

# O.F.I.L.

REVISTA  
DE LA

Incluida en el International Pharmaceutical Abstracts

VOL. 4. N.º 1. 1994

## Editorial

Afrontar una crisis  
*Ronda J* 1

## Originales

Dispensación de medicamentos: estudio de cargas de trabajo  
*De la Vega A, Codina C, Muro N y Ribas J* 3

Seguimiento de la prescripción de medicamentos no incluidos en el Formulario de un hospital comarcal  
*Moreno Díaz T y Alférez García I* 10

Asistencia farmacéutica en la atención especializada. Evolución y tendencias de futuro  
*Jiménez Caballero E* 18

Análisis del impacto de un programa educativo en pacientes cardiopatas  
*Prieto Valencia R, Zúñiga Osorio C, Vargas Cvitanic M y Domecq Jeldres C* 24

## Revisiones

Farmacoepidemiología del síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a L-triptófano  
*Ronchera Oms C, Ordoñas Baines JP y Jiménez Torres NV* 30

El Tratado de Libre Comercio entre México, EE.UU. y Canadá: sector farmacéutico  
*Kravzov J, Giral C, Plasencia M y Altagracia M* 34

## Formación continuada

Farmacocinética aplicada: fenitoína  
*Miranda Massari JR y Maldonado WT* 42

## Información O.F.I.L.

• Curso de técnicas farmacológicas. Colombia 55

## Sumarios de interés

 56

## Cursos y Congresos

• European Symposium Pharmacoeconomics. Gent, 18-20 de mayo de 1994 63

• III Simposium Internacional sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias. Alicante, 2-4 de junio de 1994 63

• XVI ESPEN Conference on Clinical Nutrition and metabolism. Birmingham (England), 30 agosto-2 septiembre de 1994 63

# 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 93,  
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid.  
Tels.: (91) 358 86 57/85 92/87 62.  
Fax: (91) 358 90 67/358 86 54.

#### **Barcelona:**

Diagonal, 341, 1.º-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 93,  
Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid.  
Tels.: (91) 358 86 57/85 92/87 62.  
Fax: (91) 358 90 67/358 86 54.

#### **Publicidad de Barcelona:**

M. Fortuny  
Diagonal, 341, 1.º-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:**

Carmen 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: Suscripción personal: 8.000 ptas. Suscripción institucional: 10.000 ptas. Suscripción extranjero (incluido envío correo): 18.500 ptas. o 185 \$ U.S.A.

#### **Nuestro departamento de suscripciones es atendido por Felicidad Rey**

Tels.: (91) 358 86 57/85 92/87 62.  
Fax: (91) 358 90 67/358 86 54.

#### **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., 1994  
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 en funciones:** J. Ronda Beltrán  
**Jefe del Comité de Redacción:** P. de Juana Velasco  
**Secretaria de Redacción:** I. Muñoz Moratalla

### 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. (Avila).  
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:**

Catalina Domecq Jeldres  
Rosemblut, 1014, Sector 7  
Santiago. **Chile**

### **VICEPRESIDENTA:**

Ana M. Menéndez  
Costa Rica 4550 - 1.º Piso. Departamento 4.  
(1414) Buenos Aires. **Argentina**

### **SECRETARIA GENERAL:**

Clementina Zúñiga Osorio  
Lircay, 0399  
Santiago. **Chile**

### **TESORERA:**

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

### **PRESIDENTE ANTERIOR:**

Antonio Iñesta  
Atenea, 34  
28220 Majadahonda, Madrid. **España**

## **DELEGADOS**

### **ARGENTINA**

Hilda Teresa Rapisardi  
Avda. Montes de Oca, 835. 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

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

#### 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

#### PANAMÁ

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.ª Rosa Troncoso Bebeacua  
Oficina de Farmacia  
Avda. Arocena, 1976  
Montevideo

#### VENEZUELA

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

**SUMARIO****EDITORIAL**

**Afrontar una crisis**

*Ronda J*

**ORIGINALES**

**Dispensación de medicamentos: estudio de cargas de trabajo**

*De la Vega A, Codina C, Muro N y Ribas J*

**Seguimiento de la prescripción de medicamentos no incluidos en el Formulario de un hospital comarcal**

*Moreno Díaz T y Alférez García I*

**Asistencia farmacéutica en la atención especializada. Evolución y tendencias de futuro**

*Jiménez Caballero E*

**Análisis del impacto de un programa educativo en pacientes cardiopatas**

*Prieto Valencia R, Zúñiga Osorio C, Vargas Cvitanic M y Domecq Jeldres C*

**REVISIONES**

**Farmacoepidemiología del síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a L-triptófano**

*Ronchera Oms C, Ordovás Baines JP y Jiménez Torres NV*

**El Tratado de Libre Comercio entre México, EE.UU. y Canadá: sector farmacéutico**

*Kravzov J, Giral C, Plasencia M y Altagracia M*

**FORMACION CONTINUADA**

**Farmacocinética aplicada: fenitoina**

*Miranda Massari JR y Maldonado WT*

**INFORMACION O.F.I.L.**

- Curso de técnicas farmacológicas. Colombia

**SUMARIOS DE INTERES****CURSOS Y CONGRESOS**

- European Symposium Pharmacoeconomics. Gent, 18-20 de mayo de 1994
- III Simposium Internacional sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias. Alicante, 2-4 de junio de 1994
- XVI ESPEN Conference on Clinical Nutrition and metabolism. Birmingham (England), 30 agosto-2 septiembre de 1994

**SUMMARY****EDITORIAL****To face a crisis***Ronda J***ORIGINALS****Drug administration: a study of workloads***De la Vega A, Codina C, Muro N and Ribas J***Monitoring prescription of drugs not included in a Regional Hospital Prospectus***Moreno Díaz T and Alférez García I***Pharmaceutical Treatment in Specialized Care. Evolution and future trends***Jiménez Caballero E***Analysis of the impact of an educational program on heart patients***Prieto Valencia R, Zúñiga Osorio C, Vargas Cvitanic M and Domecq Jeldres C***REVIEWS****The pharmaco-epidemiology of eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-Tryptophan***Ronchera Oms C, Ordoñas Baines JP and Jiménez Torres NV***The free trade agreement between Mexico, the USA and Canada: The Pharmaceutical Sector***Kravzov I, Giral C, Plasencia M and Altagracia M***CONTINUING TRAINING****Applied pharmaco-kinetics: phenytoine***Miranda Massari JR and Maldonado WT***O.F.I.L. NEWS**

- Course in pharmacological techniques. Colombia

**ABSTRACTS OF INTEREST****COURSES AND CONGRESS**

- European Symposium on Pharmacoeconomics. Gent, 18-20 May 1994
- III International Symposium on single-dose packaging of medicines. Alicante, 2-4 June 1994
- XVI ESPEN Conference on Clinical Nutrition and Metabolism. Birmingham, England, 30 August-2 September 1994

## Editorial

# Afrontar una crisis

Las circunstancias han provocado un cambio temporal de la Dirección de la REVISTA DE LA O.F.I.L.

La anterior directora, doctora María Teresa Bermejo, por mantener sus justificados motivos presentó la dimisión y temporalmente, hasta el VI Congreso de la O.F.I.L. con sede en Santiago de Chile, he tenido que tomar nuevamente la dirección de la revista hasta que se decida en la Asamblea de la O.F.I.L. qué acuerdos serán los que adoptemos con vistas a un futuro.

La delegación española ha venido afrontando en solitario esta magna empresa de editar una revista

de ámbito intercontinental. Las dificultades han sido enormemente complejas, confiando que en el futuro contemos con la colaboración de delegaciones de países cuya economía se lo permita, y así podamos afrontar con mayor estabilidad nuevas etapas, que ayuden a alcanzar los objetivos que presiden la O.F.I.L.

Las necesidades son motor de decisiones inteligentes, justamente lo que esperamos de las delegaciones nacionales, o de sus representados presentes en el Congreso de Santiago de Chile.

**Joaquín Ronda Beltrán**  
Director en funciones

## Originales

# Dispensación de medicamentos: estudio de cargas de trabajo

De la Vega A, Codina C, Muro N y Ribas J

Servicio de Farmacia. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona.

Comunicación presentada parcialmente en el XXXVII Congreso de la S.E.F.H. 1992.

### Resumen

*La dispensación de medicamentos es una de las actividades centrales de un Servicio de Farmacia; nuestra preocupación por ofrecer la máxima calidad, nos llevó a planificar este estudio cuyo propósito era, en un primer período, conocer el nivel de afluencia de las peticiones de dispensación de medicamentos para determinar la carga interna de trabajo.*

*Tras establecer algunas modificaciones en los circuitos de solicitud y dispensación para hacerlos más ágiles, se volvieron a analizar las peticiones en un segundo período, para comprobar la redistribución, entre los distintos turnos, de la carga de trabajo propia del Servicio en cuanto a la dispensación y el incremento de la solicitud de medicamentos mediante soporte informático.*

*Este diseño nos permite periódicamente obtener la información necesaria para poder establecer los mecanismos correctores a las posibles desviaciones y actualizar nuestros sistemas de petición y dispensación de medicamentos.*

Palabras clave: **Dispensación de medicamentos. Carga de trabajo.**

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 3-9

## DRUG ADMINISTRATION: A STUDY OF WORKLOADS

### Abstract

*Drug dispensing is one of the central activities of a Pharmacy Service. Since our main concern is to offer optimum quality, we designed this study to ascertain, in stage one, the flux of request for drug dispensing to thus determine the internal work load.*

*Once certain modifications had been introduced into drug request and dispensing procedures to make them more accessible, we moved on to stage two. This stage involved an analysis of requests to check the re-distribution, by shifts, of the Service's internal work load in terms of both dispensing and the increase of drug requests made through computer support.*

*This design enables us to have regular access to the statistics necessary to correct any possible deviations and up-date our request and drug dispensing systems.*

Key words: **Drug dispensing. Work load.**

### Introducción

La dispensación de medicamentos se sitúa en la actualidad como uno de los ejes centrales de los

Servicios de Farmacia y del cual derivan la mayoría de actividades del Servicio. En consecuencia y con objeto de ofrecer un buen servicio con el máximo grado de calidad es muy importante esta-

blecer unos canales de petición ágiles, que faciliten la petición a los posibles usuarios, así como la implantación de los mecanismos de control pertinentes.

Preocupados en este sentido, se diseñó en nuestro Servicio un estudio que nos facilitara la suficiente información sobre los flujos y vías de petición, y además pudiera reproducirse periódicamente, a efectos de conocer, comparar y corregir las desviaciones o irregularidades que pudieran observarse.

### Objetivos

1. Averiguar el nivel de afluencia de las peticiones que se reciben en el Servicio de Farmacia.
2. Determinar entre qué períodos se realiza la dispensación de medicamentos.
3. Redistribuir la carga interna de trabajo propia del Servicio, correspondiente a la dispensación.
4. Potenciar el sistema de peticiones a través de soporte informático.

### Material y métodos

Para la recogida de datos se diseñaron unas hojas que contemplaban cada uno de los siguientes ítems:

— Servicio solicitante, fecha, hora de llegada, canal de entrada, sistema de petición (manual o informático) y concepto.

Los conceptos adoptados fueron:

SDMDU (sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias).

ST (sistema tradicional de dispensación o por paciente).

BOT.P (Sistema de reposición del botiquín de planta).

URG (sistema de dispensación urgente a través de mostrador)

Con este propósito se acordó analizar durante dos períodos los circuitos de petición.

En el *primero* de ellos y durante siete días se recogieron todas las hojas de petición de medicamentos que llegaron al Servicio.

En un *segundo* período y después de establecer las medidas correctoras, se analizaron, también durante siete días los datos correspondientes a la petición de medicamentos a través del concepto botiquín de planta y urgente, siguiendo el mismo método anteriormente comentado.

Los datos se analizaron diariamente a través de soporte informático. Para ello se utilizó el programa Excel Versión 2.2 para el registro de datos y el Cricket Graph Versión 1.3.2, para el diseño de grá-

ficos, ambos pertenecientes al sistema Apple «Macintosh».

### Resultados

Los resultados correspondientes al primer período fueron clasificados según el concepto (SDMDU, ST, BOT.P., URG), día de la semana, turno [mañana (M), tarde (T) o noche (N)] y sistema de petición manual o informatizado; siendo analizados y obteniéndose los siguientes gráficos:

Figuras 1-8: Unidades dispensadas cada día de la semana y promedio, clasificadas por concepto y turno; y porcentaje que representa cada uno respecto al total diario.

Figura 9: Número total de unidades dispensadas según concepto.

Figuras 10-11: Número de unidades dispensadas por día de la semana y concepto.

Figuras 12-13: Número de medicamentos dispensados por día de la semana y concepto.

Figura 14: Número total de unidades semanales clasificadas por concepto y dispensadas mediante sistema manual o informático.

Figura 15: Número total de unidades dispensadas semanalmente por concepto y turno. Después de aplicar las medidas correctoras, los resultados correspondientes al segundo período y siguiendo el mismo método de clasificación fueron:

Figuras 16-17: Número de unidades dispensadas en concepto botiquín de planta por día de la semana y turno en 1992 y 1993.

