con dosis bajas de GH (6,25 µg/kg/día).

Se ha observado el deterioro de la sensibilidad a la insulina, aunque no se conocen casos de intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus, además es posible que el efecto sobre la masa magra corporal contrarreste los efectos directos sobre el metabolismo glucídico.

En un ensayo clínico un paciente tuvo que suspender la GH por la aparición de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca²⁸, recuperándose completamente tras la supresión de la hormona, por ello se ha especulado que la fibrilación pudo precipitarse por la retención de líquidos y por un efecto cronotrópico directo de la GH.

La limitada experiencia actual del tratamiento con GH en adultos no permite confirmar la experiencia pediátrica de que el tratamiento con GH no supone un mayor riesgo de desarrollo o progresión de neoplasias pese a las acciones mitogénicas de la GH *in vitro*.

Por todo ello, se necesitan más ensayos clínicos, doble ciego, controlados con placebo de la suplementación de GH en adultos con déficit de GH, para confirmar estos hallazgos preliminares y saber si debe administrarse de modo prolongado, puesto que los efectos metabólicos pueden reducirse a lo largo del tiempo a pesar de mantener el tratamiento, de modo similar a lo que sucede en los niños. Finalmente, es difícil determinar la relación coste-beneficio a largo plazo si el beneficio principal es la mejoría subjetiva en la calidad de vida.

Otras posibles aplicaciones de la GH en adultos

1) *Envejecimiento normal*. El proceso de envejecimiento se asocia con cambios de la composición corporal (disminución de la masa muscular, incremento relativo del tejido adiposo, reducción en la capacidad del esfuerzo) que tradicionalmente se han considerado inevitables. Por otro lado, la secreción de GH se reduce de modo significativo con la edad, mostrando aproximadamente un tercio de los varones mayores de sesenta años unos niveles de IGF-I circulante similares a los encontrados en situaciones de déficit de GH²⁹, así como un descenso en la secreción integrada de GH en veinticuatro horas. Habiéndose sugerido que estas variaciones hormonales pueden ser responsables, al menos parcialmente, de los cambios de composición corporal¹⁰ y que el desequilibrio entre grasa y músculo que aparece con la edad podría mejorar administrando GH a los ancianos sanos. A pesar de la existencia de datos contradictorios como el hecho de que un tercio de varones muestren niveles de GH en el rango normal y, sin embargo, también exhiban disminución de su masa muscular.

De este modo surgió la cuestión de si se puede influir y/o retrasar el envejecimiento normal con la administración crónica de GH. El primer ensayo valorando la administración de GH en ancianos sanos lo realizaron Rudman y cols.³⁰ en 21 varones en buen estado de salud, edades comprendidas entre los sesenta y uno y ochenta y uno años, y concentraciones plasmáticas de IGF-I menores de 0,35 U/ml. Estos individuos fueron tratados durante seis meses con 30 µg de GH/kg por vía subcutánea tres veces a la semana o con placebo, en el grupo tratado los niveles de IGF-I aumentaron hasta un nivel considerado normal para la tercera década de la vida y, de modo paralelo, se incrementó la densidad ósea vertebral y la masa muscular (7 %), mientras descendió el tejido adiposo. No se observaron efectos secundarios importantes^{30, 31}. De modo similar, la administración subcutánea de GHRH a ancianos sanos se ha mostrado capaz de revertir la reducción de GH e IGF-I³².

Igualmente, por las acciones tróficas de la GH sobre el hueso, se ha propuesto el uso de GH en

el tratamiento de la osteoporosis y la atrofia muscular en pacientes ancianos. En el estudio de Rudman y cols.²⁹ se produjeron cambios estadísticamente significativos de la densidad ósea, aunque en un grado tan pequeño que carecían de significación clínica. Sin embargo, es posible que los cambios sean acumulativos y puedan aumentar en períodos más prolongados de tiempo. Recientemente se ha señalado un incremento de los niveles circulantes de osteocalcina y procolágeno I, así como en la excreción urinaria de hidroxiprolina, calcio y de los niveles de fosfatasa alcalina, persistiendo estos últimos varios meses tras suspender la administración de GH¹⁷. Todo ello significa una activación de la remodelación ósea por parte de la GH. El efecto neto sobre la densidad ósea después de seis meses fue marginal o no existió. Es posible que combinando la hormona con difosfonatos, que inhibirían la degradación ósea, se produzca un efecto positivo más marcado sobre el hueso².

Una cuestión fundamental sigue siendo la seguridad de interferir en el proceso normal de envejecimiento por el uso mantenido de dosis farmacológicas de GH. Se ha considerado el potencial papel de la GH y el IGF-I en la iniciación y/o crecimiento de tumores³³, al ser factores con potencial mitogénico y existir evidencias epidemiológicas de mayor riesgo de neoplasias en pacientes acromegálicos no tratados. Además, la GH puede tener efectos perjudiciales sobre la osteoartritis³⁴, pues niveles circulantes de IGF-I relativamente altos pueden ser un factor en el desarrollo de dolor articular e incrementar la formación de osteofitos.

En conclusión, todavía se tienen pocos conocimientos de la administración crónica de GH a ancianos sanos como para permitir su administración generalizada³⁵, salvo en el contexto de ensayos clínicos controlados que, por otra parte, son necesarios para clarificar si la GH es un fármaco «rejuvenecedor» seguro. Además su posible administración con este fin plantea importantes implicaciones económicas por su elevado coste.

2) *Enfermedades crónicas con pérdida de masa muscular.* Los pacientes con enfermedades crónicas que producen consumo proteico, bien por ingesta inadecuada o por liberación de citoquinas que impiden los efectos de las hormonas anabólicas, representan un importante subgrupo de población que puede beneficiarse de la administración de agentes anabolizantes.

Por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) suelen presentar bajo peso y debilidad de la musculatura respiratoria que afecta el proceso ventilatorio. Como la interacción entre nutrición y la acción de GH y/o IGF-I es compleja, es difícil saber en qué proporción son responsables la ingesta inadecuada o una respuesta inapropiada de las células diana a los factores de crecimiento. Los estudios realizados

en estos pacientes administrando GH^{36,37} han mostrado que a dosis de 0,05-0,06 mg/kg/día la GH es capaz de mejorar el balance nitrogenado y de aumentar de peso, incluso en uno de los estudios mejoró en un 27 % la presión inspiratoria máxima³⁶, sin apreciarse efectos secundarios. Sin embargo, la GH puede producir mayor pérdida de grasa incluso si el porcentaje de grasa corporal al inicio del tratamiento es muy bajo, quedando por determinar si esto ocasionaría mayor limitación clínica.

Los estudios realizados han sido de corta duración (menos de un mes) y sin sujetos control, por lo que parecen necesarios estudios controlados con placebo a largo plazo para determinar si este agente anabólico tiene algún papel en el mantenimiento de la fuerza muscular de estos pacientes.

3) *Estados hipercatabólicos.* Se ha sugerido que la utilización de dosis farmacológicas de GH períodos cortos puede tener un importante efecto anabólico en estados catabólicos, tales como sepsis, cirugía o traumatismos. Estas situaciones se caracterizan por un «auto-canibalismo», con pérdida proteica, muscular y alteración de la respuesta inmune que pueden retrasar la recuperación³⁸.

En teoría, la pérdida muscular podría reducirse mediante nutrición postoperatoria precoz, sin embargo, se ha observado que la nutrición parenteral total, incluso conteniendo cantidades de nitrógeno suprafiológicas, no previene el catabolismo proteico muscular³⁹; varios estudios sugieren que dosis farmacológicas de GH (100 µg de GH/kg) pueden revertir este estado catabólico⁴⁰.

Los efectos secundarios consecuencia de la administración crónica de dosis altas de GH incluyen considerable retención de sodio e incremento del volumen extracelular, así como el deterioro de la tolerancia a la glucosa. Estudios realizados en ancianos con pérdida de peso reciente indican que 25 µg de GH/kg/día junto a una dieta óptima es la dosis menor de GH que induce un estado anabólico⁴¹, siendo con esta dosis la incidencia y severidad de los efectos adversos probablemente menor.

La cuestión central, sin embargo, es si la administración de GH combinada con una alimentación óptima constituye un beneficio real en estos pacientes catabólicos, con vistas a un incremento en la fuerza y actividad. Siendo necesarios ensayos clínicos controlados más amplios que valoren si este tratamiento mejora la cicatrización de las heridas, disminuye la incidencia de infecciones, acorta la hospitalización y mejora la supervivencia.

4) *Otras posibles indicaciones* surgen del importante papel que juega la hormona en todos los procesos de multiplicación y crecimiento celular⁴² por lo que ha comenzado a ser utilizada experimentalmente para acelerar el proceso de curación de quemaduras extensas habiéndose observado

una disminución del tiempo necesario para su cierre^{43,44}. Asimismo se ha comenzado a administrar de forma tópica, en el tratamiento de las úlceras tórpidas de diabéticos o de decúbito, con buenos resultados iniciales^{45,46}.

Por último, la IGF-I puede aumentar la respuesta de las células de la granulosa estimulada con hormona folículo estimulante (FSH) y parece tener un papel significativo en la función ovárica, dado que existe GH e IGF-I en el ovario. Datos recientes apoyan la utilidad de la GH como tratamiento coadyuvante de la infertilidad femenina, pues aunque el número de mujeres tratadas es pequeño, su combinación con gonadotropinas parece reducir la dosis y duración del tratamiento^{47,49}, aunque todavía se desconoce si es capaz de incrementar el porcentaje de embarazos⁵⁰.

Bibliografía

- Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1081-8.
- Lamberts SW, Valk NK, Binnerts A. The use of growth hormone in adults: A changing scene. *Clin Endocrinol* 1992; 37:111-5.
- Pedersen SA, Jorgensen JOL, Christiansen JS, Orskov H, Skakkebaek NE, Kasrup KW. Growth hormone secretion after clonidine stimulation test in previously treated growth hormone deficient children. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (Abstract).
- Cuneo RC, Salomon F, McCauley A, Sonsken PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992; 37:387-97.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sönksen PH. Growth hormone treatment in growth-hormone deficient adults. II. Effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991; 70:695-700.
- Dean JH, McTaggart TL, Fish DG, Friessen HG. The education, vocational and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child* 1985; 39:1105-10.
- Astrom C, Lindholm J. Growth hormone-deficient young adults have decreased deep sleep. *Neuroendocrinol* 1989; 51:82-4.
- Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, cols. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:918-23.
- Bengtsson BA, Brummer RJ, Bosaeus I. Growth hormone and body composition. *Horm Res* 1990; 33 (supl 4):19-24.
- Rutherford OM, Jones DA, Round JM y cols. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin Endocrinol* 1991; 34:469-75.
- Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-8.
- Shahi M, Beshyah SA, Hackett D y cols. Myocardial dysfunction in treated adult with hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J* 1992; 67:92-6.
- Raben MS. Clinical uses of growth hormone. *N Engl J Med* 1962; 266:82-6.
- Cuneo RC, Wilmschurts P, Lowy C y cols. Cardiac failure responding to growth hormone. *Lancet* 1989; i:838-9.
- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant and human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *New Engl J Med* 1989; 321:1797-803.
- Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L y cols. Beneficial effects of human growth hormone treatment in GH deficient adults. *Lancet* 1989; i:1221-5.
- Binnerts A, Swart GR, Wilson JHP y cols. The effect of GH administration in GH-deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol* 1992; 37:79-87.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM y cols. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991; 70:688-94.
- Jorgensen JOL, Thuesen L, Muller J y cols. Three years of treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:224-8.
- Van der Veen EA, Netelbos JC. Growth hormone (replacement) therapy in adults: bone and calcium metabolism. *Horm Res* 1990; 33 (Suppl 4):65-8.
- Degerblad M, Engdiny N, hall K y cols. Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126:387-93.
- Hochberg Z, hertz P, Maor G y cols. Growth hormone and IGF-I increase macrophage uptake and degradation of low density lipoprotein. *Endocrinology* 1992; 131:430-5.
- Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurt P y cols. Cardiovascular effects of GH treatment in growth-hormone-deficient adults: stimulation of the renin-aldosterone system. *Clin Sci* 1991; 81:587-92.
- Ho KY, Weissberger AJ. The antinatriuretic action of biosynthetic human growth hormone in man involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism* 1990; 39:113-37.
- Moller J, Jorgensen JOL, Moller N, Hansen KW, Pedersen EB, Christiansen JS. Expansion of extra cellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:768-72.
- Orme SM, Sebastian JP, Oldroyd B y cols. Comparison of measures of body composition in a trial of low dose growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1992; 37:453-9.
- Moller J, Jorgensen JOL, Laursen T y cols. Growth hormone (GH) dose regimens in GH deficiency: effects on biochemical growth markers and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1993; 39:403-8.
- Bengtsson B-A, Edén S, Löhn L y cols. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:309-17.
- Rudman D, Kutner MI, Rogers CM y cols. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 1981; 67:1361-9.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS y cols. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New Engl J Med* 1990; 323:1-6.
- Marcus R, Butterfield G, Holloway L y cols. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:519-27.
- Corpas E, Harman SM, Pineyro MA y cols. GH-releasing hormone (1-29) twice daily reverses the decreased GH and IGF-I levels in old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:530-5.
- Ezzat S, Melmed S. Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:245-9.
- Schooten JSAG, Van der Ouweland FA, Valkenburg HA, Lamberts SWJ. Insulin-like-growth-factor-I: a prognostic factor of knee osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:274-80.
- Vance ML. Growth hormone for the elderly? *N Engl J Med* (Editorial) 1990; 323:52-4.
- Pape GS, Friedman M, Underwood LE y cols. The effect