Figuras 18-19: Número de unidades dispensadas en concepto de urgente por día de la semana y turno en 1992 y 1993.

Figura 20: Número de unidades dispensadas por semana en concepto de botiquín de planta y urgente, mediante sistema manual o informático.

Figura 21: Número de unidades dispensadas por semana y turno, en concepto de botiquín de planta y urgente.

### Discusión y comentarios

En las figuras del primer período se aprecia el número total de unidades de medicamentos dispensados, clasificados por concepto y día de la semana (figs. 1-8). No se observa uniformidad en la petición diaria de los apartados correspondientes a botiquín (BOT.P.) y sistema tradicional (ST) (figs. 10-13).

El gran número de unidades que se observa en la reposición de botiquín de planta se debe a la inclusión de las peticiones de Servicios Centrales y

Fig. 1

LUNES						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.461	26,50%	553	2,68%	78	0,38%
S.T.	2.857	13,77%				
BOT.P.	10.543	51,17%				
URG.	438	2,13%	462	2,24%	233	1,13%
		93,56%		4,93%		1,51%
TOTAL		28.685				

Fig. 2

MARTES						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.548	30,48%	357	1,96%	103	0,57%
S.T.	3.122	17,18%				
BOT.P.	8.159	44,89%				
URG.	280	1,54%	516	2,84%	97	0,53%
		94,10%		4,80%		1,10%
TOTAL		18.174				

Fig. 3

MIÉRCOLES						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.438	32,37%	546	3,25%	65	0,39%
S.T.	3.058	18,21%				
BOT.P.	5.593	33,30%				
URG.	1.897	6,53%	788	4,17%	388	1,79%
		90,41%		7,42%		2,17%
TOTAL		16.797				

Fig. 4

JUEVES						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.572	35,22%	353	2,23%	66	0,42%
S.T.	2.898	18,27%				
BOT.P.	5.870	37,10%				
URG.	217	1,37%	411	2,60%	443	2,80%
		91,95%		4,83%		3,22%
TOTAL		15.822				

Fig. 5

VIERNES						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	6.228	26,93%	389	1,60%	31	0,13%
S.T.	5.761	24,91%				
BOT.P.	9.327	40,34%				
URG.	352	1,52%	835	3,61%	200	0,86%
		93,71%		5,29%		1,00%
TOTAL		23.123				

Fig. 6

SÁBADO						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.868	39,62%	58	0,39%	317	2,48%
S.T.	2.448	19,18%				
BOT.P.	3.619	28,34%				
URG.	569	4,46%	621	4,86%	96	0,75%
		91,51%		5,25%		3,23%
TOTAL		12.772				

Fig. 7

DOMINGO						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	4.628	69,55%	51	0,77%	143	2,15%
S.T.	656	9,57%				
BOT.P.	55	0,83%				
URG.	377	5,68%	412	6,20%	349	5,25%
		85,62%		6,97%		7,41%
TOTAL		6.643				

Fig. 8

PROMEDIO DIAS						
	M	%	T	%	N	%
SDMDU	5.417	33,28%	328	2,02%	115	0,71%
S.T.	2.963	18,20%				
BOT.P.	6.166	37,88%				
URG.	475	2,92%	565	3,47%	245	1,51%
		92,29%		5,49%		2,21%
TOTAL		16.276				

Figs. 1-8.—Dosis totales dispensadas por semana.

sueroterapia en general (fig. 9). Ello supone una gran carga de trabajo que puede programarse y distribuirse de forma equitativa entre los distintos turnos y días de la semana (fig. 15).

Otro factor a tener en cuenta es la conveniencia de generalizar el acceso al soporte informáti-

co, desde la propia Unidad de Enfermería, para la petición de medicamentos en los conceptos: reposición de botiquín de planta y petición urgente (fig. 14).

En el segundo período y tras los resultados obtenidos en el estudio del primer período nuestros

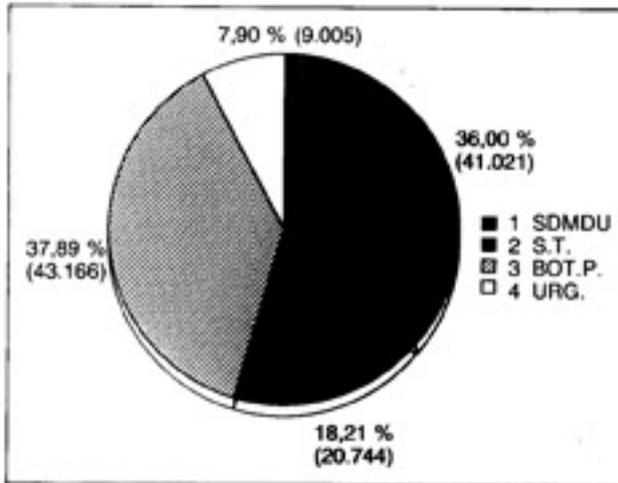


Fig. 9.—Dosis totales dispensadas por semana.

objetivos eran distribuir la carga de trabajo en el concepto botiquín de planta, entre los distintos turnos (M, T y N) y aumentar la proporción de las peticiones informatizadas sobre las manuales.

Para ello se inició un nuevo sistema de petición de reposición del botiquín de planta en diversas salas del hospital que progresivamente se hizo extensivo al total de las unidades. El sistema permite desde la propia Unidad de Enfermería, mediante una base informática, la solicitud diaria de medicación y sueroterapia del stock de sala. Al almacenarse la información durante veinticuatro horas, la función contempla la posibilidad de rea-

lizar correcciones sobre la petición previamente efectuada.

A través de la misma función existe la posibilidad de efectuar peticiones informatizadas desde la propia unidad de hospitalización, de medicación con carácter de urgencia, realizándose de forma inmediata su dispensación.

Una vez implantado el nuevo sistema se recogieron de nuevo durante siete días las peticiones correspondientes al sistema de reposición de botiquín de planta y sistema de dispensación urgente.

Desde la reorganización, el personal correspondiente al turno de noche, prepara la medicación solicitada a través del concepto botiquín de planta, distribuyéndose posteriormente a las unidades, en el turno de mañana. Los sueros son dispensados por el turno de tarde; con lo que se ha conseguido reequilibrar a carga de trabajo de todo el personal del Servicio: en 1992, el 100 % se realizaba por la mañana (fig. 16); sin embargo, en 1993 se realiza un 31 % por la mañana, un 41 % por la tarde y un 28 % por la noche (fig. 17).

La petición urgente por la mañana ha disminuido considerablemente, desde un 37 % en 1992 a un 7 % en el año 1993 (fig. 18). Esto se debe en parte a que la distribución del stock a las distintas unidades se hace durante ese turno (fig. 19). Contrariamente, aumenta en el turno de tarde y noche.

También se ha conseguido redistribuir la petición por ambos conceptos a lo largo de la semana

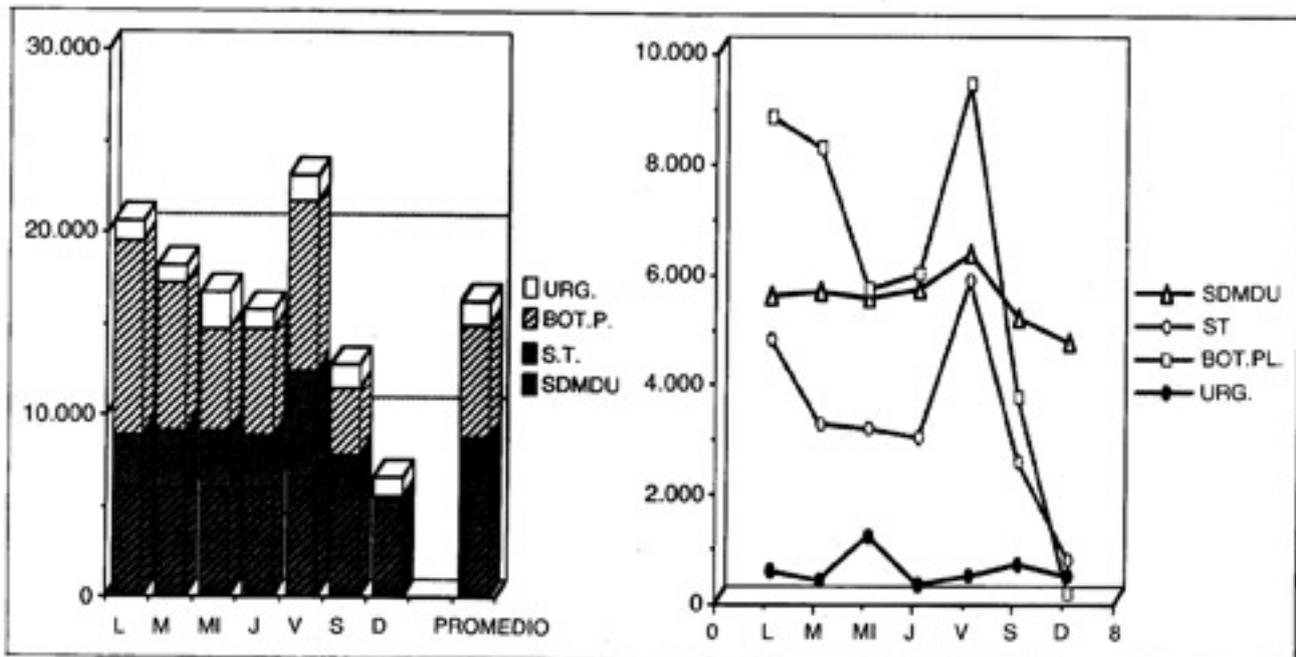


Fig. 10.—Unidades dispensadas semanalmente.

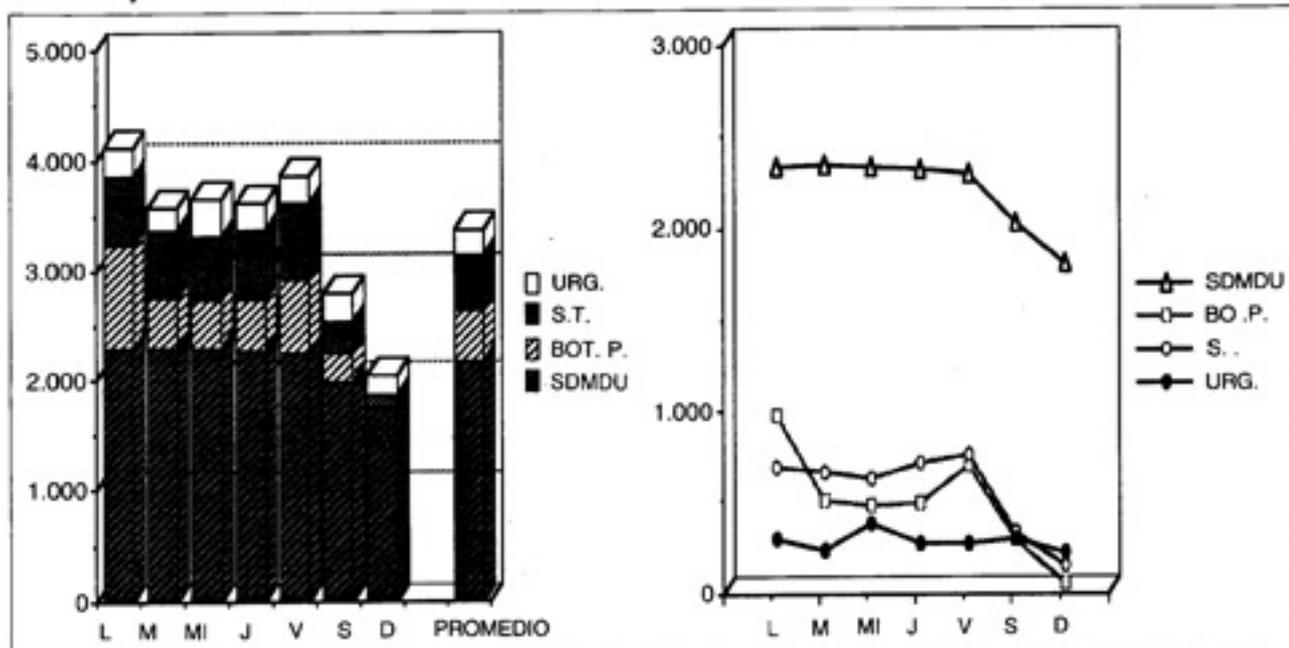


Fig. 12. — Número de medicamentos dispensados semanalmente.

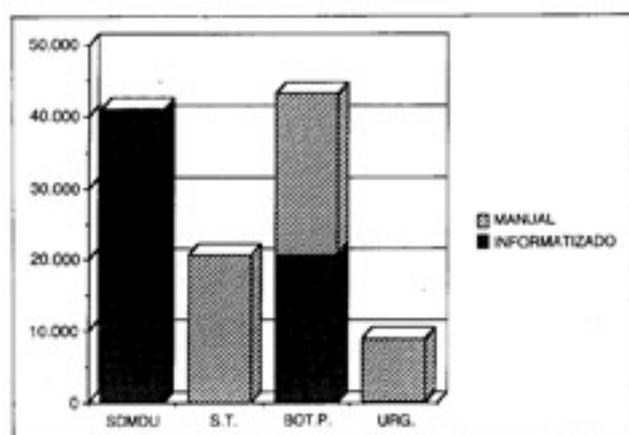


Fig. 14. — Dosis dispensadas por semana.

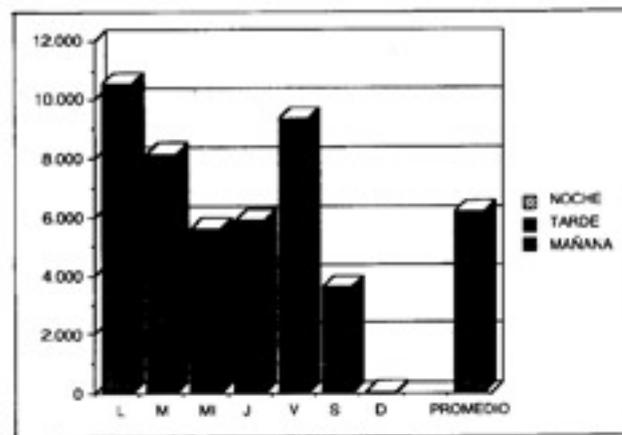


Fig. 16. — Unidades dispensadas BOT.P. 1992.

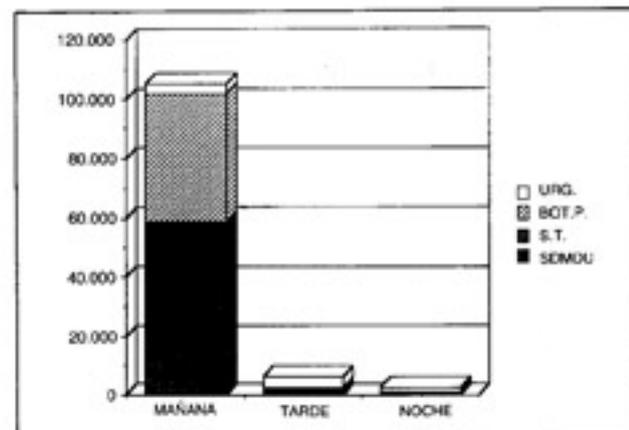


Fig. 15. — Dosis globales dispensadas por turno.

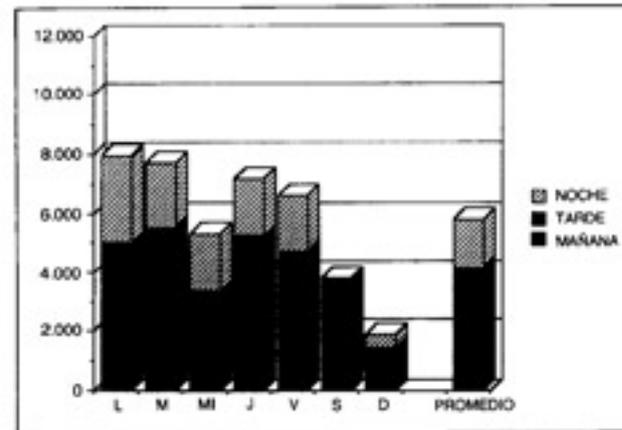


Fig. 17. — Unidades dispensadas BOT.P. 1993.

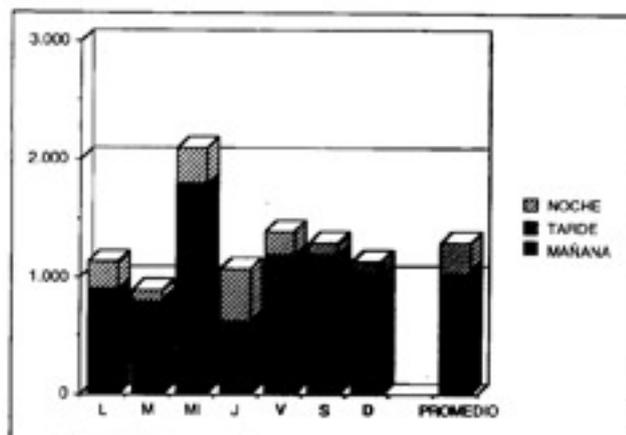


Fig. 18.—Unidades dispensadas URG. 1992

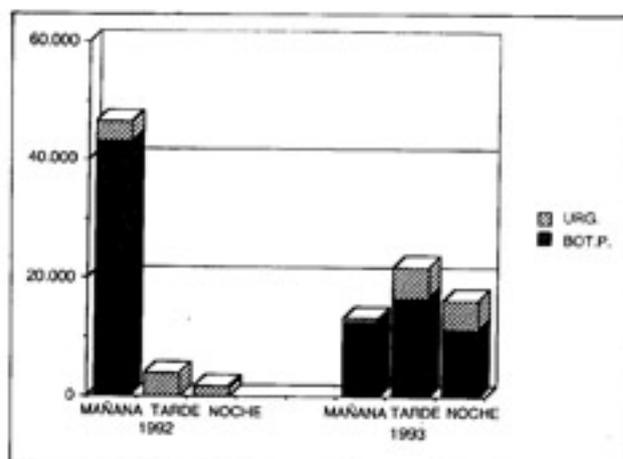


Fig. 21.—Dosis globales dispensadas por turno.

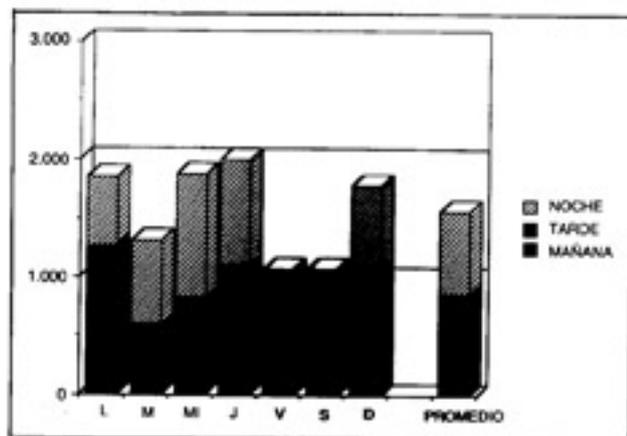


Fig. 19.—Unidades dispensadas URG. 1993

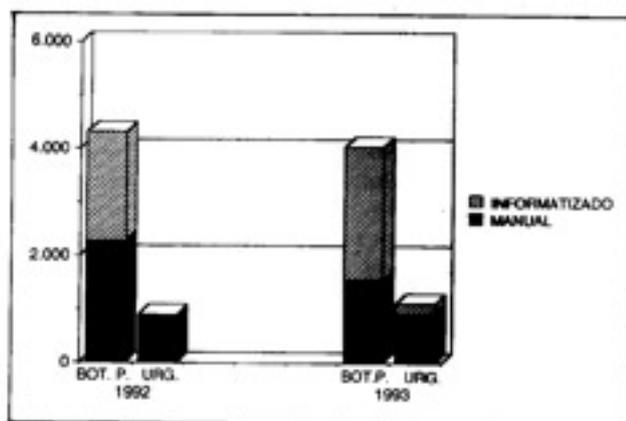


Fig. 20.—Dosis dispensadas por semana.

(lunes a viernes). En Bot.P., en 1992, se apreciaba un «pico» el lunes que correspondía a un 71 % de incremento respecto a la media semanal, ahora la petición semanal se hace más uniforme con un in-

cremento máximo de un 37 %. En la petición urgente el mayor incremento sobre la media ha disminuido desde el 63 al 28 % actual.

El otro aspecto que nos interesaba corregir era el porcentaje que de ambos conceptos correspondía a petición manual e informatizada. El sistema de stocks manual en el año anterior representaba un 52 % del total frente a un 39 % en el presente año. La petición urgente a través del sistema informático ha aumentado desde un 3 a un 17 % respecto al total semanal de su año, respectivamente (fig. 20).

Con respecto al número de unidades dispensadas semanalmente se ha conseguido distribuir entre los distintos turnos; en 1992 por la mañana se realizaba un 89 % del total, en 1993 queda distribuido 26, 42 y 32 % en cada turno, respectivamente (fig. 21).

### Conclusiones

— Se ha conseguido distribuir la petición de medicamentos pertenecientes al concepto de botiquín de planta a lo largo de toda la semana.

— Es necesario establecer mecanismos correctores que ayuden a aumentar la petición a través del sistema informático, ya que nos facilita enormemente la obtención e interpretación de las peticiones y con ello la modificación de los stocks de planta adecuándolos a las necesidades de cada unidad.

— Para la organización y buen funcionamiento del servicio es totalmente necesario establecer elementos de control que nos informen periódicamente del estado o situación del nivel de solicitudes o peticiones de medicamentos.

# Seguimiento de la prescripción de medicamentos no incluidos en el Formulario de un Hospital Comarcal

Moreno Díaz T y Alférez García I

Servicio de Farmacia. Hospital General Básico de Motril. Granada. España.

## Resumen

*Se pretende evaluar el volumen y naturaleza de la prescripción de medicamentos no existentes en el Formulario (MNEF) del Hospital General Básico de Motril. Para ello, se utilizaban los parámetros de evaluación recomendados por los distintos autores aplicables a las características de nuestro Centro.*

*Se han estudiado durante un año 275 prescripciones de MNEF, que corresponden a 170 principios activos y 132 especialidades farmacéuticas. El número de MNEF x 100 estancias/día fue de 0,59 y el porcentaje de gasto de MNEF/gasto total de medicamentos de 0,32 %.*

*Los Servicios que destacan con mayor número de prescripciones de MNEF son Medicina Interna (46 %) seguido de Traumatología (23 %). El grupo terapéutico más solicitado corresponde a los fármacos que actúan sobre el SNC (grupo N). Respecto a la reiteración de principios activos, sólo una especialidad farmacéutica fue prescrita más de diez veces tratándose de un antidepresivo.*

*Este tipo de estudios aporta información útil acerca de la aceptación y conocimiento de la Guía Farmacoterapéutica (GFT) o Formulario y son imprescindibles para abordar en una segunda fase el diseño de programas que nos permitan reducir y controlar la prescripción de MNEF.*

**Palabras clave:** Selección de medicamentos. Medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica. Control de calidad.

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 10-17

## MONITORING PRESCRIPTION OF DRUGS NOT INCLUDED IN A REGIONAL HOSPITAL PROSPECTUS

### Abstract

*The article evaluates the volume and nature of the prescription of drug not existant in the Formulary (MNEF) of the General Básico of Motril Hospital. For this purpose, the evaluative standards recommended by various authors as they apply to the characteristics of our center are used. The 275 MNEF prescriptions, consisting of 170 active ingredients and 132 pharmaceutical specialties have been studied during the course of one year. The number of MNEF X 100 overnight stays/day was 0.59 and the percentage of expenditures of MNEF/total drug expenditure of 0,32 %. The services which stand out with the greater number of MNEF prescriptions are Internal Medecine (46 %) followed by Traumatology (23 %). The most requested therapeutic group*

corresponds to the drugs which act on the SNC (group N). In respect to the reiteration of active ingredients, only one pharmaceutical specialty was prescribed more than ten times used as an anti-depressant.

These types of studies contribute useful information about the acceptance and knowledge of the Pharmaceutical Guide (GFT) or the Formulary and they are essential in order to initiate a second phase in the design of programs which permit us to reduce and control the prescription of MNEF.

Key words: **Selection of drugs. Quality control. Drugs not included in the pharmaceutical guide.**

## Introducción

Los Servicios de Farmacia hospitalarios deben ser los impulsores del proceso de selección de medicamentos cuyos objetivos serán: facilitar la elección crítica de fármacos, promover la utilización racional de medicamentos y reducir el gasto farmacéutico. Para ello, fue fundamental el establecimiento, a principios de los años setenta, de los Comités de Farmacia y Terapéutica; siendo una de sus funciones principales la elaboración de la Guía Farmacoterapéutica (GFT) de la institución.

Se define la GFT como el documento físico que contiene los medicamentos más eficaces y seguros evaluados y seleccionados por el Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT) entre los ofrecidos por la industria farmacéutica<sup>1</sup>. Algunos estudios demuestran de forma clara el importante papel que las GFTs pueden llegar a desempeñar en la optimización terapéutica y económica de los recursos farmacoterapéuticos en el medio hospitalario<sup>2,4</sup>.

Si se revisa la bibliografía existen algunos ejemplos de evaluación del proceso de selección de medicamentos mediante la utilización de determinados indicadores, de los cuales el más citado es la prescripción de medicamentos no incluidos en la GFT. Del estudio de las prescripciones de MNEF podemos obtener información sobre necesidades no cubiertas por la GFT, limitaciones de disponibilidad, grado de conocimiento, utilización y cumplimiento de la GFT, efectividad de los canales de formación e información utilizados, control de calidad de las iniciativas de Farmacia, etc.<sup>5</sup>.