- of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991; 99:1495-500.
37. Suchner U, Rothkopf MM, Stanislaus G y cols. Growth hormone and pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1990; 150:1225-30.
 38. Wilmore DW. Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991; 325:695-702.
 39. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325:525-32.
 40. Ponting GA, Halliday D, Teale JD, Sim AJW. Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and GH. *Lancet* 1988; i:438-40.
 41. Binnerts A, Wilson JHP, Lamberts SWJ. The effects of human growth hormone administration in elderly adults with recent weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1312-6.
 42. Asakawa K, Hizuka N, Takano K y cols. hGH stimulates liver generation in rats. *J Endocrinol Invest* 1989; 12:343-7.
 43. Belcher HJC, Mercer D, Judkins KC y cols. Biosynthetic hGH in burned patients: a pilot study. *Burns* 1989; 15:99-107.
 44. Herndon DN, Barron RE, Kunkel KR, Broemeling L, Rutan RL. Effects of recombinant hGH on donor site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990; 212:424-9.
 45. Waago H. Local treatment of ulcers of the diabetic foot with human GH. *Lancet* 1987; i:1485.
 46. Rasmussen LH, Karlsmark T, Avnstrup C y cols. Topical human growth hormone treatment of chronic leg ulcers. *Pneubology* 1991; 6:23-30.
 47. Homburg R, West C, Torresani T, Jacobs H. Cotreatment with hGH and gonadotropins for induction of ovulation: A controlled clinical trial. *Fertil Steril* 1990; 53:254-60.
 48. Homburg R, West C, Ostergaard H, Jacobs HS. Combined growth hormone and gonadotropin treatment for ovulation induction in patients with non-responsive ovaries. *Gynecol Endocrinol* 1991; 5:33-6.
 49. Blumenfeld Z, Amit T, Barkley RJ, Lunenfeld B, Brandes JM. Synergistic effect of growth hormone in achieving conception in «clonidine-negative» patients with unexplained infertility. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626:250-65.
 50. Hillensjo T, Bergh C. Effects of growth hormone on reproduction. *Acta Endocrinol* 1993; 128 (Suppl 2):23-5.

Estavudina: nuevo fármaco antirretrovírico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Juárez JC*, Flores G**, Montoro JB*** y Altisent C****

* Farmacéutico Residente III. ** Farmacéutico Residente II. *** Farmacéutico Especialista Adjunto. **** Médico Adjunto. Unidad de Hemofilia. Servicio de Farmacia-Unidad de Hemofilia. Hospital General Valle de Hebrón. Barcelona. España.

Resumen

La utilización de fármacos antirretrovíricos constituye una alternativa terapéutica fundamental en el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH). La zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) y estavudina (d4T), son los fármacos antirretrovíricos análogos de nucleósidos, que inhiben la replicación del virus por un mecanismo de inhibición competitiva de la transcriptasa inversa. En esta revisión se estudió, para el último de estos fármacos —d4T—, el mecanismo de acción, farmacocinética, eficacia clínica y efectos adversos.

Palabras clave: Estavudina. d4T. Eficacia clínica. 2'3'-didehidro-2'3'-dideoximidina. VIH. SIDA.

Rev O.F.I.L. 1995. Vol. 5; 2: 89-92

STAVUDIN: A NEW ANTIRETROVIRAL DRUG AGAINST THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Abstract

Antiretroviral drugs are the fundamental therapeutic option in the treatment of infection by human immunodeficiency virus (HIV). Zidovudine (ZDV), Didanosine (ddI), and Zalcitabine (ddC) are nucleoside analog antiviral drugs that inhibit viral replication by means of competitive inhibition of the inverse transcriptase enzyme. In this review the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, and adverse effects of Stavudine are studied.

Key words: Stavudine. d4T. Clinical efficacy. 2'3'-didehydro-2'3'-dideoxythymidine. HIV. AIDS.

Correspondencia: Juan Carlos Juárez Giménez.
Hospital General Valle de Hebrón. Servicio de Farmacia.
Paseo de Valle de Hebrón, s/n. 08035 Barcelona.

Introducción

Desde la utilización en 1985 de la zidovudina (ZDV) en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se han ido utilizando otros agentes antirretrovíricos con estructura química análoga de nucleósido, destacando la didanosina (ddI) y posteriormente la zalcitabina (ddC). La estavudina (d4T) constituye uno de los últimos fármacos de este grupo, aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) para el tratamiento de la infección por VIH¹.

La ZDV sigue siendo el fármaco de primera línea de tratamiento en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y complejo relacionado con el SIDA (CRS). Su utilización está indicada en pacientes sintomáticos y asintomáticos con un número de linfocitos T CD4 inferior a 500 células/mm³². El tratamiento prolongado en pacientes con patología avanzada está asociado a una progresión de la enfermedad y a una menor susceptibilidad del VIH a la ZDV, debido fundamentalmente a la aparición de resistencias³. Este hecho ha obligado a la revisión de las pautas de tratamiento actuales y al desarrollo de nuevos fármacos que puedan alterar el ciclo vital del VIH; provocando una fase de latencia permanente, induciendo el desarrollo de partículas virales inviables o reduciendo al máximo la velocidad de replicación durante el mayor tiempo posible con la finalidad de retrasar la evolución de la enfermedad⁴. El d4T constituye un inhibidor competitivo de la TI que puede aportar algún avance en esta última dirección, habiendo demostrado actividad *in vitro* en cepas del VIH resistentes a la ZDV⁵.

Probablemente, como algunos autores han afirmado con anterioridad, el tratamiento más eficaz, pero difícil de obtener, lo constituirá la asociación de uno o más fármacos antirretrovíricos, que simultáneamente alcancen valores terapéuticos en el interior de las células infectadas por el VIH^{6, 6}, tal y como se intenta demostrar en el ensayo clínico ACTG 241, donde se combinan ZDV, ddI y nevirapina⁷. El d4T, al encontrarse aún en fases muy tempranas de su utilización en clínica, parece establecer una alternativa a los nucleósidos antecesores ZDV, ddI y ddC, constituyendo un paso más en el tratamiento de la infección por VIH.

Estructura y mecanismo de inhibición de la transcriptasa inversa

El d4T es un nucleósido sintético análogo de la timidina, que difiere químicamente en la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2' y 3' presentes en el azúcar, así como en la sustitución del grupo hidroxilo (OH) del carbono 3' por un átomo de hidrógeno. El d4T responde a la fórmula

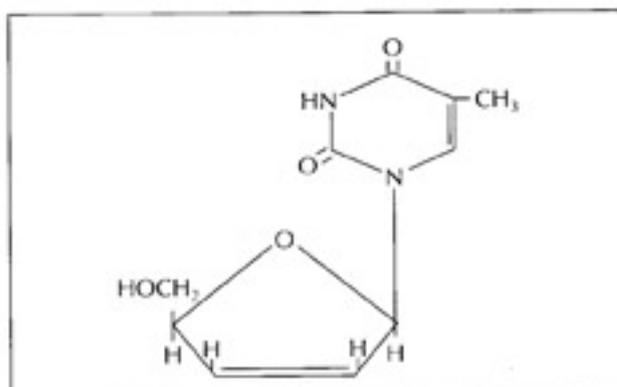


Fig. 1.—Estructura química de la estavudina (d4T).

la 2',3'-didehidro-3'-didesoxitimidina' (fig. 1). La falta del grupo OH- en la posición 3' de la ribosa es fundamental para detener la síntesis del ADN, ya que no permite la adición de más nucleótidos a la cadena una vez que se ha unido el dideoxinucleótido. De esta forma, el d4T inhibe la acción de transcriptasa inversa vírica impidiendo el paso del ARN a ADN¹. Este fármaco, al igual que ZDV, ddI y ddC precisa ser trifosforilado para alcanzar la forma activa. El d4T penetra en el interior de la célula por difusión pasiva, y es sucesivamente fosforilado pasando por las formas monofosfato, difosfato y trifosfato. Este proceso está mediado por kinasas plasmáticas al igual que ZDV, aunque difiere en que el d4T es fosforilado con menor eficiencia. A pesar de ello la acumulación de la forma trifosforilada es equimolar para ambos fármacos con una semivida intracelular parecida, por lo que se ha sugerido una actividad semejante *in vitro* frente al VIH. El d4T no se acumula en la forma monofosfato en el interior de la célula —a diferencia de ZDV— y tampoco —al igual que el ddC— interfiere la fosforilación de la timidina.

Las diferentes cinéticas de fosforilación entre ZDV y d4T determinarán ciertas diferencias en su farmacocinética, discutidas posteriormente.

Se ha comprobado que el d4T trifosfato inhibe *in vitro* la acción de ciertas polimerasas celulares de mamíferos, principalmente la β y gamma polimerasa. Este efecto inhibitorio determina los efectos tóxicos del fármaco^{8, 9}.

Eficacia clínica

Los estudios controlados realizados con d4T para valorar su eficacia y tolerancia, son escasos debido al uso reciente en clínica del fármaco. La mayoría de ellos son en fase I y II, no habiéndose publicado hasta el momento ningún estudio comparativo con otros fármacos antirretrovíricos.