Tras la publicación de la GFT en nuestro hospital, en el año 1991, el Servicio de Farmacia estaba interesado en abordar de forma sencilla la puesta en marcha de actividades que permitieran conocer la efectividad del proceso de selección de medicamentos.

El objetivo prioritario de este trabajo es evaluar el volumen y naturaleza de la prescripción de MNEF utilizando los parámetros de evaluación recomendados por los distintos autores aplicables a las características de nuestro Centro y encaminados a detectar los problemas relacionados con el

cumplimiento y aceptación de la GFT por los prescriptores.

## Material y método

El presente estudio se ha realizado en el Hospital de Motril que a finales de 1992 contaba con 191 camas; es considerado como un Hospital General Básico. La dispensación de medicamentos obedece a un sistema tradicional por stock en planta, aunque existen normas especiales para la prescripción de medicamentos de especial dispensación. Nuestro centro dispone de una GFT cuya única edición es del año 1991, conteniendo 627 principios (PA) incluidos en 959 especialidades farmacéuticas (EF).

El Servicio de Farmacia elaboró una hoja de seguimiento diaria donde se hizo constar: datos del paciente, Unidad Clínica, fecha, grupo terapéutico, número de principios activos, nombre genérico, nombre comercial, precio de venta público y motivo que originó la solicitud. El Servicio de Documentación Médica nos facilitó los datos correspondientes a las estancias y camas hospitalarias durante el año 1992.

Los medicamentos se han agrupado según la clasificación Anatomic Therapeutic Chemical-ATC<sup>6</sup>:

- A: Aparato digestivo y metabolismo.
- B: Sangre y órganos hematopoyéticos.
- C: Aparato cardiovascular.
- D: Terapia dermatológica.
- G: Terapia genitourinaria y hormonas sexuales.
- H: Preparaciones hormonales vía general, excluidas hormonas sexuales.
- J: Terapia antiinfecciosa vía general.
- L: Terapia antineoplásica.
- M: Aparato locomotor.
- N: Sistema nervioso central.
- P: Terapia antiparasitaria.
- R: Aparato respiratorio.
- S: Organos de los sentidos.
- V: Varios.

Los datos recogidos en un período de tiempo de un año se procesaron informáticamente (base

de datos dBasell), obteniéndose varios listados ordenados alfabéticamente por grupos, subgrupos terapéuticos; Unidades Clínicas, nombre comercial, principio activo, etc. También se comprobó si el medicamento prescrito había sido previamente propuesto para ser incluido en el Formulario y la cumplimentación del ingreso de petición en cuanto al motivo de la solicitud de MNEF.

### Resultados

El número total de peticiones de MNEF registradas durante el año 1992 fue de 275 que corresponden a 170 principios activos y 132 especialidades farmacéuticas. De las 275 prescripciones de MNEF sólo pudieron ser sustituidas, por medicamentos incluidos en el Formulario, 45, por lo que el porcentaje de sustitución terapéutica resultó ser el 16,8 %.

El coste anual de la adquisición de MNEF ha sido de 502.545 pesetas, lo que supone un 0,32 % del gasto total de adquisición de medicamentos por el Servicio de Farmacia. Los parámetros de evaluación obtenidos en este trabajo se comparan con los recomendados en la bibliografía consultada y son reflejados en la tabla I.

Para cada grupo del ATC en la tabla II se muestra el número de solicitudes de MNEF, número de especialidades farmacéuticas, número de principios activos, gasto en pesetas, así como la relación número de MNEF/número de PA que informa sobre la reincidencia en la petición de determinados principios activos. Los datos obtenidos sobre el porcentaje de prescripciones y el gasto de MNEF distribuidos por grupos del ATC se representan en la figura 1; y el cociente número de peticiones de MNEF/PA en la figura 2.

**Tabla I.** Resumen comparativo de los parámetros de evaluación

Indicadores	HGB Motril	Valores Referencia*
Camas	191,00	—
EF Guía	959,00	800-900 <sup>1)</sup>
PA Guía	627,00	400-500 <sup>1)</sup>
EF/mes	11,00	—
MNEF/año	275,00	—
MNEF/mes	22,90	50-100 <sup>1)</sup>
MNEF/100 estancias	0,59	—3
MNEF año/cama	1,40	0,5-1,0 <sup>1)</sup>
MNEF x 100 /cama x med. Guía	0,15	0,1-0,2 <sup>1)</sup>
% intervención	100,00	100 <sup>1)</sup>
% sustitución	16,80	> 10 <sup>1)</sup>
% sobre costo total	0,32	0,1-0,3 <sup>1)</sup>

\* Valores propuestos en las referencias bibliográficas indicadas con número voladito.

**Tabla II.** Prescripciones de MNEF y gasto por grupos del ATC

Grupos ATC	N.º MNEF	N.º EF	N.º PA	N.º MNEF/ N.º PA	Ptas.
A	38	23	35	1,0	45.373
B	8	6	6	1,3	15.612
C	44	22	31	1,4	75.260
D	17	10	12	1,4	16.699
G	15	6	11	1,3	14.303
H	3	1	1	3,0	648
I	13	6	10	1,3	43.822
L	2	2	2	1,0	34.556
M	17	5	6	2,8	19.269
N	83	32	32	2,5	187.619
P	—	—	—	—	—
R	25	12	14	1,7	45.504
S	9	6	8	1,1	3.670
V	1	1	2	0,5	210
Total	275	132	170	—	502.545

Los medicamentos prescritos cinco o más veces clasificados por subgrupos terapéuticos, así como, el porcentaje de prescripción respecto al total de prescripciones de MNEF, se incluyen en la tabla III.

También analizamos las peticiones por Servicios con objeto de ver si la Guía era aceptada e identificar cuáles eran los facultativos más prescriptores. La distribución de peticiones de MNEF por Unidades Clínicas queda reflejada en la tabla IV; se especifica, para cada Servicio, el número de camas, número de solicitudes de MNEF/cama, gasto total y gasto/cama. En las figuras 3 y 4 se representan gráficamente el valor del porcentaje de prescripciones de MNEF y el gasto por Servicios Clínicos respecto al total de peticiones de MNEF.

Con objeto de anular las diferencias de tamaño entre las distintas Unidades Clínicas en las figuras 5 y 6 se representa el número de solicitudes de MNEF/cama y el gasto en miles de pesetas/cama.

### Discusión

Una vez obtenidos los datos de prescripciones de MNEF para proceder a su análisis, se revisan los trabajos aparecidos en los últimos años sobre el tema, con objeto de seleccionar los parámetros de evaluación más útiles en función de las características y posibilidades de nuestro centro. El primer problema encontrado fue la diversidad de índices propuestos; esta problemática ha sido abordada en numerosos estudios y publicaciones reiterándose la mayoría de los autores en la necesidad de definir unos criterios uniformes que hagan posible la cuantificación de prescripciones de MNEF a la vez que nos permitan la compara-



Fig. 1.—Porcentaje de peticiones de MNEF y gasto para cada grupo ATC.



Fig. 2.—Número de peticiones MNEF/P.A. para cada grupo ATC.

**Tabla III.** Distribución de medicamentos por subgrupos terapéuticos prescritos cinco o más veces

Medicamento	Subgrupo terapéutico	N.º de veces prescrito	% prescripción
Dimeticona Pancretina Amilasa Lipasa Proteasa gageas	A09A1B	5	1,8
Glicazida 80 mg comp.	A10B1A	5	1,8
Almitrina 50 mg compr.	C01C1A	6	2,1
Indapamida 2,5 mg comp.	C03A1A	7	2,5
Piracetam Dihidroergocristina gotas.	C04A1A	5	1,8
Ketoconazol 2 % gel Trosipio, cloruro Echinacea angustifolia ext. Serenoa serrulata ext. Lactosa gageas	D01A1A G04AB1A	5 6	1,8 2,1
Echinacea angustifolia ext. Prunus africana ext. Serenoa serrulata ext.	G04B3A	5	1,8
Josamicina 500 mg comp.	J01F1A	5	1,8
Baclofeno 25 mg comp.	M03B1B	6	2,1
Colchicina Dicicloferina comp.	M04A1A	5	1,8
Alprazolam 0,5 mg comp. Midazolam 7,5 mg comp.	N05B1B N05B1B	6 5	2,1 1,8
Fluoxetina 20 mg comp.	N06A1A	19	6,9
Ac. N-Acetilneuraminico 20 mg amp.	N07A4B	8	2,9

**Tabla IV.** Distribución del número de prescripciones de MNEF y gasto por servicios

	N.º MNEF	N.º camas	N.º MNEF/cama	Ptas.	Ptas/cama
Medicina Interna	125	25	5,00	229.532	9.181,2
Medicina Interna Especialidades	6	18	0,04	14.464	803,5
Cirugía General	36	37	0,97	41.403	1.119,0
Cirugía Especial	9	19	0,47	10.333	543,8
Traumatología	71	30	2,36	117.587	3.919,5
Ginecología	8	23	0,24	43.138	1.875,5
Pediatría	13	33	0,56	20.002	606,1
UCI	7	6	1,16	26.086	4.347,6
Total	275	191	—	502.545	—

ción entre distintos hospitales y el establecimiento de niveles de calidad estandarizables<sup>7-9</sup>.

De los estudios efectuados en los últimos años destacamos el realizado por Pol Yanguas E y cols.<sup>10</sup> que utiliza los llamados índices de aceptación y cobertura que relacionan el número de especialidades no incluidas en el Formulario sustituibles, o no sustituibles, frente al número total de prescripciones recibidas en el Servicio de Farmacia. Este tipo de trabajos y los que proponen

como parámetro el número de prescripciones de MNEF/número de prescripciones totales<sup>11, 12</sup>, así como los que refieren la cifra de número de peticiones de MNEF al número de pacientes<sup>7</sup> no son aplicables, como en nuestro caso, a aquellos Servicios de Farmacia que no tengan implantado un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, al no disponerse de datos de dispensación globales de forma sencilla<sup>12-14</sup>.

El número de prescripciones de MNEF solicita-

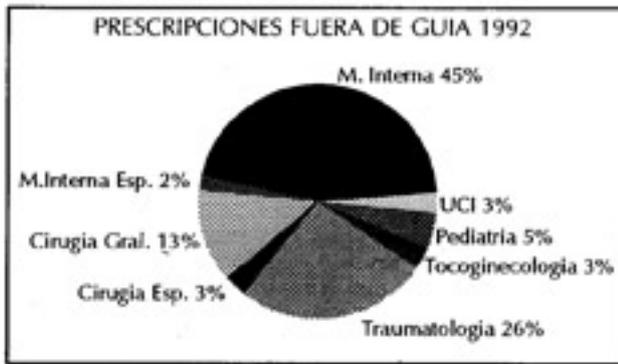


Fig. 3.—Porcentaje del número de peticiones MNEF para cada unidad clínica.

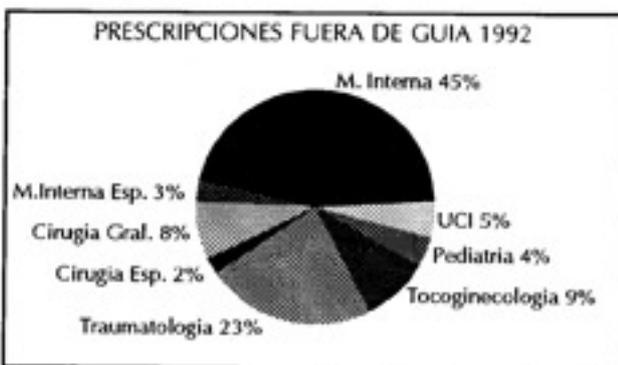


Fig. 4.—Porcentaje del gasto generado para cada unidad clínica.

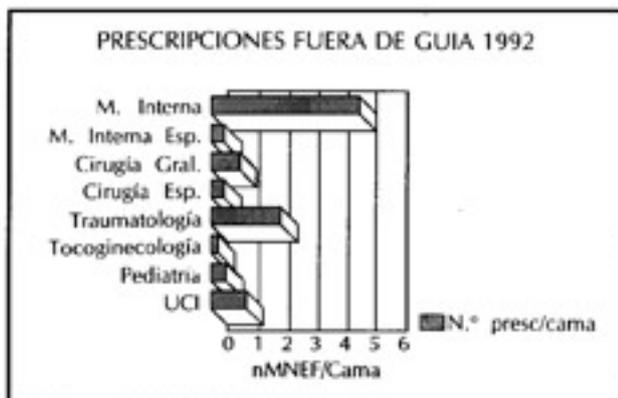


Fig. 5.—Distribución del número de peticiones de MNEF por cama.



Fig. 6.—Distribución del gasto generado por cama.

del hospital, número de camas, número de medicamentos incluidos en la GFT, etc.<sup>7, 8, 11, 14</sup>.