Un primer estudio clínico realizado por Dunkle

y cols.¹⁰ estableció que las dosis de 2 mg/kg/día fue la máxima mejor tolerada, siendo la de 0,5 mg/kg/día la dosis mínima que mostró cierta eficacia clínica, valorada en función de la cifra de linfocitos CD4 y concentración sérica de antígeno p24. Otros estudios han encontrado resultados similares, destacando siempre la dosis de 2 mg/kg/día como la más eficaz con menos efectos adversos¹¹. El estudio en fase I realizado por Browne y cols.¹² en 41 pacientes VIH positivos, fue diseñado en dos fases con el fin de determinar las dosis mejor toleradas con una respuesta clínica satisfactoria. Se administraron diferentes dosis de d4T que oscilaron en un intervalo de 0,5-12 mg/kg/día. El principal efecto adverso que se mostró como factor limitante de la dosis fue la neuropatía periférica, que se manifestó en un 55 % de los pacientes. La dosis mejor tolerada fue la de 2 mg/kg/día, manteniéndose en la mayoría de pacientes las cifras de linfocitos CD4, así como una disminución de la concentración de antígeno p24. Las dosis mayores (8 y 12 mg/kg/día) se asociaron a la aparición de anemia y elevación de las transaminasas. El estudio clínico más reciente, aún no publicado, se ha realizado de forma retrospectiva en 96 pacientes VIH positivos¹³. Los resultados mostraron una elevada incidencia de efectos adversos (58 %), suspendiéndose el tratamiento en un 25 % del total de pacientes. El aumento de linfocitos CD4 se produjo en un 33 % de los pacientes estudiados. Los autores resaltan la necesidad de continuar realizando estudios clínicos, pero comparativos con otros fármacos del mismo grupo, con el fin de determinar el verdadero papel de este fármaco en el tratamiento de la infección del VIH en las fases tempranas de la patología.

Farmacocinética

El d4T es un fármaco que se absorbe rápidamente, alcanzando una biodisponibilidad oral del 80-90 %^{14, 15}. Esta se encuentra disminuida a medida que se incrementa la dosis, al igual que ocurre ZDV¹⁶, ddI¹⁷ y ddC¹⁸, debido —principalmente— a que la penetración en el interior de la célula se realiza mediante una proteína transportadora específica o por difusión simple no facilitada^{19, 21}. Su

semivida biológica oscila entre 1-1,6 horas, siendo muy similar a ZDV, ddI y ddC^{16, 18, 22, 23}. La eliminación del fármaco fue valorada en estudios preclínicos en modelos animales, observándose una excreción mayoritariamente renal del fármaco en forma inalterada, aunque posteriores estudios en humanos han confirmado la eliminación en un 40-45 % a nivel renal en forma activa. Este hecho lo diferencia de ZDV y ddI que se eliminan en mayor parte por vía no renal y del ddC, que sufre una eliminación principalmente renal^{16, 18, 23}.

Estudios realizados tras la administración intravenosa del fármaco indican una distribución del mismo por todo el agua corporal, presentando un volumen de distribución en estado estacionario de 0,53 l/kg, idéntico a ddC, pero menor que ddI y ZDV^{16, 17, 23}.

El d4T, como se ha indicado previamente, debe ser trifosforilado para realizar su acción^{23, 26}. Ello hace que la interpretación de las concentraciones plasmáticas de nucleósidos respecto a las concentraciones con actividad *in vitro* debe ser cautelosa, ya que la actividad del fármaco está condicionada en gran parte por la velocidad de transformación del d4T en su forma activa. Este análogo nucleosídico tiene una baja afinidad por la timidina kinasa, la cual lo transforma en la forma monofosforilada, mientras que el d4T monofosfato tiene una gran afinidad por la timidilato kinasa transformándola rápidamente a la forma activa, por lo que su velocidad de activación viene condicionada por el primer paso^{24, 26}. Esto implica la posibilidad que se puedan utilizar intervalos posológicos más largos de los que predice la simple comparación entre concentraciones plasmáticas y las concentraciones activas *in vitro*¹⁰. En el caso de la ZDV, el paso a la forma monofosfato es rápido, siendo el paso a la forma trifosforilada mucho más lenta por lo que se produce una alta acumulación intracelular de ZDV monofosfato^{24, 25} (tabla I).

Efectos adversos

El efecto adverso limitante de la dosis ha sido la neuropatía periférica en la mayoría de los estudios realizados, aunque en el 90 % de los individuos

Tabla I

Fármaco	Forma activa	Mecanismo de penetración celular	Biodisponibilidad	Semivida plasmática	Volumen de distribución
d4T	Trifosforilada	Difusión pasiva	80-90 %	1-1,6 h	0,53 l/kg
ZDV	Trifosforilada	Difusión pasiva	63 %	1 h	1,3-1,6 l/kg
ddI	Trifosforilada	Difusión pasiva	20-40 %	0,5-2 h	0,76-2,2 l/kg
ddC	Trifosforilada	Difusión activa	88 %	1,2-2 h	0,53 l/kg

que presentaron dicho efecto se pudo reiniciar tratamiento con d4T a dosis más bajas²⁷.

Asimismo se han observado casos de hepatotoxicidad con elevación de transaminasas. También se han descrito casos de anemia utilizando dosis de 8-12 mg/kg/día y requiriendo transfusiones sanguíneas, pero sin necesidad de interrumpir el tratamiento¹⁵.

Las diferencias observadas en el metabolismo del dT4 y ZDV podrían explicar la menor citotoxicidad del dT4 respecto a la ZDV¹².

Conclusión

Aunque el dT4 parece ser un fármaco bien tolerado respecto a los otros análogos nucleosídicos utilizados en la actualidad, se requieren estudios posteriores que determinen el rango terapéutico, el período de aparición de resistencias y los posibles efectos adversos derivados de la administración de este fármaco sólo o bien en combinación con otros fármacos. Actualmente la experiencia clínica en nuestro país se limita a la utilización del fármaco en ensayos clínicos en fase III. La FDA aprobó la utilización del d4T en pacientes VIH positivos de edad superior a trece años, con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 300/mm³, y que hayan presentado intolerancia al resto de nucleósidos o bien una mayor progresión de la infección por VIH. El fármaco se encuentra comercializado en EE.UU. bajo el nombre comercial de Zerit[®].

Bibliografía

1. American Society of Hospital Pharmacists. American Hospital Formulary Service Drug Information 94. Bethesda, 1994; 2501-2.
2. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK y cols. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322:941-9.
3. Richman DD. Zidovudine resistance of human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 5):S507-S512.
4. Gatell JM. Infección por VIH. ¿Cuándo llegará su curación? *Med Clin (Barc)* 1993; 100 supl 1: 35-6.
5. Larder BA, Chesebro B y Richman DD. Susceptibilities of zidovudine-susceptible and resistant human immunodeficiency virus isolates to antiviral agents determined by using a quantitative plaque reduction assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:436-41.
6. Gatell JM. SIDA: Dónde estamos y hacia dónde vamos. *Med Clin (Barc)* 1991; 98:775-7.
7. Cotton DJ y Friedlan GH. Three-Drug Combination Therapy. *Aids Clinical Care* 1993; 5(4):25-7.
8. Selective Action of 2', 3'-Dideoxy-2',3'-dideoxythymidine Triphosphate on Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase and Human Polymerases. *J Biol Chem* 1992; 267:2817-22.

9. Sommadossi JP. Nucleoside Analogs: Similarities and Differences. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl 1):S7-15.
10. Dunkle L, Anderson R, McLaren C y cols. Stavudine (d4T) a promising anti-retroviral agent. VIII International Conference of AIDS, Amsterdam 1992. Abstract WeB1011.
11. Anderson RE, Meyer W, Balch F y cols. Antiviral effects of stavudine (d4T) therapy. VIII International Conference on AIDS, Amsterdam 1992. Abstract WeB1010.
12. Browne M, Mayer KH, Chaffee SD y cols. 2',3'-dideoxy-3'-deoxythymidine (dT4) in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex (ARC): a phase I trial. *J Infect Dis* 1993; 167:21-9.
13. Conant Medical Group. d4T (stavudine) therapy: one large clinic's experience. X International Conference on AIDS, Yokohama 1994, Abstract 003B.
14. Dudley M, Graham K, Kaul S, Geletko S, Dunkle L, Browne M y Mayer K. Pharmacokinetics of stavudine in patients with AIDS or AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1992; 166; 480-5.
15. Sandström E y Öberg B. Antiviral therapy in human immunodeficiency virus infections (part I). *Drugs* 1993; 45(4):488-508.
16. Blum MR, Liao SH, Good SS y De Miranda P. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. *Am J Med* 1988; 85:189-94.
17. Mc Gowman JJ, Tomaszewski JE, Cradock J y cols.: Overview of the preclinical development of an antiretroviral drug, 2',3'-dideoxyinosine. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl 5):S513-25.
18. Klecker RW, Collins JM, Yarchoan RC y cols. Pharmacokinetics of 2', 3'-dideoxycytidine in patients with AIDS and related disorder. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:837-42.
19. Vijayalakshini D y Belt JA. Sodium-dependent nucleoside transport in mouse intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 1988; 263:419-23.
20. Jakobs ES y Paterson ARP. Sodium-dependent, concentrative nucleoside transport in cultured intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 140:1028-35.
21. August EM, Birks EM y Prusoff WH. 3'-deoxythymidin-2'-ene permeation of human lymphocyte H9 cells by nonfacilitated diffusion. *Mol Pharmacol* 1991; 39:246-9.
22. Hartman NR, Yarchoan R, Pluda JM y cols. Pharmacokinetics of 2',3'-dideoxyadenosine and 2',3'-dideoxyinosine in patients with severe immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:647-54.
23. Yarchoan R, Mitsuya H, Myers C y Broder S. Clinical pharmacology of 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine (zidovudine) and related dideoxynucleosides. *N Eng J Med* 1989; 321:726-38.
24. Balzarini J, Herdewijn P y De Clercq E. Differential patterns of intracellular metabolism of 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine and azido-2',3'-dideoxythymidine, two potent anti-human immunodeficiency virus compounds. *J Biol Chem* 1989; 264:6127-33.
25. Ho HT y Hitchcock MJ. Cellular pharmacology of 2',3'-dideoxy-2', 3'-dideoxythymidine, a nucleoside analog active against human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:844-9.
26. August HM, Marongio ME, Lin TS y Prusoff WH. Initial studies on the cellular pharmacology of 3'-deoxythymidin-2'-ene (dT4): a potent and selective inhibitor of human immunodeficiency virus. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:4419-22.
27. Clotet B, Sirena G y Ruiz J. Tratamiento de la infección por el VIH. Inhibidores de la transcriptasa inversa. Análogos de los nucleósidos. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D y Miró JM. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina 1994; 304.

Formulaciones tópicas de anestésicos locales: crema Emla

Llopis M*, Marfagón N** y Herreros de Tejada A***

* Licenciada en Farmacia. Residente 3.º año. ** Marfagón. Licenciada en Farmacia. Jefe de Sección. *** Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La crema Emla es una mezcla eutéctica al 5 % a partes iguales de los anestésicos locales lidocaína y prilocaína. Su indicación principal es la anestesia de piel intacta para diversos procedimientos quirúrgicos menores, especialmente punciones y canulaciones venosas. También se utiliza, sólo en adultos, en la mucosa genital, para el tratamiento de lesiones localizadas.

Aunque no está comercializada en España, y sólo recientemente ha sido introducida en los Estados Unidos, es muy utilizada tanto en Canadá como en diversos países europeos.

El hecho de estar formulada como crema facilita enormemente su aplicación y la hace especialmente indicada para pacientes pediátricos.

La necesidad de un tiempo de espera para que sea efectiva impide su utilización cuando se requiere una anestesia local inmediata.

Por tratarse de una preparación tópica, sus efectos adversos más relevantes son de tipo local, causando empaldecimiento o eritema transitorios. Sin embargo, la posibilidad de inducir metahemoglobinemia, atribuida principalmente al metabolito de prilocaína o-toluidina, desaconseja su utilización en niños menores de tres meses.