Como parámetros de fácil obtención y más adecuados para comparar hospitales de características muy distintas, entre los referenciados en la bibliografía se seleccionan los siguientes<sup>9, 11, 12, 14</sup>:

- Número de MNEF año/número de camas.
- Número de MNEF × 100/cama × número de medicamentos en GFT.
- Número de MNEF/100 estancias.
- Porcentaje de intervención.
- Porcentaje de sustitución.

La implantación de programas dirigidos al control de prescripciones de MNEF pueden derivar en un importante beneficio económico, así el coste asociado a la adquisición de este volumen de medicamentos puede ser reducido en un 40-50 % si se utilizan los medicamentos alternativos incluidos en la Guía<sup>15, 16</sup>. Para poner de manifiesto el ahorro económico que esta actividad supone pueden realizarse estudios econométricos del costo asociado a las diez especialidades más prescritas frente a las especialidades alternativas en el Formulario.

El parámetro económico más aceptado en la bibliografía es el porcentaje del gasto admitido de prescripción de MNEF sobre el total de la adquisición de medicamentos en el hospital, fijado su valor en torno a 0,1-0,3 %<sup>14, 16</sup>.

Un resumen comparativo de todos los parámetros obtenidos en nuestro centro junto con los valores de referencia se muestran en la tabla I; podemos comprobar como nuestros datos están dentro de los márgenes descritos, quizá el índice número de MNEF año/cama resultó ser un valor un poco más alto; creemos que pudo influir el insuficiente porcentaje de sustitución terapéutica efectuado por el Servicio de Farmacia, que fue de 16,8 %, a pesar de que algún autor recomienda porcentajes superiores al 10 %<sup>14</sup>. Este bajo número de sustituciones es debido, entre otras causas,

das en un determinado periodo de tiempo sólo nos ofrece información para comparaciones en futuros estudios dentro del propio hospital, ya que coinciden los autores al decir que es un índice de alta variabilidad dependiente de múltiples factores como la complejidad, tamaño y especialización

a la escasa colaboración del staff médico, falta de mentalización hacia la sustitución terapéutica, así como que la propia Comisión de Farmacia y Terapéutica no permitiera el llevar a cabo normas restrictivas en la dispensación de MNEF al suponer un retraso en la administración de medicamentos a los pacientes ingresados.

También hemos optado por relacionar las solicitudes de MNEF con las distintas Unidades Clínicas y los grupos del ATC; las fórmulas elegidas han sido las siguientes:

- Número de MNEF y gasto en un año para cada grupo del ATC.
- Número de MNEF/número de principios activos diferentes para cada grupo del ATC.
- Número de MNEF/cama en un año para cada Unidad Clínica.
- Gasto de MNEF/cama en un año para cada Unidad Clínica.

En la tabla II se recoge la distribución de prescripción de MNEF por grupos del ATC y observamos que los grupos más solicitados resultaron ser el N (sistema nervioso central) seguido del C (aparato cardiovascular) y por último el A (aparato digestivo y metabolismo), que reúnen el 59 % del total de las peticiones de MNEF (fig. 1), curiosamente en la bibliografía revisada son los mayoritarios<sup>9, 12, 13</sup>.

Dentro del grupo N destacamos la petición de benzodiazepinas de vida media corta (alprazolam, midazolam), que durante el período de estudio fueron aceptadas para su inclusión en el formulario debido al alto número de peticiones registradas.

El cociente número de MNEF/PA para cada grupo del ATC nos informa de la reiteración en la solicitud de determinados principios activos (fig. 2), si analizamos dicho cociente los grupos candidatos a la revisión de la Guía serían el H (preparaciones hormonales vía sistémica, excluidas hormonas sexuales), el M (aparato locomotor) y el N (sistema nervioso central); los cuales reflejan la existencia de vacíos terapéuticos en el Formulario, hábitos incorrectos de prescripción, desconocimiento de la GFT, presión comercial de los laboratorios, etc. Para facilitar la futura revisión de la Guía hemos distribuido en la tabla III los medicamentos prescritos cinco o más veces por subgrupos terapéuticos y sólo uno (N06A1A) fue solicitado más de diez veces, tratándose de un antidepresivo, cuyo principio activo es la fluoxetina.

En la tabla IV observamos las solicitudes de MNEF por Servicios Clínicos para valorar si la GFT se adecua a las necesidades reales o bien hay un incorrecto conocimiento de la misma e identificar las Unidades Clínicas que destacan con mayor número de peticiones para posteriormente tomar las medidas correctoras oportunas.

Los porcentajes de peticiones por Servicios se representan en la figura 3 y destacan con mayor número de prescripciones de MNEF, Medicina Interna (46 %), seguido de Traumatología (23 %). Respecto al gasto generado por este volumen de peticiones vemos en la figura 4 que el mayor porcentaje también corresponde a estas dos Unidades Clínicas (69 %).

Con objeto de anular las diferencias de tamaño entre los distintos Servicios representamos el número de peticiones de MNEF/cama (fig. 5) y el gasto/cama (fig. 6) y comprobamos que siguen siendo los Servicios de Medicina Interna junto con Traumatología los que concentran los facultativos más prescriptores y con mayor gasto/cama. La Unidad de Cuidados Intensivos debido al alto precio de los medicamentos solicitados, como se observa en la figura 6, presenta un mayor gasto/cama a pesar del bajo número de peticiones registradas.

Es de suma importancia en este tipo de estudios conocer las razones que originaron la prescripción de MNEF. Al analizar las justificaciones aportadas en los impresos de solicitud de MNEF, encontramos que falta en su mayoría una aportación del fundamento real de la petición y que el 94,2 % de los impresos no aportaban justificación alguna, lo que nos impidió sacar conclusiones definitivas acerca de los motivos reales de estas prescripciones al obtenerse sólo datos parciales. Esto unido al hecho de que, ninguna petición corresponde a solicitudes de fármacos para su inclusión en el Formulario, nos hace pensar que las directrices marcadas en la selección de medicamentos por el CFT aparentemente no son aceptadas por el staff médico y que existe algún problema en la difusión de los acuerdos adoptados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

## Conclusiones

1. Los estudios sobre prescripciones de MNEF demuestran ser satisfactorios para la evaluación del proceso de selección de medicamentos y son imprescindibles para abordar en una segunda fase el diseño de programa que nos permitan reducir y controlar la prescripción de MNEF.
2. Los grupos terapéuticos M (aparato locomotor), N (sistema nervioso central) y H (preparaciones hormonales vía general excluidas hormonas sexuales) serán los candidatos a una futura revisión de la GFT del hospital.
3. Destacan con mayor número de prescripciones de MNEF los Servicios Clínicos de Medicina Interna seguido de Traumatología.
4. Para llevar a buen término este tipo de estudios, se hace necesaria la colaboración del staff médico.

## Bibliografía

- Boada T, Estivill E, García B y cols. Justificación y necesidad de la Guía Farmacoterapéutica. *Rev SEFH* 1988; 3 separata.
- Martin Bonmati E, Cervera Casino P y Mínguez Martí A. El Formulario de hospital como instrumento de racionalización terapéutica y económica. *Farm Clin* 1989; 6:283-290.
- Ricker TD y Visconti JA. Hospital Formularies: organizational aspects and supplementary components. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33:912-917.
- Altimiras J. La selección de medicamentos. Salamanca: XXXII Congreso de la SEFH, 1987.
- Bonal de Falgás I y Castro Cels I. Manual de formación para farmacéuticos clínicos, 1.ª ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 1989; 154-156.
- Libro Catálogo especialidades farmacéuticas 1992 Madrid: CGOF, 1992.
- García B, Gallastegui C, Altimiras J, Castro I, Estivill B y Bonal J. Prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica como indicador de control de calidad. *Rev SEFH* 1988; XII: 19-24.
- Triquell Salomé R, Capdevilla Río P, Isanta Salvadó I y Torres Pons MD. Estudio de la prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacológica. *Rev OFIL* 1991; 1:270-275.
- Gea Rodríguez E, Ginés Rubio J, Miravilles Torral MR y Ferrer Salvans MI. Valoración de la prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica como control de calidad. *Farm Clin* 1989; 6:408-414.
- Pol Yanguas E, Ruiz Ruiz MD, Escobar Cava P y cols. Adaptación de las prescripciones a la Guía Farmacoterapéutica en un Hospital General. Alicante: XXIX Congreso de la AEFH, 1984.
- Miralles J, Mestres C, Castilla M y Estelrich M. Estudio sobre la prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica. *Farm Clin* 1988; 5:504-609.
- Ilardia R, Aguirrezábal A, Alonso M y cols. Prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacológica en un Hospital General. León: XXXIV Congreso de la AEFH, 1989.
- Laluzza Broto MP, Roure Nuez C, Jodar Masanes R. Análisis de las peticiones de medicamentos no existentes en el Servicio de Farmacia de un Hospital General. *Farm Clin* 1989; 6:203-211.
- Santos Ramos B, Atienza Fernández M, Brieva Rubio JM. Aportación al estudio de la prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica. *Rev SEFH* 1989; 13:297-302.
- Green JA, Chawla AK y Fong PA. Evaluating a restrictive formulary system by assessing non formulary-drug requests. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:1537-1541.
- Martí-Bonmati E, Cervera P y Mínguez A. Evaluación de las solicitudes de medicamentos no incluidas en la Guía Farmacoterapéutica de un Hospital General. *Rev SEFH* 1987; 11:5-10.

# La asistencia farmacéutica en la atención especializada. Evolución y tendencias de futuro

Jiménez Caballero ME

Servicio de Farmacia. Hospital La Paz. Madrid.  
España.

## Resumen

*Se hace un análisis del futuro de la atención farmacéutica en la asistencia especializada a partir de la evolución y tendencias del modelo sanitario en lo relativo a hospitales y a farmacia hospitalaria, contemplando los cambios en el entorno y los cambios en el modelo de hospital.*

*Las tendencias en el modelo sanitario, dada la crisis del estado del bienestar y la necesidad de mantener niveles de calidad en la atención a la salud conducen a pasar de la gestión intersticial a la gestión clínico asistencial. Se buscan resultados en salud medidos en esperanza de vida y calidad de vida.*

*A partir de los datos reseñados se vislumbra que las prestaciones farmacéuticas incidirán en el propio acto de la prescripción a través de la especialización para el ejercicio de la farmacoterapia y la evaluación del posterior efecto de sus intervenciones a través de los programas de evaluación de medicamentos.*

*Aumentará la coordinación con la Atención Primaria en la educación para la salud y prevención de la enfermedad.*

*Se desarrollarán las actividades de farmacovigilancia, farmacoepidemiología y farmacoeconomía para responder a los principios éticos de seguridad, prudencia y equidad en la atención al paciente.*

**Palabras clave:** *Asistencia farmacéutica. Farmacia hospitalaria. Futuro farmacéutico. Gestión. Tendencias farmacoterapia.*

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 18-23

## PHARMACEUTICAL TREATMENT IN SPECIALIZED CARE. EVOLUTION AND FUTURE TRENDS

### Abstract

*This report is an analysis of the prospects of pharmaceutical assistance in specialized care based on the evolution and new trends of the Sanitary model in relation to hospitals and hospital pharmacy, taking into account surrounding and Sanitary attendance changes.*

*Because of the crisis of the Welfare State and the need of keeping medical care levels as high as possible, the new trends in the Sanitary model are forcing a step from an interstitial gestion to a clinical attendance gestion.*

*The targets are a higher life expectancy as well as a better quality of life.*

*From the reported data, it seems that pharmaceutical attendance will affect prescription through specialization for the practice of pharmacotherapy and the evaluation of further effects of its interventions through the drug use evaluation studies in coordination with the primary care.*

*There will be an increase in the coordination with the primary care in health education and prevention of diseases. Pharmacovigilance, pharmacoepidemiology and pharmacoecology will be developed in order to meet the ethical principles of security, care and equity every patient deserves.*

**Key words:** *Gestión. Hospital pharmacy. Pharmaceutical care. Pharmacotherapy. Pharmacy future. Trends.*

## Introducción

La evolución de la asistencia farmacéutica hospitalaria española, ha sido vertiginosa en los últimos cuarenta años y su aceleración puede justificar la necesidad de reflexionar sobre las futuras tendencias y demandas de asistencia farmacéutica, así como su coordinación entre los distintos niveles del actual modelo sanitario.

La Ley General de Sanidad<sup>1</sup>, aprobada el 25 de abril de 1986, estableció las grandes líneas de transformación del sistema sanitario español, recogiendo los principios constitucionales de «derecho a la protección de la salud, universalidad y equidad en el acceso a las prestaciones del sistema».

Estructuralmente el sistema sanitario se organiza en áreas, donde se realiza la atención primaria y la atención especializada, siendo las Comunidades Autónomas las protagonistas del desarrollo del modelo sanitario. Distintas comunidades autónomas han desarrollado ya la legislación al respecto. Recientemente, y por tanto recogiendo las últimas tendencias en sanidad, la Comunidad de Castilla y León promulga la Ley de Ordenación del Sistema Sanitario de dicha Comunidad<sup>2</sup>. En ella se define la atención especializada (AE) como: «La que responde a los problemas más complejos de salud, por lo que se prestará en los hospitales, así como en otros centros extrahospitalarios de especialidades adscritos a ellos.» Contempla al hospital como la estructura sanitaria responsable de la AE programada y urgente tanto, en régimen de internamiento, como ambulatorio y domiciliario de la población de su ámbito territorial.

Desarrolla las funciones de promoción de la salud, prevención de la enfermedad, curación, rehabilitación y de investigación y docencia.

## Evolución de la asistencia sanitaria

Desde el punto de vista organizativo, E. Guilera<sup>3</sup> considera que en los hospitales se ha pasado en muy poco tiempo: «De la prehistoria a la guerra

de las galaxias» y distingue seis etapas en el desarrollo de los hospitales.

Primera etapa: el hospital de caridad (por el enfermo hacia Dios).

Segunda etapa: hospital de beneficencia (ley de pobres, Isabel II, 1870).

Tercera etapa: hospital asistencial, consagra el derecho de los ciudadanos, en base a los principios de la Revolución Francesa y se extiende hasta 1960, aproximadamente.

Cuarta etapa: hospital-organización. Hasta mediados de los ochenta. Se planifica y organiza. Empieza a concebirse como empresa. Se realizan las jerarquizaciones de los servicios.

Quinta etapa: hospital-integral. Aproximadamente a partir de la Ley de Sanidad. El modelo sanitario es hospital-céntrico. Modelo integral gestión-gerencia. Con un sistema de hospitales progresivo por niveles.

Sexta etapa: el hospital del futuro. Debe responder a los cambios en la estructura social, perfiles demográficos y epidemiológicos, así como, las innovaciones tecnológicas. Las necesidades y expectativas de los clientes deberán ser tenidas muy en cuenta.

En esta línea de futuro los hospitales deberán convertirse en centros de excelencia operativos e integrados ya que la crisis del Estado del bienestar hará que los servicios sean más «comprados» que «financiados».

De la farmacia de hospital también podemos decir que ha pasado en muy pocos años: «De la Edad Media a las naves espaciales».

Las primeras referencias documentadas de la farmacia de hospital coinciden con la atención hospitalaria prestada en los monasterios de las grandes rutas de peregrinaje (Plano Monasterio San Gal) donde junto a la sala de hospitalización se contaba con la botica y el huerto.

Paralelamente a la evolución organizativa de los hospitales se produce la de las prestaciones farmacéuticas.

En las primeras etapas y hasta 1960, el farmacéutico es más galénico y experto en farmacotecnia. Muchos compañeros, entre los que cabe citar a los doctores Juan Oliver y Enrique Aguilar, así como todos los de los hospitales clínicos en que el jefe del servicio era el catedrático de Galénica, fueron un ejemplo del trabajo diario en la preparación de sueros y fluidoterapia para el hospital. La formulación ocupaba gran parte del tiempo farmacéutico.

La incorporación del farmacéutico al «hospital-organización» en 1968<sup>4</sup> cuando se crean las entonces llamadas farmacias de las instituciones cerradas de la seguridad social (aunque ya en la Ley de Hospitales de 1962<sup>5</sup> se hablaba de Servicio de Farmacia); hace que comiencen a desarrollarse las tres actividades previstas para todos los servicios clínicos del Hospital: *asistencial, docente e investigadora*.

La función asistencial se ejerce con un creciente enfoque clínico que impregna ya definitivamente todas las actuaciones del farmacéutico de hospital a finales de los setenta puesto de manifiesto en la Reunión de Sigüenza en 1980 organizada por Antonio Iñesta y L. Arranz<sup>4</sup>.

Durante esta década ocurren dos hechos importantes: primero, la jerarquización de los servicios de farmacia de los hospitales de la Seguridad Social<sup>6</sup> en equiparación y a la vez que los servicios médicos, hecho en el que tuvo una participación especial Manuel Ruiz-Jarabo y de gran trascendencia porque permitió el desarrollo de la farmacia de hospital, al hacer posible la formación de equipos y la mejora en el desarrollo de las funciones, que eso conlleva, además de que por primera vez en un texto legal español se situó la Farmacia entre los Servicios Centrales Clínicos: junto a Anestesia; Anatomía Patológica, Radiología, Rehabilitación, M. Preventiva, etc.

El segundo hecho trascendental fue la promulgación de la Orden de 1 de febrero de 1977<sup>7</sup> siendo director general de Farmacia Juan Manuel Reol Tejada que regula los servicios farmacéuticos de hospital, todavía vigente, hasta el desarrollo de la Ley del Medicamento y que al ser de carácter general se convirtió en fundamental para el desarrollo de la farmacia hospitalaria.

En la quinta etapa del «hospital general», década de los ochenta, las prestaciones farmacoterapéuticas se enfocan hacia la calidad, buscando que la integración en el equipo clínico suponga una mejora en los resultados asistenciales por la calidad de los medios y el proceso farmacoterapéutico integrado.

En este sentido puede considerarse a los farmacéuticos de hospital como adelantados, respecto al conjunto del modelo sanitario, en el sentido de que en los primeros ochenta (1981-1982) comien-

zan ya a hablar de garantía de calidad y de incidir en los resultados más que en la detección de problemas. Algo que está incorporando claramente en este momento en el nuevo modelo sanitario.

La Ley del Medicamento en 1980<sup>8</sup> consagra el uso racional del medicamento y describe las funciones del Servicio de Farmacia. No añade entre las funciones específicas ninguna sobre las establecidas en la Orden de 1 de febrero de 1977, y establece, en la línea de promoción de la salud promovida por la Ley General de Sanidad, la colaboración con la atención primaria y especializada y las actividades educativas.

No ha habido, sin embargo, un paralelismo entre el desarrollo funcional y el estructural de los servicios. La configuración de las estructuras organizativas casi nunca es ajena a la historia de la evolución de las propias organizaciones.

El cambio entre lo que era posible hacer, frente a determinadas demandas diagnósticas y terapéuticas hace cuarenta años, y lo que es posible hacer en el momento actual es tan gigantesco que podría justificar la escasa o nula atención que en general se ha tenido en relación con las dotaciones estructurales y las consecuencias que ello tiene sobre el modelo.

#### Tendencias de futuro

Es responsabilidad clara de determinados niveles profesionales averiguar las tendencias que puedan modificar las actitudes, las prestaciones y las necesidades de los profesionales como consecuencia del impacto producido por los cambios. El entorno sanitario es enormemente cambiante. Si realmente el sistema cambia habrá que ver a dónde deberemos dedicar más de nuestro trabajo, qué líneas habrá que reforzar o inventar. Si la competencia profesional debe encarar cambios, también el perfil de formación del farmacéutico deberá cambiar.

El impacto en los logros de salud son el resultado de las actuaciones profesionales.

Pero los cambios y los impactos del cambio son difíciles de evaluar.

¿Adónde vamos a ir?

¿El futuro provocará cambios con mayor impacto en el hospital?

¿Serán más evidentes estos cambios en la atención primaria?

En definitiva.

¿Cuál deberá ser, en el futuro la atención farmacéutica especializada?, y ¿cómo se articula la asistencia farmacéutica en los distintos niveles?

Las últimas normas legales inciden en desarro-

llar las funciones de promoción de la salud, prevención de la enfermedad, curación, rehabilitación y de investigación y docencia en la atención especializada y la coordinación entre los distintos niveles del sistema de salud.

*¿Se vislumbran cambios en el modelo de hospital y cambios en el entorno?*

Podemos, por tanto, contemplar dos vías de actuación:

- 1.º A partir de las tendencias en el modelo de Sanidad.
- 2.º A partir de las tendencias en el modelo de hospital.

### 1. Modelo sanitario: de la gestión intersticial a la gestión asistencial

El modelo de gestión propugnado en sanidad sufre una inflexión a partir de la Conferencia de Alma Ata en el que el objetivo deja de ser curar la enfermedad para sumir el de preservar, conservar y recuperar la salud. Por tanto, los esfuerzos deben dirigirse no tanto al hospital como a la atención primaria y a la prevención, ya que los beneficios de la atención sanitaria consisten en mejorar la salud de la población, su esperanza de vida y de su calidad de vida.

Sin embargo, las cosas no están ocurriendo así, el mayor gasto sanitario se da en la atención especializada.

El Informe Abril, que al igual que Alma Ata significa para nuestro país un punto de reflexión, ofrece datos sobre la evolución del gasto público en sanidad, en asistencia primaria y especializada.

Se observa que hay una reducción del 40,7 a 32,8 % en atención primaria de 1982 a 1990, frente a una evolución ascendente del 54,8 al 62,7 en la atención especializada<sup>9</sup>.

Desde estos parámetros, la gestión de futuro de los servicios sanitarios deberá cambiar.

En 1988, Relman<sup>10</sup>, en un editorial de *New England of Medicine*, decía que desde el final de la segunda guerra mundial se ha producido dos revoluciones en los sistemas sanitarios y se está iniciando la tercera.

La primera revolución (finales de los años cuarenta hasta la década de los sesenta) corresponde a la era de la *expansión*.

La segunda revolución, consecuencia de la anterior es la de la *contención de costes*, provocada por el aumento de la oferta: mayor número de hospitales, más especialización, alta tecnología, etc. Todo ello acarrea aumento de la demanda lo que conduce a las tercera revolución en la sanidad, que para Relman es la *de la medida y la evaluación*.

Es preciso evaluar y conocer los costes relativos, la seguridad y efectividad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos el coste/efectividad de la prevención de las enfermedades<sup>12</sup>.

Todo ello significa un mayor conocimiento sobre el uso de los recursos sanitarios:

— 1.º Por parte de los profesionales sanitarios, que podrán orientar el uso eficiente de los mismos y las garantías en seguridad, y por tanto en salud como esperanza de vida y calidad de vida, es decir aconsejar al paciente y determinar el uso de los recursos sanitarios.

— 2.º Por parte de los financiadores, que estarán en disposición de decidir qué se paga y qué no se paga.

— 3.º Por parte del público que tendrá un claro conocimiento de lo que está disponible y para qué.

Esta nueva era significa pasar de la *gestión intersticial* a la *gestión clínico asistencial*.

Es decir, no va ha estar centrada en mejorar algunos intersticios de la producción sino que claramente irá dirigida a mejorar los resultados.

La auténtica gestión incidirá específicamente en el núcleo del proceso asistencial que es la toma de decisiones clínicas, y es ahí donde deberá centrarse la atención farmacéutica, valorando la seguridad, eficacia y efectividad de la atención farmacoterapéutica, valorando los efectos contrapuestos que las decisiones sobre un individuo tienen sobre una población cuando los recursos son limitados.

En suma, la gestión de futuro no se quedará en lo que pudieramos llamar los tres escalones de la gestión si contemplamos al sistema como una empresa.

#### Provisión Servicios Sanitarios



Si la gestión se limita al primer escalón (I), se está incidiendo en elementos que influyen en los resultados pero no los determinan. Se gestionan los elementos que permiten prestar servicios: personal, materias primas, tecnología. En este caso los conocimientos que se precisan son de contabilidad general y la financiación se realiza por *presupuestos*. Si se pasa al segundo escalón (II), la gestión se centra sobre elementos organizativos: estancias, análisis, radiografías, medicamentos. Los conocimientos precisos son de contabilidad analítica y la financiación se hace por *producto intermedio*, UPA, UVA, etc.

En el tercer escalón (III) se gestiona el produc-

to, lo que se hace: parto atendido, apendicitecna realizada, etc. Clasificación en grupos homogéneos por patologías o pacientes. Financiación por *case mix*<sup>13</sup>.

Centrándose en estos niveles se está practicando una gestión de intersticios que financia la enfermedad. «Mas patologías atendidas, más recursos.» Como muy acertadamente expresa J. Codina, en estos modelos se parte de la «*enfermedad como negocio*»<sup>15</sup>, el futuro ha de ser el de ir a la gestión de resultados: cuarto nivel (IV) en que se gestione a partir del principio: «*la salud como negocio*».

Los resultados en la atención sanitaria son resultados en salud, definidos como: *esperanza de vida* cuyo indicador es MIPSE (mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable) y *calidad de vida*, cuyo medidor es el AVAC<sup>14</sup>.

Parece claro que la tendencia de futuro en el modelo sanitario irá orientada a administrar mejor el capital de salud de la población y, por ende, cuanto mejores resultados en la mejora de la salud, mayor financiación.

## 2. Modelo de hospital

Los cambios demográficos, el aumento de la población de mayor edad, la aparición de nuevas enfermedades, los enfermos crónicos, el mayor nivel de exigencia de los usuarios, la alta tecnología, unido a la limitación de los recursos y las mayores inversiones del PIB para salud, modifican también el modelo de hospital. Se propugna el hospital abierto con atención a pacientes externos, atención a domicilio y hospital de día. El hospital irradia y atrae, sigue siendo centro de referencia pero con características de cambio de *enfermo por cliente*. Las características del hospital del futuro los resume E. Guilera<sup>15</sup> muy acertadamente en:

### Hospital del presente

- Enfocado hacia el individuo.
- Curar enfermedades.
  