Palabras clave: **Anestesia tópica. Crema Emla. Dolor. Lidocaína. Prilocaína.**

Rev O.F.I.L. 1995. Vol. 5; 2: 93-100

TOPICAL FORMULATIONS OF LOCAL ANAESTHETICS: EMLA CREAM

Abstract

Emla cream is a 5 % eutectic mixture of the local anaesthetics lidocaine and prilocaine in equal shares. Its main indication is to provide anaesthesia on normal intact skin for minor surgical procedures, particularly venipuncture and intravenous cannulation. It is also applied to genital mucosa for the treatment of localized lesions, only in adults.

Although it is not available in Spain, and only recently it has been marke-

ted in the United States, Emla cream is widely used in Canada and several european countries.

Because it is formulaed as a cream, it is a very easy to use being specially suitable for children.

The lag time needed to achieve effective anaesthesia prevents its use if immediate effect is required.

As a topical preparation, the foremost side effects are local skin reactions such as transient pallor or erythema. However, the chance of inducing methemoglobinemia attributed to one of the prilocaine metabolites, o-toluidine, prohibits its use in infants younger than 3 month.

Key words: **Local anaesthesia. Emla cream. Pain. Lidocaine. Prilocaine.**

Introducción

Varios han sido los intentos por conseguir una analgesia efectiva que evite el dolor que causan muchos procedimientos médicos tanto de diagnóstico como de tratamiento.

La investigación farmacéutica en el campo de la formulación galénica orientada a la obtención de fórmulas tópicas de anestésicos locales ha dado un nuevo paso en este sentido con la elaboración de la crema Emla.

La crema Emla es una mezcla eutéctica al 5 % de los anestésicos locales lidocaína y prilocaína, a partir iguales de 2,5 %.

Esta crema es una emulsión del tipo aceite/agua en la que los anestésicos son la fase lipófila. Estos dos anestésicos, al ser combinados entre sí a temperatura mayor de 16 °C en forma de polvo cristalino, dan lugar a una mezcla líquida, es decir, que el punto de fusión de la mezcla es más bajo que el de cada uno de los ingredientes por separado, esto es, forman una mezcla eutéctica (fig. 1).

Aunque es la forma catiónica la que bloquea la transmisión del impulso nervioso, se necesita que los anestésicos estén en forma no iónica para difundir a través de las membranas celulares.

La ventaja de esta preparación reside en que los

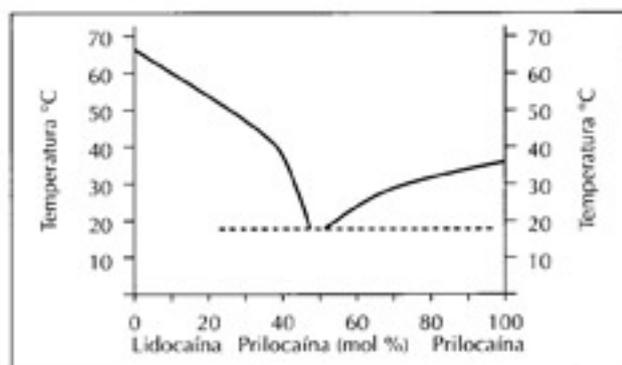


Fig. 1.—Diagrama de fases del sistema lidocaína/prilocaína. A la concentración aproximada de 50 mol % de prilocaína mezclada con lidocaína, el sistema es líquido a 18 °C. A concentraciones mayores o menores de ambos anestésicos, la mezcla es sólida en forma cristalina.

anestésicos son utilizados como base, no protonados, consiguiendo de este modo aumentar la concentración en el lugar de acción y así obtener una mayor efectividad analgésica. El poder disponer de los anestésicos en estado líquido evita la necesidad de disolverlos previamente en una fase grasa para formar la emulsión con el agua. Con ello se consigue:

- Aumentar la concentración de los anestésicos locales en la fase dispersa de la emulsión, pasando de 20 % en otras preparaciones tópicas de lidocaína, a 80 % de lidocaína y prilocaína en esta crema.
- Disponer de una fase dispersa formada por gotículas de diámetro pequeño, 1 micra, y muy uniforme.
- Prevenir que el disolvente lipófilo disminuya, por afinidad, la cesión de los anestésicos.
- Mantener baja la concentración total de los anestésicos en la preparación (5 %), lo que reduce el riesgo de toxicidad.
- Favorecer, por el alto contenido de agua en esta crema, la absorción de la mezcla de anestésicos a través de la piel.

Aunque se han conseguido mezclas eutécticas con diferentes anestésicos locales, e incluso combinaciones de más de dos sustancias, la elección de estos dos fármacos se han hecho por sus conocidos márgenes de seguridad.

Tanto lidocaína como prilocaína son anestésicos locales del tipo enlace amídico (fig. 2). El valor de sus pKa es 7,9 siendo por tanto bases débiles. Los diferentes coeficientes de reparto, 2,9 para la lidocaína y 0,4 para la prilocaína (en n-heptano/tampón pH 7,4), condicionan su distinto comportamiento en cuanto a absorción y difusión en los tejidos.

La crema Emla contiene lidocaína y prilocaína 50:50, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno como emulgente, un espesante, carboxipolimetileno, hidróxido sódico para ajustar el pH a 9, y agua (tabla I).

Se aplica con un vendaje oclusivo y se mantie-

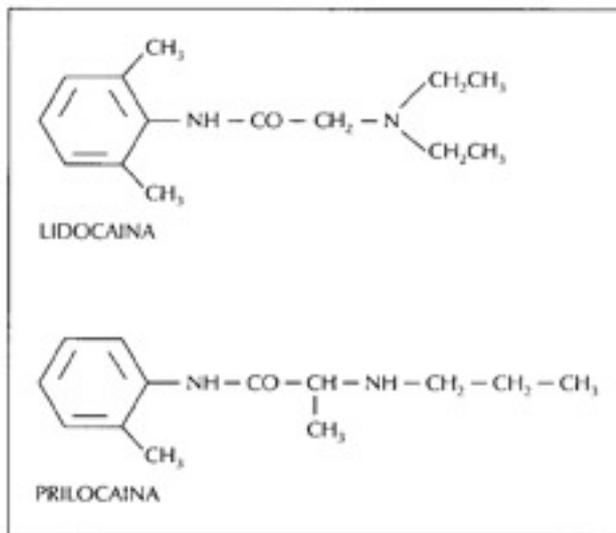


Fig. 2.—Fórmula estructural de lidocaína y prilocaína.

ne durante un tiempo variable. La dosificación recomendada es de 1-2 g por cada 10 cm² de piel. La mayor profundidad de analgesia, 5 mm, parece conseguirse a los treinta minutos de una aplicación de noventa minutos, o durante los sesenta minutos siguientes a una aplicación de ciento veinte minutos¹.

Mecanismo de acción

La analgesia se consigue por cesión y posterior difusión en pidermis y dermis de los anestésicos que, al acumularse en la vecindad de los receptores dérmicos del dolor y de terminaciones nerviosas, estabilizan las membranas neuronales por inhibición del flujo iónico necesario para la iniciación y conducción de los impulsos dolorosos.

Farmacocinética

Al tratarse de una preparación tópica que debe atravesar los tejidos, es importante conocer la velocidad de absorción percutánea, así como el tiempo de inicio del efecto analgésico y el momento de mayor efectividad para poder determinar la mejor formulación del preparado, la cantidad que debe aplicarse y el tiempo que debe estar en contacto con la zona a tratar. Además tam-

bién es interesante saber las concentraciones sistémicas que pueden alcanzarse.

Absorción y distribución. Aunque la cantidad de prilocaína absorbida para un tiempo determinado es mayor que la de lidocaína, su mayor volumen de distribución y su aclaramiento más rápido hacen que su concentración plasmática sea menor que la de prilocaína², pero en ambos casos las concentraciones máximas son entre 10 y 100 veces menores que las consideradas tóxicas^{3,5}. Si la crema Emla se utiliza siguiendo las instrucciones recomendadas, las concentraciones máximas alcanzadas son, en relación a las tóxicas, aproximadamente 1/20 para la lidocaína y 1/36 para la prilocaína⁶.

Ambos anestésicos atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria.

La velocidad de absorción así como la cantidad absorbida dependen no sólo de las características de la preparación galénica y del modo y tiempo de aplicación, sino también de la extensión del área cubierta, del espesor del estrato córneo y del estado de la piel a la que se aplica la crema.

También se han observado diferencias interindividuales.

En el estudio realizado por Hellgren y cols.⁷ con niños negros, se aplicó la crema Emla durante ciento veinte minutos para prevenir la disminución en su absorción motivada por el estrato córneo más denso y compacto de la piel negra. Obtuvieron porcentajes similares de eficacia que la aplicación durante sesenta minutos a niños blancos.

1. Aplicación a distintas membranas

Como ya se ha indicado, la crema Emla se aplica principalmente sobre piel intacta. Se han apreciado variaciones regionales en cuanto a la eficacia analgésica, siendo el flujo sanguíneo de la zona y el espesor de epidermis y dermis los factores responsables. Un flujo sanguíneo elevado conlleva una menor eficacia debido al efecto de lavado de los anestésicos en la zona^{1,6}. El espesor de las capas epidérmica y dérmica afecta a la penetración y difusión de la crema.

También hay que considerar el estado fisiopatológico de la piel. Así, se ha observado que los pacientes con dermatitis atópica, psoriasis, eczema o inflamación muestran un tiempo de inicio de la acción más corto y una mayor absorción pues la piel es más permeable⁹.

Aplicada a mucosas el tiempo necesario es menor. Para el pliegue bucal inferior fueron necesarios dos minutos de aplicación¹⁰. En la mucosa labial el efecto se consiguió a los trece-catorce minutos tras la aplicación¹¹. En la mucosa nasal se aplicó durante tres minutos¹². Aplicada a la membrana timpánica durante veinte-cuarenta y cinco minutos se consiguió una anestesia completa.

Tabla I. Comparación de 1 g de crema Emla®

Composición	Cantidad (mg)
Lidocaína	25
Prilocaína	25
Ester de polioxietileno (Arlactone 289®)	19
Carboxipolimetileno (Carbopol 934®)	10
Hidróxido sódico para pH 9	
Agua destilada csp 1 g	

Aunque no hay licencia para su uso en cérvix, se ha utilizado en un estudio para comprobar su eficacia en el tratamiento de neoplasias intraepiteliales¹³. En este caso se aplicó con una torunda de algodón y se mantuvo en el sitio durante diez minutos. Para el tratamiento de adhesiones prepuciales se aplicó durante sesenta minutos¹⁴.

2. Influencia de la concentración

Este factor ha sido estudiado por diversos autores. En un estudio llevado a cabo por Evers y cols., en el que se utilizaron pruebas de pinchado, fueron efectivas las emulsiones al 2,5 y 5 %, mientras que las de concentración más baja así como el placebo no lo fueron⁵.

3. Influencia de la viscosidad

En este mismo estudio de Evers se modificó la viscosidad añadiendo Carbopol en tres distintas concentraciones; así se obtuvieron tres tipos de formulaciones: emulsión (sin agente viscosizante), loción y crema. Las tres fueron comparadas con una pomada de lidocaína al 5 % y un placebo. No se observó ninguna variación en la analgesia dérmica obtenida motivada por la adición del agente viscosizante⁵.

4. Influencia del tiempo y modo de aplicación

Se han realizado diversos estudios variando tanto el tiempo de aplicación de la crema Emla como el tiempo de espera desde que es retirada hasta la realización del procedimiento quirúrgico. Esto puede afectar tanto a la duración de la analgesia como a la profundidad de la misma.

En el estudio ya citado de Evers se observó escasa analgesia dérmica en el momento de retirar el vendaje si éste había permanecido durante treinta minutos, pero la efectividad aumentó al realizar la prueba al cabo de treinta minutos. Si el vendaje permanecía durante sesenta minutos, la anestesia aparecía en el momento de ser retirado.

El trabajo realizado por Bjerling para determinar el intervalo de tiempo de aplicación óptimo da el resultado ya indicado en la introducción¹.

La crema Emla se utiliza con un vendaje oclusivo. Chang y cols. realizaron un estudio para determinar la eficacia analgésica así como las reacciones locales según se aplique con un parche oclusivo convencional o en parches ya preparados de Emla. En los dos casos, el tiempo de aplicación fue de sesenta minutos. Tanto los pacientes como el observador utilizaron una escala verbal para valorar el dolor. No se apreciaron diferencias entre los dos tratamientos ni respecto a efectividad ni respecto a reacciones locales¹⁵.

Metabolismo. No se conoce si estos anestésicos son metabolizados en piel. La lidocaína es metabolizada en hígado. La prilocaína en hígado y riñón. Dos metabolitos de esta última, la 2-metilnilina (orto-toluidina), principalmente, y la 4-hidroxi-2-metilnilina, pueden producir metahemoglobinemia. Por ello no se recomienda su uso en pacientes de muy corta edad que tomen concomitantemente fármacos metahemoglobinizantes o que tengan deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa. Tampoco en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones

Como ya se ha indicado, el uso concomitante de la crema Emla con fármacos que puedan inducir metahemoglobinemia (tabla II) aumenta el riesgo de aparición de este efecto adverso.

El uso de anestésicos generales con la crema Emla puede enmascarar síntomas de toxicidad en el sistema nervioso central inducidos por absorción excesiva de los anestésicos locales componentes de la crema.

También debe ser utilizada con precaución en pacientes tratados con antiarrítmicos de las clases I (procainamida, mexiletina) por ser aditiva su toxicidad en el sistema nervioso central, o de la clase III (amiodarona) pues tiene efectos aditivos en la depresión de la conducción en el nodo sinusal¹⁶.

En general, los anestésicos locales con estructura similar pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

Alteración de parámetros bioquímicos

Amdisen y cols. realizaron un estudio con muestras de sangre tomadas antes y después de aplicar la crema. No se observaron alteraciones relevantes en ninguno de los parámetros valorados¹⁷.

La aplicación de los anestésicos locales previa a la realización de pruebas cutáneas puede reducir

Tabla II. Fármacos inductores de metahemoglobinemia

Acido paraminosalicílico
Benzocaína
Cloroquina
Dapsona
Fenitoína
Fenobarbital
Nitratos y nitritos
Paracetamol
Primaquina
Quinina
Sulfonamidas (las de mayor trascendencia clínica)

la inflamación inducida por la histamina utilizada como control positivo en dichas pruebas. Esto puede llevar a interpretar como falso negativo el resultado de una prueba débilmente positiva.

Efectos adversos

Al tratarse de una preparación de dos anestésicos locales, los efectos adversos de la crema Emla se deberán principalmente a sus dos componentes. También pueden aparecer otros efectos debidos al modo de aplicación.

Son bastante improbables efectos de tipo sistémico si se utiliza siguiendo las recomendaciones para su administración, pero si la concentración plasmática de los anestésicos es suficientemente elevada puede aparecer toxicidad del sistema nervioso central o depresión cardiovascular.

De los efectos adversos sistémicos, el más preocupante y que requiere atención médica es la aparición de metahemoglobinemia, aunque su incidencia es escasa. Si es leve, el signo más aparente es la cianosis, pero si se trata de una metahemoglobinemia severa o si el paciente no tolera la reducción en la capacidad de transporte de oxígeno, aparecen además otros signos como: taquicardia, disnea, náuseas, mareo, dolor de cabeza y estado mental alterado.

Se ha descrito el caso de un bebé de tres meses que desarrolló metahemoglobinemia, con una concentración de hemoglobina del 28 %, tras la aplicación de 5 g de crema. Este paciente recibía también tratamiento con una sulfonamida¹⁸.

Otro estudio¹⁹ demostró también un ligero aumento en la concentración de metahemoglobina (2 %) en bebés de tres-doce meses tratados con 2 g de crema, que se mantuvo hasta doce horas después de su aplicación.

Este mismo aumento sostenido fue observado por Frayling y cols.; veinticuatro horas después de la aplicación de 5 g de crema a niños de uno a seis años, pudo medirse un aumento pequeño pero significativo en la concentración de metahemoglobinemia²⁰. Aunque estos pacientes sufrieron cirugía con anestesia general y es posible que otros fármacos utilizados estuvieran implicados²¹, este hecho lleva a pensar en la posibilidad de un efecto acumulativo en niños que reciban esta crema de forma continuada. Por ello y aunque estas concentraciones de metahemoglobina no fueron clínicamente significativas, se recomienda utilizar con precaución en niños pequeños, así como no utilizarla en menores de tres meses.

El principal efecto adverso derivado de la aplicación tópica parece ser el relacionado con la alteración del flujo sanguíneo de la zona tratada. Varios autores han descrito la aparición de un em-

palidecimiento transitorio al retirar el vendaje oclusivo.

Bjerring y cols. investigaron los efectos vasculares de esta mezcla eutéctica en nueve voluntarios sanos observando una respuesta vascular bifásica. Inicialmente apareció empalidecimiento de la piel, reflejo de una vasoconstricción, que fue máximo para un tiempo de aplicación de 1,5 horas. Las aplicaciones más prolongadas produjeron eritema; la de tres horas necesitó otras dos horas para hacerse manifiesto mientras que en la de cuatro horas o más el eritema estaba presente desde el momento de retirar el vendaje.

La vasoconstricción inicial también fue observada en los grupos con placebo y crema hidratante aplicados con vendaje oclusivo, pero no al aplicar dicho vendaje solo. El eritema, sin embargo, sólo apareció en el caso de la crema Emla⁹.

Maunuksela y cols. observaron un ligero empalidecimiento tanto con la crema Emla como con la crema placebo, considerando que podría en parte ser debido a la humedad acumulada bajo el vendaje oclusivo.

En el estudio realizado por Villada y cols. con 50 voluntarios sanos, el empalidecimiento se manifestó en un 66 % de los sujetos tratados con la crema Emla y sólo en un 6 % de los tratados con el vehículo placebo. El enrojecimiento apareció en un 34 % de los tratados con Emla frente a un 2 % de los tratados con placebo²².

Otros efectos adversos de tipo local descritos son edema, erupciones cutáneas, sensación de calor y picor, todos ellos en muy bajo porcentaje y de tipo transitorio.

Experiencia clínica

Desde que en 1981 Broberg y Evers patentaran la mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína²³, diversos equipos de investigadores la han utilizado en diferentes tipos de estudios tanto para valorar sus propiedades analgésicas en distintos tipos de procedimientos médicos y quirúrgicos como para conocer sus efectos sobre la piel y mucosas, vasculatura dérmica o posibles interferencias en la determinación de parámetros bioquímicos. También ha sido objeto de trabajos compilatorios de revisión en diversos países²⁴⁻²⁶.

El miedo al dolor, motivado por inyecciones y otros procedimientos invasivos dolorosos, es muchas veces para los niños mayor motivo de preocupación y ansiedad que la enfermedad en sí, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas que precisan punciones continuas para extracciones de muestras de sangre o tratamientos intravenosos. Estos procedimientos pueden resultar a menudo experiencias muy traumáticas. Por ello, el advenimiento de esta preparación de apli-

cación tópica ha resultado de gran utilidad para estos casos. En la actualidad, la crema Emla es empleada de forma habitual en los hospitales de diversos países occidentales.

Varios han sido ya los estudios realizados con la crema Emla en niños.

En 1986, Maunuksela y cols.²⁷ realizaron un estudio con 60 niños y niñas de edades comprendidas entre cuatro y diez años a los que se iba a practicar una canulación venosa. Fueron distribuidos al azar en dos grupos de 30. En uno de ellos se utilizó crema Emla y en el otro una crema placebo en la que los anestésicos fueron sustituidos por aceite Miglyol R 812.

Las cremas fueron aplicadas en una capa gruesa cubriendo la piel para crear un vendaje oclusivo. A los sesenta minutos fueron retiradas y se practicó la canulación venosa sin haber administrado premedicación analgésica.

El dolor fue valorado tanto por el anestésista que realizaba la canulación como por el paciente utilizando una escala verbal y dos escalas visuales. La valoración del anestésista resultó favorable hacia la crema Emla. En los pacientes de cuatro a seis años no se observó diferencia entre los dos grupos pero sí resultó favorable hacia Emla en los siete a diez años.

En 1990, Robieux y cols.²⁸ publicaron su experiencia en el uso de la crema Emla en pacientes pediátricos ambulatorios, demostrando que si bien la espera de sesenta minutos no puede ser obviamente realizada en una emergencia, en pacientes que acuden a las consultas ambulatorias previa cita es sencillo programar el momento de aplicación de la crema para que transcurra ese tiempo, bien aplicándola en casa antes de acudir, bien al realizar el registro, convirtiendo el tiempo de espera en un tiempo útil.

Asimismo ha resultaba eficaz en punciones lumbares²⁹⁻³¹ o en la inserción de reservorios subcutáneos³¹.

La crema Emla también ha sido valorada en diversos procedimientos realizados en adultos.

En 1990, Smith y cols.³² compararon su eficacia frente a una infiltración de lidocaína en el dolor por canulación arterial en adultos. Los pacientes fueron distribuidos en cuatro grupos y se les aplicó: crema Emla; crema Emla e infiltración de salino al 0,9 %; crema Emla e infiltración de lidocaína al 1 %; crema placebo e infiltración de lidocaína al 1 %.

Las cremas fueron aplicadas al menos sesenta minutos bajo vendaje oclusivo. Antes de realizar la canulación se retiraba y se practicaba la infiltración a los pacientes de los grupos 2, 3 y 4.

Los pacientes valoraron el dolor mediante una escala visual al mismo tiempo que un observador

independiente lo hacía utilizando una escala verbal. Los resultados obtenidos con ambas escalas son más bajos en el grupo tratado con crema Emla, que parece además ser más efectiva que la infiltración de lidocaína.

En el trabajo realizado por Hallen y cols.³³ con adultos voluntarios a los que les fue practicada una canulación venosa, la crema Emla dio, comparada con el placebo, puntuaciones más bajas en la escala de valoración del dolor utilizada en 28 de los 31 voluntarios, siendo considerada como igual de efectiva que el placebo por los tres restantes.

Se ha mostrado igualmente eficaz en reducir el dolor producido por inyecciones subcutáneas en adultos voluntarios así como por inyecciones intramusculares.

Taddio y cols.³⁴ probaron la capacidad de la crema Emla en aliviar el dolor producido por la inyección subcutánea de 1 ml de una solución de cloruro sódico 0,9 %. Se aplicó a cada uno de los voluntarios la crema Emla en un brazo y la crema placebo en el otro, ambas con vendaje oclusivo. Tras 60-75 minutos se retiraron los vendajes y se inyectó la solución. Los sujetos valoraron el dolor con una escala visual. Aunque Emla sí disminuyó el dolor por venopunción, el debido a la inyección de la solución salina no varió significativamente.

En otro estudio realizado por la misma investigadora³⁵ se valoró el dolor producido por la aplicación intramuscular de la vacuna del virus de la gripe en el brazo a 60 voluntarios. La crema Emla se asoció con menor dolor tanto en la inserción de la aguja como en la inyección de la vacuna, siendo correlativas significativamente ambas puntuaciones.

Ha sido comparada con lidocaína subcutánea (2 %), sola o acompañada de infiltración, en anestesia epidural para partos³⁶. No hubo diferencias significativas en las valoraciones hechas tanto por las pacientes, las matronas o los anestésistas.