- Frialdad clínica.
  
- Cada hospital con todos los servicios.
- Funcionalmente ineficaz.
- Paciente cautivo.
- Indiferencia ante el anciano.
- Paciente interno.
- Cirugía invasiva.
- Público no informado.
- «No se puede pasar».
- Imagen genérica.
- Hospital tradicional.

### Futuro de la asistencia farmacéutica en la atención especializada

Desde esta doble perspectiva modelo sanitario y modelo de hospital, puede contemplarse el futuro de la asistencia farmacéutica especializada.

Podemos agrupar las tendencias en tres bloques: legislativo, nuevo modelo de gestión, y principios éticos de protección a la población.

Primer bloque: Legislación.

De las nuevas actividades propuestas por la Ley del Medicamento conforme a los principios de promoción de la salud definidos por la Ley General de Sanidad, se deriva:

- Colaboración y *coordinación* entre la atención especializada y la atención primaria.
- Desarrollo de actividades educativas.
- Hospital abierto. Asistencia farmacéutica a pacientes externos.

Segundo bloque: Gestión.

El nuevo modelo de gestión conforme con la Ley General de Sanidad propone:

- Gestión en resultados de salud:

Esto implica: en primer lugar incidir en el acto médico a través de la prescripción para lo que se precisa la especialización.

- Especialización frente a polivalencia:

La especialización del farmacéutico por áreas es otra tendencia de futuro. La especialización se ha mostrado como un sistema caro en la gestión; pero si se ha de incidir en decisiones de prescripción como expertos en farmacoterapia será preciso formar farmacéuticos especialistas en diferentes áreas, nutrición, oncología, terapéutica del dolor, anestesia, nefrología, pediatría, geriatría, etcétera, única forma de aportar decisiones que mejoren el acto asistencial.

### Hospital del futuro

- Necesidades de la población.
- Crear estilos de vida saludables: estrategias, cambio recursos, cambio curriculum profesional.
- Ambiente cálido (recuperar espacio (m.<sup>2</sup>/cama).
- Centros punteros.
- Centros operativos.
- Paciente con confort.
- Sensibilidad por el anciano.
- Paciente externo.
- Cirugía no invasiva.
- Consumidor exigente.
- «Pase, no se va a perder.»
- Estrategia.
- Centros o campos de servicios de salud.

La gestión en resultados de salud conlleva también comprobar si las modificaciones terapéuticas llevadas a cabo tras la intervención farmacéutica han sido o no positivas, por tanto la segunda consecuencia de la gestión de resultados de salud es la:

— *Evaluación de la utilización de medicamentos.*

Tercer bloque: Principios éticos de protección al paciente.

Claramente este bloque incide en el desarrollo de programas farmacoterapéuticos coordinados entre distintos profesionales para pasar de la ética de mínimos *Primum non nocere* a la ética de máximos *Dunque beneficiarse*.

Asumiendo, por tanto, los principios éticos de: beneficencia, equidad y prudencia, se debe garantizar la seguridad, eficiencia y eficacia en el uso de los medicamentos, buscando la equidad al asegurar el coste/efectividad y promover los programas de *farmacoeconomía*. Desarrollando la *farmacoepidemiología* y *farmacovigilancia* para asegurar el *primun non nocere*.

A partir de estas consideraciones podemos concluir que se perfilan tres puntos clave en las actuaciones futuras de la atención farmacéutica en la asistencia especializada.

1.º *Coordinación con la asistencia farmacéutica en la Atención Primaria.* Participando en programas conjuntos de educación para la salud y farmacovigilancia. Coordinación en la atención a pacientes externos. Desarrollo de la atención a domicilio, centros de cuidados paliativos, e integración eficiente en el hospital de día.

2.º *Participación en el acto médico a través de la prescripción, mediante el ejercicio de la farmacoterapia que debe estar basada en la especialización y complementarse con la evaluación.*

3.º *Promoción de la ética de protección al paciente potenciando y desarrollando la farmacoeconomía con el objeto de prevenir y responder al derecho a la salud, de los ciudadanos, la farmacovigilancia que aumente la seguridad en el uso de los medicamentos para responder al derecho a la no maleficencia, y la farmacoeconomía base del cumplimiento del derecho a la equidad.*

Anticiparse al futuro no debe ser una frase o incluso un buen deseo, los profesionales están en condiciones de asumir los retos que la asistencia farmacéutica propone dentro del nuevo modelo que los cambios sociales demográficos y económicos están ya determinando.

### Bibliografía

1. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE 29-IV-86.
2. Ley 1/1993, de 6 de abril, de Ordenación del sistema sanitario de Castilla y León. BOC y L 27-IV-93.
3. Guilera E y Codina J. Repercusión del modelo de Atención Hospitalaria. Hosp 2000 1987; 1, 215-25.
4. La Farmacia Hospitalaria en 1980. Monografías de la Seguridad Social. Insalud 1982.
5. Orden 21 de junio de 1967. BOE 22-VI-67.
6. Ley de 21 de julio de 1962. BOE 23-VII-62.
7. Orden de 7 de julio de 1972. BOE 19-VII-72.
8. Orden de 1 de febrero de 1977. BOE 19-II-77.
9. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. BOE 21-XII-90.
10. Guilera E, García Prat A, Egalar B. El informe Abril: Antecedentes, contenido y repercusiones. Barcelona: ESADE, 1991.
11. Realman SA. The Third Revolution in Medical care. N Engl J Med 1988; 319:1220-2.
12. Maynard A. Incentives for cost-effective physician behaviour. Health Policy 1987; 7:189-204.
13. Ahicart C. Técnicas de medición de case-mix hospitalario. Hosp 2000 1988; supl.
14. Williams A. Los indicadores de calidad de vida en la distribución de recursos. Los AVAC. Quadem CAPS 1990; 14:25.31.
15. Guilera E y Codina J. Conferencias sobre Gestión Hospitalaria. Madrid: ESADE, Mayo 1993.

# Análisis del impacto de un programa educativo en pacientes cardíopatas

Prieto Valencia R\*, Zúñiga Osorio C\*\*, Vargas Cvitanić M\*\*\* y Domecq Jeldres C\*\*\*

\* Servicio de Farmacia. Instituto de Neurocirugía. Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago. Chile. \*\* Servicio de Farmacia. Hospital San José. Servicio de Salud Metropolitano Norte. Santiago. Chile. \*\*\* Asignaturas de Farmacia Asistencial y Clínica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile.

## Resumen

*Este estudio se diseñó con el fin de medir el impacto de un programa educativo en pacientes internados en el Servicio de Medicina del Hospital San José, del Servicio de Salud Metropolitano Norte, en Chile, durante los meses de mayo a junio de 1991.*

*Se hizo el seguimiento, mediante tres entrevistas, a 72 pacientes cardíopatas y en el transcurso de la segunda se realizó una sesión educativa con refuerzo de un folleto escrito.*

*Se encontró que los pacientes aumentaron su nivel de conocimiento farmacológico desde la primera a tercera entrevista de un 58,3 a 80,6 %.*

*Se hace necesario dar información al paciente, especialmente de la medicación intrahospitalaria, pues ella probablemente será continuada al alta por él.*

Palabras clave: **Programa de educación a pacientes cardíopatas.**

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 24-29

## ANALYSIS OF THE IMPACT OF AN EDUCATIONAL PROGRAM ON HEART PATIENTS

### Abstract

*Present work was done in order to assess the impact of an educative program given to hospitalized patients with cardiovascular disease.*

*Every patient that was hospitalized at the Servicio de Medicina of the Hospital San José of the Servicio Metropolitano Norte (Santiago, Chile) during the period May to August 1991, was included on present study.*

*An intensive prospective follow-up of patients through three different interviews was done. Second was done during the hospitalization and at this moment, an educative written information reinforced by oral instructions was given.*

*Study was done including 72 patients. At the beginning of hospitalization 58.3 % of patients presented an acceptable pharmacological knowledge and this percentage increased to 80.6% at discharge.*

*It seems important to emphasize that among hospitalized patients included in this study, both types of knowledge increased from the beginning to the end of hospitalization.*

Key words: **Educational program on heart patients.**

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema en casi todos los países del mundo. No obstante su prevalencia es diferente en las diversas comunidades, es así como las enfermedades cardiovasculares se señalan como primera causa de muerte en Chile, por lo que se hace necesario establecer estrategias dirigidas a encarar este problema y sus factores de riesgo, lo que constituye todo un desafío para los equipos de salud<sup>1</sup>.

En razón de esto, una de las estrategias señaladas para la prevención y rehabilitación de las enfermedades es la educación sanitaria y, en relación a esto, son innumerables los artículos publicados acerca de patologías cardiovasculares que recomiendan establecer programas educativos, dirigidos no sólo a la población misma, sino también a los profesionales de la salud<sup>1-8</sup>.

Por otra parte, se sabe que la falta de conocimiento y comprensión del tratamiento facilita la no adherencia a éste por parte del paciente, por tanto una de las acciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico y no farmacológico es aumentar el conocimiento y comprensión que éste pudiese tener de la prescripción médica<sup>9-11</sup>. Este aumento de conocimiento se puede lograr con mensajes hechos en un lenguaje simple, con el menor número de instrucciones posibles o bien, empleando técnicas educativas más elaboradas<sup>10</sup>. En varios trabajos publicados, en la literatura se encuentran resultados positivos, con aumento de conocimiento y compromiso del paciente, en la adherencia a su tratamiento, al hacerle llegar mensajes educativos orales, individualizados y, en lo posible, con un reforzamiento escrito del mismo<sup>3, 6, 7, 12, 13</sup>. Mientras que, los programas educativos generalmente, están dirigidos a grupos de pacientes, o son de tipo comunitario, e igualmente, buscan mejorar aspectos cognoscitivos sobre la patología, terapia farmacológica y no farmacológica y superar los actuales niveles de salud de la población<sup>5, 9</sup>.

Se sabe que dentro de las patologías crónicas, los pacientes con enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro del grupo de los que presentan mayor grado de incumplimiento, lo que determina un aumento del ingreso hospitalario por descompensación de su patología, lo que se suma a las frecuentes internaciones a las que ellos son expuestos a causa de su patología en sí<sup>6, 7, 14</sup>.

En la literatura revisada no se encontraron antecedentes del grado de conocimiento de la terapia a la que son expuestos los pacientes cardiopatas internados en un centro hospitalario, ni se registran referencias de un programa educativo en ellos. Por este motivo se realizó este estudio, con el fin de evaluar el impacto de un programa educativo en los pacientes cardiopatas internados en un Servicio de Medicina.

## Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en pacientes internados en el Servicio de Medicina del Hospital San José del Servicio de Salud Metropolitano Norte de Santiago en Chile, durante el período comprendido entre los meses de mayo a junio de 1991.

Ingresaron al estudio todos los pacientes que tenían algún diagnóstico cardiovascular y en ellos se realizaron tres entrevistas farmacológicas. La primera se efectuó veinticuatro horas posteriores a la internación del paciente y consideró aspectos de identificación de él, datos de escolaridad, previsión, antecedentes hospitalarios y diagnóstico. Se pesquizó en ellos el nivel de conocimiento que el paciente tenía de su terapia farmacológica y no farmacológica del tratamiento anterior al ingreso hospitalario. Mientras que la segunda se efectuó a los cinco días de internado el paciente. Ella consideró el nivel de conocimiento que él tenía de su patología y de los medicamentos prescritos en el hospital, por su médico tratante. Dentro de las acciones de la segunda entrevista se contempló la entrega al paciente de información oral acerca de su patología, tratamiento y cuidados. El mensaje oral fue reforzado por un folleto educativo diseñado especialmente para el estudio. Este contenía información de patología, complicaciones, medicamentos indicados, acción y efectos adversos de los mismos, y finalmente, mensajes de hábitos de conducta saludable<sup>4, 8, 15, 16</sup>. Por último, la tercera entrevista se efectuó al momento del alta del paciente y estuvo dirigida a medir el nivel de conocimiento adquirido por él. Para esto, se consideraron lo mismos aspectos de la segunda entrevista, esto es patología, tratamiento y cuidados.

Para la evaluación del grado de conocimiento general del tratamiento farmacológico y no farmacológico se utilizó un método, previamente descrito, que contempla una puntuación de seis puntos para ambos aspectos<sup>17</sup>.

En el análisis de los datos se aplicó el test estadístico de «t» de Student para muestras pareadas, con un nivel de significación al 5 %.

**Resultados**

1. Descripción de los pacientes

Ingresaron al estudio 72 pacientes cardiopatas de los cuales 25 (34,7) eran hombres y los restantes 47 eran mujeres. La edad promedio fue de  $52,2 \pm 12,5$  años, entre los hombres  $58,0 \pm 11,1$  años y entre las mujeres  $58,4 \pm 14,3$  años. La duración de hospitalización fue de  $13,5 \pm 6,8$  años, alcanzó  $14,9 \pm 6,5$  años en los varones y  $12,7 \pm 5,8$  años en las mujeres.