Su utilización en mucosa genital para proporcionar anestesia local se refleja en diversos estudios como el ya citado de Sarkar para el tratamiento de neoplasias intraepiteliales cervicales con láser de dióxido de carbono³⁵. Los autores destacan la ventaja que supone anestesiar la zona con una crema pues evita no sólo el dolor causado por la infiltración de un anestésico sino también el posible sangrado del lugar de la punción.

Rylander y cols.³⁷ la han utilizado en el tratamiento de condilomas acuminados (verrugas venéreas). El grado de anestesia más efectivo se obtuvo a los cinco-quince minutos de la aplicación de la crema. En todos los casos el dolor fue menor que con placebo.

También ha resultado un anestésico útil en diversos procedimientos quirúrgicos dermatológicos como la obtención de piel para injertos³⁸, el

curetaje de las lesiones de molusco contagioso^{39,40}, el tratamiento de angiomias faciales con láser de argón^{41,42}, el debridamiento de úlceras de origen venoso o arterial de las piernas⁴³ o en el tratamiento por diatermia del hirsutismo facial⁴⁴.

En cirugía otorrinolaringológica se ha probado del mismo modo la eficacia de la crema Emla.

Premachandra y cols.⁴⁵ la emplearon para aliviar el dolor por otitis externa y anestesiar el canal auditivo para proceder a su limpieza.

Su efectividad en miringotomía fue comparada con cocaína al 5 % por Whittet. Aunque el resultado fue favorable para la crema Emla, no alcanzó significación estadística⁴⁶. Sin embargo, y debido a los efectos ototóxicos observados en los estudios con animales, no se recomienda en ninguna situación clínica en la que haya penetración o migración, a través del tímpano, al oído medio.

También ha sido utilizada para manipular huesos nasales fracturados. El-Kholy⁴⁷ aplicó la crema Emla en la piel de la nariz con vendaje oclusivo durante una hora. En este estudio, la mucosa nasal fue tratada con una solución de cocaína al 5 %.

Hay que destacar, por otro lado, el trabajo de Irsfeld en el que se compara la aplicación de la crema Emla con otro método de anestesia no invasivo: iontoforesis de lidocaína al 5 %⁴⁸. Estos autores estudiaron en seis voluntarios sanos tanto la supresión del dolor causado por la punción venosa como el debido a la inyección intravenosa de una solución salina hiperosmolar (2.500 mosmol/kg). La crema Emla fue aplicada en la piel sobre la vena objeto del estudio durante una hora bajo vendaje oclusivo. La lidocaína para iontoforesis se añadió a papel secante, que fue colocado igualmente sobre la vena.

En este estudio, la crema Emla resultó eficaz en suprimir el dolor causado por la punción venosa, pero no el debido a la inyección de la solución hiperosmolar, mientras que la iontoforesis con lidocaína al 5 % suprimió el de ambos.

Los autores también señalan que la aplicación iontoforética de anestésicos locales es efectiva en diez minutos cuando la crema Emla requiere un tiempo bastante más largo para ser eficaz.

Conclusiones

La crema Emla es un anestésico tópico efectivo para diversos procedimientos menores quirúrgicos. Su eficacia ha sido comprobada en diversos estudios tanto en adultos como en niños, resultando particularmente útil en estos últimos ya que su modo de aplicación, totalmente indoloro, evita la ansiedad que conllevan los procedimientos médicos y quirúrgicos invasivos y puede así contribuir al éxito de dichas operaciones; sin embargo,

la ausencia de dolor no significa necesariamente mejor colaboración por parte del paciente.

Comparada con otros procedimientos de analgesia tópica, como lidocaína en infiltración, la crema Emla consigue una analgesia similar aunque, al requerir un tiempo para producir su acción anestésica, no puede ser utilizada en los casos en que sea necesario un efecto inmediato. Aun siendo mucho más agradable su aplicación para el paciente, debería considerarse su costo y conveniencia en su uso para adultos.

Su perfil de tolerancia es muy favorable, siendo sus efectos adversos más frecuentes las alteraciones transitorias del flujo sanguíneo local. La posibilidad de inducir metahemoglobinemia hace que esté contraindicado su uso en niños menores de tres meses por su menor capacidad de metabolización, en sujetos jóvenes deficientes en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa o en casos de insuficiencia hepática severa.

Bibliografía

1. Bjerring P y Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of Emla cream. *Br J Anaesth* 1990; 64:173-7.
2. The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI-Vol. 1, 14th ed. Rockville, MD 20852, 1994.
3. Haugstvedt S, Friman AM y Danielson K. Plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and analgesic effect after dermal application of Emla cream 5 % for surgical removal of mollusca in children. *Zeitschrift für Kinderchirurgie* 1990; 45:148-50.
4. Holm J, Andren B y Grafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, Emla. *Acta Derm Venereol* 1990; 670:132-6.
5. Juhlin L, Hägglund G y Evers H. Absorption of lidocaine and prilocaine after application of a eutectic mixture of local anesthetics (Emla) on normal and diseased skin. *Acta Derm Venereol* 1989; 69:18-22.
6. Medical Economics Data Production Company. Physicians' Desk Reference. 40th ed. Montvale, NJ 07645, 1994.
7. Hellgren U, Kihamia CM, Premji Z y Danielson K. Local anaesthetic cream for the alleviation of pain during venepuncture in Tanzanian schoolchildren. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:205-6.
8. Evers H, von Dardel O, Juhlin L, Ohlson L y Vinnars E. Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lignocaine and prilocaine (Emla). *Br J Anaesth* 1985; 57:997-1005.
9. Bjerring P, Andersen PH y Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with Emla cream. *Br J Anaesth* 1989; 63:655-60.
10. Holst A y Evers H. Experimental studies of new topical anaesthetics on the oral mucosa. *Swedish Dental Journal* 1985; 9:185-91.
11. Haasio J, Jokinen T, Numminen M y Rosenberg PH. Topical anaesthesia of gingival mucosa by 5 % eutectic mixture of lignocaine and prilocaine or by 10 % lignocaine spray. *Br J Oral Maxillo Surg* 1990; 28:99-101.
12. Randell T, Yli-Hankala A, Valli H y Lindgren L. Topical anaesthesia of the nasal mucosa for fiberoptic airway endoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 68:164-7.
13. Sarkar PK. Topical anaesthesia with lignocaine-prilocaine cream (Emla) for carbon dioxide treatment to the cervix—a pilot study—. *BJCP* 1990; 44(9):352-3.
14. MacKinlay GA. Save the prepuce. Painless separation of preputial adhesions in the outpatient clinic. *BMJ* 1988; 297:590-1.

15. Chang PC, Goresky GV, O'Connor G, Pyesmani DA, Rogers PC y Stewart JA. A multicentre randomized study of single-unit dose package of Emla patch vs Emla 5 % cream for venepuncture in children. *Can J Anaesth* 1994; 41(1):59-63.
16. Harsten PD y Horn JR. Drug interactions. 6^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
17. Amdisen A y Glud V. No influence from topical application of Emla cream before blood sampling on routine clinical chemistry and haematology measurements. *Eur J Clin Pharmacology* 1991; 41:619-20.
18. Jakobson B y Nilsson A. Methaemoglobinaemia associated with a prilocaine-lidocaine cream and trimethoprim-sulphamethoxazole. A case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:453-5.
19. Engberg G, Danielson S, Henneberg S y Nilsson A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5 % lidocaine-prilocaine cream (Emla). *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31:624-8.
20. Frayling IM, Addison GM, Chatterjee K y Meakin G. Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lidocaine cream. *BMJ* 1990; 301:153.
21. Radford M y Pinder AM. Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lidocaine cream. *BMJ* 1990; 301:495.
22. Villada G, Zetlaoui J y Reyuz J. Local blanching after epicutaneous application of Emla cream. A double-blind randomized study among 50 healthy volunteers. *Dermatologica* 1990; 181:38-40.
23. Broberg F y Evers H. European patent n.º 0002425, 1981.
24. Buckley M y Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (Emla). *Drugs* 1993; 46(1):126-51.
25. Drug Reviews from The Formulary, Inc. Hospital Pharmacy 1993; 28:578-82.
26. Gajraj NM, Pennant JH y Watcha MF. Eutectic Mixture of local anaesthetics (Emla) cream. *Anaesth Analg* 1994; 78:574-83.
27. Maunúselä EL y Korpela R. Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (Emla) in children. *Br J Anaesth* 1986; 58:1242-5.
28. Robieux IC, Kuman R, Rhadakrishnan S y Koren G. The feasibility of using Emla cream in pediatric outpatient clinics. *Can J Hosp Pharm* 1990; 5:235-6.
29. Kapelushnik J, Koren G, Solih H y cols. Evaluating the efficacy in alleviating pain associated with lumbar puncture: comparison of open and double-blinded protocols in children. *Pain* 1990; 42:31-4.
30. Price HV. Lignocaine-prilocaine cream for lumbar puncture in children. *Lancet* 1988; May 21:1174.
31. Halperin DL, Koren G, Atlas D y cols. Topical skin anesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children. *Pediatrics* 1989; 84:281-4.
32. Smith M, Gray BM y Ingram S Jewkes. Double-blind comparison of topical lignocaine-prilocaine cream (Emla) and lignocaine infiltration for arterial cannulation in adults. *Br J Anaesth* 1990; 65:240-2.
33. Hallen B, Carlsson P y Uppfeldt A. Clinical study of lignocaine-prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture. *Br J Anaesth* 1985; 57:326-8.
34. Taddio A, Robieux I y Koren G. Effect of lidocaine-prilocaine cream on pain from subcutaneous injection. *Clin Pharm* 1992; 11:347-9.
35. Taddio A, Nulman I, Reid E, Shaw J y Kore G. Effect of lidocaine-prilocaine cream (Emla) on pain of intramuscular Fluzone injection. *Can J Hosp Pharm* 1992; 45:227-30.
36. Ralston SJ y Head-Rapson AG. Use of Emla cream for skin anaesthesia prior to extradural insertion in labour. *Anaesthesia* 1993; 48:65-7.
37. Rylander E, Sjöberg I, Lillieborg S y Stockman O. Local anaesthesia of the genital mucosa with a lidocaine/prilocaine cream (Emla) for laser treatment of condylomata acuminata: a placebo-controlled study. *Obstet & Gynecol* 1990; 75:302-6.
38. Öhlsén L, Englesson S y Evers H. An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream (Emla) for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19:201.
39. Rosdahl I, Edman B, Gisslén H y cols. Curettage of molluscum contagiosum in children: analgesia by topical application of a lidocaine/prilocaine cream (Emla). *Acta Derm Venereol* 1988; 68:149-53.
40. De Waard-van der Spek FB, Orsage AP, Lillieborg S y cols. Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (Emla) for analgesia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:685-8.
41. Ashinoff R y Geronemus RG. Effect of the topical anesthetic Emla on the efficacy of pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:1008-11.
42. Tan OT y Stafford TJ. Emla for laser treatment of portwine stains in children. *Lasers Surg Med* 1992; 5:43-8.
43. Holm J, Andrén B y Crafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, Emla. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:132-6.
44. Hjorth N, Haring M y Han A. Epilation of upper lip hirsutism with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine used as a topical anesthetic. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:809-11.
45. Premachandra DJ. Use of Emla cream as an analgesic in the management of painful otitis externa. *J Laryngol Otol* 1990; 104:887-8.
46. Whittet HB, Williams HO y Wright A. An evaluation of topical anaesthesia for myringotomy. *Clin Otolaryngol* 1988; 13:481-4.
47. El-Kholy A. Manipulation of the fractured nose using topical local anaesthesia. *J Laryngol Otol* 1989; 103:850-1.
48. Isfeld S, Klement W y Liplert P. Dermal anaesthesia: comparison of Emla cream with iontophoretic local anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71:375-8.

Cursos y Congresos

INFORME SOBRE EL 1.º SEMINARIO DE INTRODUCCION A LA CALIDAD DE LA ATENCION FARMACEUTICA EN HOSPITALES

El 1.º Seminario sobre Calidad de Atención Farmacéutica en Hospitales fue organizado por O.F.I.L. filial Argentina y se realizó en Buenos Aires del 17 al 19 de abril del corriente año.

Para la realización de este encuentro contamos con la presencia de dos colegas españolas, la doctora María Esperanza Jiménez Caballero y la doctora Berta Cuña Estévez. Ambas son expertas en el tema, docentes de los cursos de esta especialidad en su país y autoras de una serie de publicaciones y trabajos científicos sobre garantía de calidad.

Fue fundamental la participación de la doctora Ilena Santich como asesora científica y colaboradora en la programación y organización del seminario.

Auspiciaron este encuentro el Ministerio de Salud y Acción Social, la Organización Panamericana para la Salud-OPS/OMS, la Confederación Farmacéutica Argentina-COFA, los colegios de Farmacéuticos de la capital federal y de la provincia de Buenos Aires y la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital-AAFH. La O.F.I.L. sede España, a través del doctor Joaquín Ronda Beltrán, colaboró en la gestión que hiciera efectivo el viaje de las docentes españolas.

El acto de apertura contó con la presencia de importantes personalidades tales como: el doctor Alberto Mazza, ministro de Salud y Acción Social de la Nación; el doctor Henri Juval representante en Argentina de la OPS/OMS; el doctor Mario Castell, presidente de la COFA, quienes junto a la doctora Ana María Menéndez, presidente de O.F.I.L., pronunciaron palabras de bienvenida e inauguraron el seminario.

Es la primera vez que un ministro de salud de la nación preside la mesa de una actividad de actualización de O.F.I.L. El doctor Mazza agradeció la invitación y destacó la importancia del rol protagónico que les cabe a los farmacéuticos en el equipo de salud como participantes indispensables para garantizar los tratamientos farmacológicos dentro de parámetros de calidad y con una adecuada relación costo/beneficio.

El seminario se desarrolló en tres módulos con exposiciones teóricas, ejercicios en grupos de trabajo y exposición de resultados de las actividades grupales.

El primer módulo, titulado *El escenario en la década de los 90*, fue coordinado por el doctor José Pérez López. Participaron como disertantes la doctora Santich, con el tema *Factores condicionantes y determinantes de los sistemas de salud y de la calidad de la atención*; el

doctor Arce, de la Fundación Donabedian, que se refirió a la *Evolución histórica de la Calidad Asistencial en Hospitales* y el estado de desarrollo en la Argentina, y el doctor Luis Argentino Pico, subsecretario de Relaciones Institucionales del Ministerio de Salud, que nos habló sobre el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.

Las exposiciones teóricas del segundo módulo, titulado *Metodología de la garantía de calidad de la atención farmacéutica en hospitales*, estuvieron a cargo de las doctoras Jiménez Caballero y Cuña Estévez y fueron coordinadas por la doctora Bibiana Bernabei presidente de la AAFH. Los temas tratados fueron la *Detección y priorización de problemas* y la *Construcción de criterios y diseño de estudios dentro del ciclo de evaluación* y el *Diseño de sistemas de monitorización: parcelación y construcción de indicadores*.

El tercer módulo de *Implementación y práctica de la atención farmacéutica* a cargo también de las docentes españolas y la doctora Santich, trató sobre *Organización de programas de calidad global y por servicios de la farmacia de hospital*.

Por último, dieron testimonio de una destacada experiencia realizada por médicos del Hospital Manuel Belgrano de la localidad de San Martín Pcia. de Buenos Aires, que recibiera el Premio Nacional de Calidad en 1994, su director el doctor Angel Taniotto, la doctora Silvia Daveggio y el doctor Eduardo Rodas.

Con la realización de una actividad de estas características la O.F.I.L. cumple con algunos de sus objetivos primordiales: la actualización de conocimientos y la integración no sólo de los farmacéuticos que desarrollan su actividad en diferentes ámbitos del quehacer profesional sino además con los dirigentes de las asociaciones profesionales, las autoridades gubernamentales y con los otros profesionales que forman parte del equipo de salud.

La O.F.I.L. y los auspiciantes de este seminario, que tuvo lugar a continuación en Montevideo, capital del Uruguay, desean que esta experiencia sea el inicio de un programa de educación continua para lograr el desarrollo de la calidad en la atención farmacéutica en cada uno de los campos de la actividad profesional como parte constitutiva de los programas de calidad de la atención de salud.

Ana María Menéndez
Presidente de O.F.I.L.

I CURSO DE NUTRICAO ARTIFICIAL O.F.I.L.-A.P.F.H.

Entre los dias 6 e 10 de Março, realizou-se nos Hospitais da Universidade de Coimbra, o I Curso de Nutrição Artificial, promovido pela O.F.I.L.-Portugal e pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares.

Através do intercâmbio existente entre a O.F.I.L. portuguesa e espanhola, foi possível deslocar a Coimbra, duas colegas espanholas, de Hospitais de Alicante, com larga experiência na prática de Nutrição Artificial, bem como na formação de outros colegas nesta área.

O grupo de formadores foi constituído pelas colegas, Dra. Mariola Sirvent, Dra. Amparo Burgos, de Alicante, e pela Dra. Anabela Rodrigues, do Hospital Pediátrico de Maria Pia no Porto. Os coordenadores do Curso foram, o representante de A.P.F.H., Dr. António Serrano e o Delegado da O.F.I.L.-Portugal, Dr. Paulo Glória.

O Curso baseou o seu conteúdo em três áreas distintas, mas necessariamente interligadas, teórica, teórico-prática e prática, onde foram tratados temas tão importantes como sejam: Papel do Farmacêutico Hospitalar na equipe de Nutrição Parentérica, Unidade de Nutrição Parenteral, Preparação e formulação de Nutrições Parentéricas, Cálculos de necessidades totais. Avaliação do estado nutricional, Protocolos da Nutrição Parenteral, para além de outros temas de grande interesse, no dia a

dia do farmacêutico que se dedica à Nutrição Parentérica. A carga horária média diária foi de aproximadamente 7 horas, o que demonstra o interesse e a participação de todos os formandos.

Estiveram presentes neste Curso, 20 colegas de diversos Hospitais, que durante os cinco dias em que se desenrolou o Curso, e devido ao reduzido numero de participantes, criaram um ambiente de trabalho, de colaboração, e de interesse, que levou a uma rentabilização muito porficua deste tipo de formação.

Importante foi igualmente o excelente convívio e camaradagem que reuniu todos quantos participaram nesta organização, formadores, formandos e representantes do laboratório que deu apoio logístico.

Será de realçar, o papel determinante que teve nesta organização a vontade dos representantes das duas associações organizadoras, dos formadores, e ainda o extraordinário e inequívoco apoio dado pela Directora dos Serviços Farmacêuticos dos H.U.C. Dra. Odete Isabel.

De salientar igualmente todo o importantíssimo e pronto apoio logístico, que abrangeu todas as necessidades do Curso e dos seus participantes, dado pela Pharmacia Portuguesa. Cabe também um agradecimento à Grifols Espanhola.

Aguardam-se novas realizações desta natureza.



Servicio Andaluz de Salud

HOSPITAL REGIONAL "CARLOS HAYA" MALAGA SERVICIO FARMACEUTICO



VII CURSO DE ASISTENCIA FARMACOTERAPEUTICA AL INTOXICADO

SECRETARIA DEL CURSO:

Srta. MARIBEL GIL MILLAN
Servicio de Farmacia - Hospital Materno Infantil
Arroyo de los Angeles, 56
Teléfono (95) 230 44 00.
Teléfono y Fax: (95) 261 06 95
29011 MÁLAGA

*Hospital Materno Infantil
Arroyo de los Angeles, 56
Teléfono (95) 261 06 95
29011 Málaga*

XL CONGRESO
de la SOCIEDAD ESPAÑOLA
de FARMACIA HOSPITALARIA
del 3 al 6 de octubre de 1995



T O L E D O

SECRETARIA:

HOSPITAL NTRA. SRA. DEL PRADO

Servicio de Farmacia • Ctra. de Madrid, km. 114 • Telf.: (925) 82 28 45
45600 TALAVERA DE LA REINA (Toledo)

COMITE ORGANIZADOR

PRESIDENTA

MILAGROS GOMEZ-SERRANILLOS REUS

SECRETARIA

M.º ANTONIA BERROCAL JAVATO

TESORERO

FERNANDO GARCIA GONZALEZ

VOCALES

SAGRARIO PEREA RAMOS

ANTONIO BENITEZ DIAZ

M.º DEL CARMEN MARTINEZ GARRIDO

JOSE LUIS ECHAVARRI GUERRA

LUIS DE LA MORENA DEL VALLE

LAMBERTA ARAGON TOLEDANO

M.º SOLEDAD GOMEZ RODRIGUEZ

M.º DEL CARMEN IRANZU APORTE

COMITE CIENTIFICO

PRESIDENTE

ALFONSO DOMINGUEZ GIL-HURLE

SECRETARIA

M.º VICTORIA CALVO HERNANDEZ

VOCALES

CARMEN ALBEROLA GOMEZ-ESCOBAR

M.º DEL CARMEN LOPEZ ARRANZ

MARIA SANJURJO SAEZ

M.º DOLORES ARCE TRUEBA

M.º DOLORES BEJARANO ROJAS

JUNTA DE GOBIERNO

PRESIDENTE

VICTOR NAPAL LECUMBERRI

VICEPRESIDENTE

EDUARDO ECHARRI ARRIETA

SECRETARIO

ESTEBAN VALVERDE MOLINA

TESORERA

PALOMA MONTANER DE IRANZO

VOCALES

ZONA I: CARMEN FREIRE VAZQUEZ

ZONA II: M.º DOLORES ARCE TRUEBA

ZONA III: RAMON JOSE JODAR MASANES

ZONA IV: JUAN JOSE ESCRIVA MUNOZ

ZONA V: MILAGROS GOMEZ-SERRANILLOS
REUS

ZONA VI: DOLORES BEJARANO ROJAS

ZONA VII: JUAN NOVALES DURAN

ZONA VIII: RAFAEL MOLERO GOMEZ

RESIDENTES: J. ANTONIO MARTIN CONDE



V CONGRESO DE CIENCIAS FARMACEUTICAS

Alcalá de Henares
15-18 noviembre 1995

Simposia:

Química Farmacéutica
Farmacología
Bioquímica y Biotecnología
Farmacia Industrial
Farmacia Hospitalaria
Oficina de Farmacia:
- Atención Farmacéutica

Comité Organizador del V Congreso de Ciencias Farmacéuticas

Presidente: A. Giráldez Dávila
Secretaria: B. Nadal Cabrero
Tesorero: J. M. Cañas Mendo
Vocales: C. Bellver Barrios
R. Cabrera García
F. Caro Cano
J. L. Lastres García
L. López-Fando
F. Maldonado Salvador
M. Ylla Catalá

Comité Organizador de los Simposia

	Química Farmacéutica:	Farmacología:
Presidente:	J. Alvarez Builla	F. Zaragoza
Secretario/a:	J. J. Vaquero	M. J. Fresno
Vocales:	C. Bellver	P. Berga
	C. Sunkel	E. Delpón
	J. Ezquerro	J. M. Calleja
	J. L. García Navío	B. Lasheras
	P. Goya	

	Bioquímica y Biotecnología:	Farmacia Industrial:
Presidente:	M. T. Miras	J. C. Montilla
	J. Guinovart	
Secretario/a:	M. J. Oset	V. Hernández
Vocales:	J. Forn	S. Ayala
	S. Mochales	T. Boy
	J. M. Palacios	J. L. Lastres
	G. París	P. Sánchez-Franco
		E. Sellés
		F. Taxonera
		M. T. Zamorano

Farmacia Hospitalaria:

Presidente: A. Herreros de Tejada
Secretario/a: N. Marfagón
Vocales: C. Barroso
M. J. Tutor
M. T. Bermejo
E. Valverde
J. Liso

Oficina de Farmacia: Atención Farmacéutica

E. Alvarez de Toledo
L. Alvarellas
P. Aldasoro
J. del Arco
J. A. Barbero
A. M. Llavona
E. Zardán

PROGRAMA CIENTIFICO. TEMARIO SIMPOSIA

I. Química Farmacéutica

- Nuevos desarrollos en el campo de aminoácidos excitatorios.
- Energías de unión comparativas: una nueva herramienta en el diseño de fármacos.
- Avances en investigación de agentes anti-SIDA.

II. Farmacología

- Antiarrítmicos y quiralidad.
- Quiralidad en fármacos antiinflamatorios.
- Nuevos antifúngicos.
- Nuevos antiepilépticos.
- Influencia de la quiralidad molecular en la actividad farmacológica.

III. Bioquímica y Biotecnología

- La pared celular de hongos como diana.
- Bases moleculares de la diabetes.
- Implicación del NO en patologías cardiovasculares.
- El cáncer como reto a la bioquímica y la biotecnología.
- La frontera del Sistema Nervioso a finales del siglo XX.

IV. Farmacia Industrial

- Desarrollo industrial farmacéutico en España.
- Valoración de equipos de laboratorio automáticos.
- Inspección de normas GMP desde la Administración Sanitaria.
- Exigencias técnicas en el registro farmacéutico frente al proceso de fabricación y control de calidad.

V. Farmacia Hospitalaria

- Fármaco epidemiología.
- Futuro de los cuidados de salud.
- Gestión de recursos en Farmacia Hospitalaria.
- Futuro de la Farmacia Hospitalaria.
- Cuidados farmacéuticos en instituciones geriátricas.
- Fármacos y lactancia.

VI. Oficina de Farmacia. Atención Farmacéutica

- Atención Farmacéutica:
Estructura y proceso de la Atención Farmacéutica en las oficinas de farmacia.
- Calidad en Atención Farmacéutica:
La remuneración del servicio farmacéutico y su repercusión en la calidad de la Atención.
- Continuidad de la Atención Farmacéutica: Atención Farmacéutica en grupos de riesgo por uso de medicamentos: relación hospital/domicilio.

SECRETARIA:**V Congreso de Ciencias Farmacéuticas**

Belén Nadal
C/ Echegaray, 13, 3.º Tel. 429 65 15
28014 MADRID Fax 420 16 92

**1ST ICNAPR 21ST-23RD SEPTEMBER 1995
Oporto PORTUGAL**

Dear Colleague

The theme of the 1st International Conference on New Areas of Pharmaceutical Research (ICNAPR) is the relevance and importance of the Drug Use Process as a key variable in total disease management. The aim is, therefore, to influence the thinking of those involved in pharmaceutical development and clinical research, that the marketing of a pharmaceutical product is not the end stage of the developmental process but merely the beginning. This approach, if adopted, will create a better environment and new opportunities for the pharmaceutical industry and clinical/academic research. It is believed that the four main topics considered at this conference (Pharmacoeconomics; Pharmaceutical Care and Therapeutic Outcomes Monitoring; Pharmacoepidemiology; Health-Related Quality of Life) are the key elements of such an approach. In this context, it is hoped that this conference will provide a medium for controversy and scepticism to be debated and uncertainties and attitudinal barriers removed.

The Scientific Committee, co-chaired by Professors Rachel Rosser and Charles Hepler, brings together a distinguished faculty of international experts. The scientific programme covers a wide range of issues and includes plenary lectures as well as research papers on the major topics and their impact on pharmaceutical development and clinical practice.

Poster presentations selected from submitted abstracts by the Scientific Committee will form an important part of the programme and selected authors will be asked to make oral presentations.

The 1st ICNAPR will stress the continuing evolution of medical thinking in relation to socioeconomics in health care. Understanding basic behavioural aspects of chronic disease lead to innovative outcomes measures. Such innovations lead to significant advances and improvement in the care of the patient. The conference will be a challenging meeting for all those involved in pharmaceutical development, clinical drug research, in particular outcomes research.

Apart from being the venue for the 1st ICNAPR, Oporto is an interesting and beautiful city which is a reason in itself to visit Portugal. Oporto is the home of port wine, with many old cellars and the river Douro running through the city. Panoramic views elegantly complement its original, almost breathtaking character.

On behalf of Dr. Francisco Marques and the Organising Committee, we are inviting you to visit us. Please come to Oporto and take advantage of your visit and extend your stay. Oporto welcomes you.

Sam Salek
President Organizing Committee

Mike Drumant
Chairman Scientific Committee

LIST OF MAIN SUBJECTS

- Pharmacoeconomics.
- Pharmaceutical Care and Therapeutic Outcomes Monitoring.
- Pharmacoepidemiology.
- Quality of Life.

CALL FOR ABSTRACTS

Abstracts will be accepted for oral communications and posters sessions.

PEER REVIEWED

Abstracts will be accepted on the basis of peer review by the Scientific Committee.

PUBLICATION

Keynotes lectures and accepted papers (oral communications and posters) will be published in the «European Journal of Clinical Pharmacology».

SCIENTIFIC COMMITTEE

Prof. Michael Drummond (UK)
Prof. Rachel Rosser (UK)
Prof. Jorge Pal6nio (Port.)
Prof. David Luscombe (UK)
Prof. Stuart Walker (UK)
Prof. Charles Hepler (USA)
Dr. Ken MacRae (UK)
Dr. Hubert Leufkens (Netherlands)
Dr. Sam Salek (UK)
Dr. Francisco Batel-Marques (Port.)
Dr. M6rio Borges Alexandrino (Port.)

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

Dr. Jos6 Ant6nio Lopes Feio
Dra. Ana Cristina Ribeiro Rama
Dr. Luis Miguel Santiago

SECRETARIAT (SPONSORED BY SCHERING PLOUGH)

Laborat6rio de Farmacologia
Faculdade de Farm6cia
Universidade de Coimbra
3000 Coimbra - Portugal
Tel. +39 - 20510 - Fax +39 - 27126

NORMAS PARA LA PRESENTACION Y PUBLICACION DE TRABAJOS EN 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 O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Práctica farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán de 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 presentarán mecanografiados a doble espacio, escritos sólo por una cara y con margen a la izquierda, con una extensión máxima de 15 páginas y numeradas correlativamente. Se enviará original y una copia de todo el trabajo.

2. En su primera página deberá constar:

- Título del trabajo.
- Nombre y apellidos del autor o autores.
- Centro de trabajo donde ha sido realizado.
- Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

3. En su segunda página deberá constar:

- Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.
- Palabras clave en español.
- Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.
- 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 referencias 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. Revista, 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» en las publicaciones de lengua inglesa, francesa o alemana, «e col» en las de lengua italiana, «e col» en portugués, e «y col» en las de lengua castellana. Ejemplo:

Silverberg I. 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 unitary 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 Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyl transferase in blood. *Scand 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). Ejemplo:

Hannekens CH, MacMahon B. Oral contraceptives and myocardial infarction (editorial) *N Eng J Med* 1977; 196:1166-1167.

• 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 desee citar.

Ejemplos:

Litter M. Farmacología 4.ª 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 n.º* o *tabla n.º*

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.

RECEPCION DE ORIGINALES

Dra. M. Mendaza Beltrán
Directora de la REVISTA O.F.I.L.
c/ Herminia Navarro Aznárez
Servicio de Farmacia
Hospital Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1
50009 Zaragoza

PRESENTACION O.F.I.L.

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) surge en diciembre de 1981 ante la necesidad de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir el reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos.

La O.F.I.L. es la única organización que reúne, farmacéuticos de Latinoamérica y la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas español y portugués.

Sus **objetivos** son:

1. Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
2. Colaborar en la revisión y adecuación de los *currícula* académicos de Farmacia, especialmente en las ramas de Farmacia Clínica, Farmacia de Hospital, Farmacia de Comunidad e Información de Medicamentos.
3. Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
4. Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos in-

terdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.

5. Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de Farmacia y establecer los criterios básicos comunes de las mismas.
6. Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Desde su creación, la O.F.I.L. ha dependido del esfuerzo de un grupo reducido pero muy activo de colegas que han hecho posible la celebración de seis Congresos (1984 España, 1986 Uruguay, 1988 República Dominicana, 1990 Puerto Rico, 1992 Alicante y 1994 Santiago de Chile), y la publicación de la **Revista de la O.F.I.L.**, que es el órgano de expresión de nuestra organización y refleja los trabajos de actuación farmacéutica en el área de salud.

Además de recibir la Revista, puedes participar en los congresos que organizamos, y en los programas de formación continuada y de cooperación entre países.

Te invitamos a ser miembro de O.F.I.L. Para ello enviamos el siguiente formulario:



Cuota anual, España: 2.500 ptas. Banco de Santander: Oficina Urbana n.º 1, C/ Cervantes, 3, Alicante. N.º de cuenta 26.314. Talón nominativo o domiciliación bancaria. Socios portugueses y latinoamericanos: 20 \$

SOCIOS ESPAÑOLES: Dr. Alberto Herrerós - Hospital 12 de Octubre. Servicio de Farmacia - Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 MADRID (España).
 SOCIOS PORTUGUESES: Paulo Jorge Gloria - Urbanização Vista Mar e Serra, 18 - 8500 PORTIMAO (Portugal).
 SOCIOS LATINOAMERICANOS: Delegado de O.F.I.L. en su país o bien
 Ana M.ª Menéndez - Costa Rica 4500 - 1.º piso. Depto. 4 - 1414 BUENOS AIRES (Argentina).

NOMBRE _____ APELLIDOS _____
 DIRECCION DE TRABAJO _____
 TELEF. _____
 DIRECCION PARTICULAR _____
 TELEF. _____

DATOS PARA DOMICILIACION BANCARIA. Banco o Caja de Ahorros, N.º Sucursal, Domicilio de la Sucursal, Cuenta Corriente o Ahorro n.º, Nombre titular de la cuenta

Fecha _____ Firma: _____



Cuota anual, España: 2.500 ptas. Banco de Santander: Oficina Urbana n.º 1, C/ Cervantes, 3, Alicante. N.º de cuenta 26.314. Talón nominativo o domiciliación bancaria. Socios portugueses y latinoamericanos: 20 \$

SOCIOS ESPAÑOLES: Dr. Alberto Herrerós - Hospital 12 de Octubre. Servicio de Farmacia - Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 MADRID (España).
 SOCIOS PORTUGUESES: Paulo Jorge Gloria - Urbanização Vista Mar e Serra, 18 - 8500 PORTIMAO (Portugal).
 SOCIOS LATINOAMERICANOS: Delegado de O.F.I.L. en su país o bien
 Ana M.ª Menéndez - Costa Rica 4500 - 1.º piso. Depto. 4 - 1414 BUENOS AIRES (Argentina).

NOMBRE _____ APELLIDOS _____
 DIRECCION _____
 POBLACION _____ PROVINCIA _____ C.P. _____

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA

BANCO _____ N.º SUCURSAL _____
 CAJAS DE AHORROS _____
 DOMICILIO DE LA SUCURSAL Calle _____ N.º _____
 Población _____ C.P. _____
 Provincia _____
 Cuenta Cte. o Ahorro n.º _____
 Nombre del Titular de la cuenta _____

Ruego a Vds. se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad los efectos que les sean presentados para su cobro por la O.F.I.L.-ESPAÑA

Fecha _____ Firma: _____