2. Evolución del nivel de conocimiento del paciente durante su hospitalización

En la tabla I se observa que el conocimiento farmacológico aceptable aumentó de un 58,3 a un 80,6 % de los pacientes, al comparar los valores obtenidos al ingreso y egreso de los pacientes cardiopatas. Sin embargo, durante la hospitalización éste disminuyó a un 40,3 % de los enfermos. Mientras para el conocimiento no farmacológico aceptable se observó un aumento paulatino, esto

es, desde un 48,6 % de pacientes al ingreso a un 75,0 % durante la hospitalización hasta un máximo de 100 % de los enfermos al momento del alta. Si comparamos el conocimiento farmacológico y el no farmacológico, encontramos que el conocimiento no farmacológico fue mayor (80,6 y 100 % respectivamente).

En la tabla II se observan los cambios en los puntajes promedios obtenidos en el grado de conocimiento no farmacológico y farmacológico, para todos los pacientes, comparando la primera y segunda entrevista, la segunda con la tercera y la primera con la tercera. En todos los casos se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Estas diferencias muestran un incremento del nivel de conocimiento entre la segunda y tercera entrevista y entre la primera y tercera, esto es, al alta del paciente. Llama la atención, la disminución del nivel de conocimiento farmacológico entre la primera y segunda entrevista, es decir, al ingreso y durante la hospitalización de los enfermos, esta última diferencia también fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )

3. Factores asociados al nivel y evolución del conocimiento durante la hospitalización del paciente

En la tabla III se observa que todos los pacientes (100 %) alcanzaron un nivel de conocimiento

**Tabla I.** Evolución del conocimiento farmacológico y no farmacológico entre los pacientes

Entrevista	Porcentaje de pacientes/nivel de conocimiento			
	Farmacológico		No farmacológico	
	Inaceptable %	Aceptable %	Inaceptable %	Aceptable %
Ingreso	41,7	58,3	51,4	48,6
Hospitalización	59,7	40,3	25,0	75,0
Egreso	19,4	80,6	0,0	100,0

**Tabla II.** Comparación de los puntajes obtenidos en el nivel de conocimiento en las diversas entrevistas

Conocimiento	Entrevistas		
	Primera/segunda $x \pm d.s.$	Segunda/tercera $x \pm d.s.$	Primera/tercera $x \pm d.s.$
No farmacológico	$x_1 = 3,3 \pm 1,4$ $x_2 = 4,2 \pm 1,2$ $t = 9,67; g.l. = 71$ $p \ll 0,05$	$x_2 = 4,2 \pm 1,2$ $x_3 = 5,2 \pm 0,8$ $t = 10,36; g.l. = 71$ $p \ll 0,05$	$x_1 = 3,3 \pm 1,4$ $x_3 = 5,2 \pm 0,8$ $t = 13,94; g.l. = 71$ $p \ll 0,05$
Farmacológico	$x_1 = 3,1 \pm 2,1$ $x_2 = 2,6 \pm 1,9$ $t = 2,09; g.l. = 71$ $p < 0,05$	$x_2 = 2,6 \pm 1,9$ $x_3 = 4,3 \pm 1,5$ $t = 10,19; g.l. = 71$ $p \ll 0,05$	$x_1 = 3,1 \pm 2,0$ $x_3 = 4,3 \pm 1,5$ $t = 5,4; g.l. = 71$ $p \ll 0,05$

**Tabla III.** Factores asociados al nivel de conocimiento no farmacológico de los pacientes

Factores	Porcentaje de pacientes/nivel de conocimiento no farmacológico aceptable		
	Ingreso %	Hospitalización %	Egreso %
<b>Sexo:</b>			
Hombres (25) .....	48,0	92,0	100
Mujeres (47) .....	48,9	66,0	100
<b>Total (72) .....</b>	<b>48,6</b>	<b>75,0</b>	<b>100</b>
<b>Edad</b>			
Mayor 65 años (19) .....	52,6	73,7	100
Menor e igual 65 años (53) .....	47,2	75,5	100
<b>Total (72) .....</b>	<b>48,6</b>	<b>75,0</b>	<b>100</b>
<b>Escolaridad</b>			
Analfabetos (15) .....	40,0	66,7	100
Básica (49) .....	49,0	75,5	100
Media (8) .....	62,5	87,5	100
<b>Total (72) .....</b>	<b>48,6</b>	<b>75,0</b>	<b>100</b>

no farmacológico aceptable al egreso. En el ingreso mostraron conocer menos los hombres, los que tenían sesenta y cinco años y menos y los analfabetos. Durante la hospitalización, sin embargo, aprendieron más, precisamente, los hom-

bres, los que tenían sesenta y cinco años y menos y los pacientes analfabetos.

Mientras que en la tabla IV se observa la influencia de algunos factores en el nivel y evolución del

**Tabla IV.** Factores asociados al grado de conocimiento farmacológico de los pacientes

Factores	Porcentaje de pacientes/nivel de conocimiento farmacológico aceptable		
	Ingreso %	Hospitalización %	Egreso %
<b>Sexo</b>			
Hombres (25) .....	48,0	28,0	80,0
Mujeres (47) .....	63,9	46,8	80,9
<b>Total (72) .....</b>	<b>58,3</b>	<b>40,3</b>	<b>80,6</b>
<b>Edad</b>			
Mayor 65 años (19) .....	52,6	42,1	73,7
Menor e igual 65 años (53) .....	51,2	39,6	83,0
<b>Total (72) .....</b>	<b>58,3</b>	<b>40,3</b>	<b>80,6</b>
<b>Escolaridad</b>			
Analfabetos (15) .....	33,3	20,0	73,3
Básica (49) .....	61,2	40,8	83,7
Media (8) .....	87,5	75,0	75,0
<b>Total (72) .....</b>	<b>58,3</b>	<b>40,3</b>	<b>80,6</b>
<b>N.º medicamentos consumidos</b>			
Menor, igual 3 (52) .....	51,9		73,1
Mayor de 3 (20) .....	75,0		70,0
<b>Total (72) .....</b>	<b>58,3</b>		<b>80,6</b>

conocimiento farmacológico. En todos los casos se observó un avance positivo desde el ingreso al egreso del paciente y una disminución intermedia a los cinco días de su hospitalización. Ingresaron con un nivel menor los hombres, los que tenían sesenta y cinco años y menos, los analfabetos y los que consumían tres y menos medicamentos. Egresaron con un nivel mayor los enfermos con una enseñanza básica, los pacientes de sesenta y cinco años y menos, los que consumían tres y menos fármacos. Los hombres y las mujeres alcanzaron, al alta, un nivel de conocimiento semejante.

### Discusión

Se encontraron pocos antecedentes acerca del impacto de un programa educativo en pacientes hospitalizados, la literatura más bien hace referencia a enfermos ambulatorios<sup>4, 6, 9, 11, 17</sup>.

En este estudio se encontró que de los 72 pacientes cardiopatas, un 58,3 % tenía un conocimiento farmacológico aceptable al ingreso y este nivel de conocimiento fue superior a lo encontrado en la literatura para este tipo de pacientes. Cabe señalar que al egreso el 80,6 % de los cardiopatas calificó dentro del rango aceptable. Mientras que en el conocimiento no farmacológico sólo el 48,6 % del total de estos enfermos presentó un conocimiento aceptable al ingreso, al alta el 100 % de los pacientes cardiopatas incluidos en el estudio se encontró dentro del rango aceptable.

De los factores asociados al grado de conocimiento se consideraron, en el estudio, el sexo, la edad, el nivel de escolaridad y número de medicamentos consumidos, en el caso de lo farmacológico.

En ambos aspectos de conocimiento, esto es, el farmacológico y no farmacológico, al ingreso, los pacientes hombres, los que tenían una edad igual o menor de sesenta y cinco años y los analfabetos mostraron tener un nivel de conocimiento menor. Sin embargo, fueron estos grupos los que aumentaron en un porcentaje mayor su nivel de conocimiento, especialmente en lo no farmacológico donde se alcanzó un 100 % de conocimiento. Esto último no debe de llamar mayormente la atención, pues durante la estadía hospitalaria a los pacientes se les reforzó intensamente los aspectos de conocimiento de su dieta y cuidados, ellos además fueron sometidos a estrictas condiciones no farmacológicas durante su internación, lo que facilitó la comprensión y memorización de los aspectos educativos.

Cabe destacar que ningún paciente manejaba el concepto de efecto secundario o interacciones de medicamentos. Los efectos secundarios además frecuentemente los adjudicaron a molestias o efectos propios de la enfermedad.

Por otra parte, se ha demostrado el impacto que tiene un programa educativo en pacientes crónicos ambulatorios, donde el mayor conocimiento aumenta el nivel de cumplimiento de tratamiento<sup>6, 7</sup>. Las estrategias de educación incluyen aspectos de instrucciones, manifestadas en un lenguaje simple y sencillo, ya sea escritas y orales, a grupos de discusión; tarjetas recordatorias sobre sus medicamentos y la información personalizada a pacientes de edad avanzada con reforzamiento verbal<sup>3, 4, 6, 8, 16</sup>.

En este estudio se utilizó la entrevista al paciente, esto es, mensaje oral reforzado con un folleto escrito. Estas estrategias han demostrado ser efectivas en diversos trabajos publicados en la literatura y los resultados obtenidos en este estudio son coincidentes con los informes previos<sup>8, 16, 19</sup>.

Llama la atención la disminución de conocimiento farmacológico que se detectó en los pacientes durante su internación, en relación a los medicamentos administrados en el hospital. Esto estaría mostrando que los enfermos no consultaron a los profesionales que los atendían en temas de patología y tratamiento, y que más bien acataron la administración de los medicamentos y las medidas no farmacológicas a que fueron sometidos. Es importante tener este hecho en mente, y recomendar las medidas de corrección adecuadas ya que, lo más probable, es que en el paciente se continúe la medicación intrahospitalaria al alta y el enfermo deberá enfrentar la administración de los mismos en su casa, y esta acción será entonces de su plena responsabilidad y, si no ha sido educado, lo más probable es que incumpla con su tratamiento.

Por último, el estudio mostró la efectividad de un programa educativo y la respuesta positiva del paciente a los mensajes de este tipo al evolucionar favorablemente entre la primera y tercera entrevista, esto es, desde su ingreso al alta.

### Conclusión

Se hace necesario brindar educación sanitaria a los pacientes hospitalizados acerca del tratamiento que se les está administrando, ya que lo más probable es que éste origine el tratamiento de alta del paciente.

### Bibliografía

1. Giacconi J. La experiencia chilena en factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. Boletín de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile 1991; 20(2):81-2.
2. Berríos X, Jadue L. Factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica en Chile. Boletín de la Escuela de Medicina de la Universidad Católica de Chile 1991; 20(2):76-9.
3. Gutiérrez LM. Medicamentos y educación del paciente de edad avanzada. Pharmaklinic 1987; 1(4):220-225.
4. Larat P, Taubman Q, Willey C. Compliance-related pro-

- blems in the ambulatory population. *Am Pharm* 1990; NS30(2):18-23.
5. Ram E. Información es poder. *Rev Ilustrada OMS* 1989; (enero-febrero):8-9.
  6. Repetto A, Kuncarl I, González C. El diagnóstico educativo como base de la educación en pacientes crónicos ambulatorios. Segundas Jornadas Nacionales Interdisciplinarias de Educación para la Salud. Santiago, Chile: Escuela de Salud Pública y Ministerio de Educación, 1984; (nov):77-8.
  7. Salas Y, Vergara R, Rey R y cols. Educación en pacientes crónicos. Segundas Jornadas Interdisciplinarias de Educación para la Salud. Santiago, Chile: Escuela de Salud Pública y Ministerio de Salud Pública, 1984 (nov):84-5.
  8. Smith DL. Patient education and counseling. In McLeod D.C, Miller WA. *The practice of Pharmacy*. First edition. Cincinnati, Ohio, USA: Harvey and Whitney Books, 1981; 45-68.
  9. Castro M, Segura N, Uribe U y cols. Manual de Participación Comunitaria en Salud. VII Región, Bio-Bio: Servicio de Salud de Ñuble, 1987:41-5.
  10. González L. Cumplimiento de la prescripción como elemento de respuesta terapéutica. *Medicine* 1983; 58:3729-3737.
  11. Sánchez AL. Encuentro de pacientes crónicos Cediuc-Santiago 1986. Quintas Jornadas Nacionales Multidisciplina-  
rias de Educación para la Salud. Santiago, Chile: Escuela de Salud Pública. Ministerio de Salud, 1987; (nov):139-140.
  12. Valdivieso V. La relación médico y sus pacientes en la medicina de nuestro tiempo, antecedentes y perspectivas. *Rev Med de Chile* 1990; (118):686-691.
  13. Domecq C, Mascaró J. Motivo de la indicación de medicamentos prescritos en pacientes ingresados a un Servicio de Medicina Interna. *Pharmaklinic* 1989; 3(2):64-8.
  14. Alcázar de la Ossa JM. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. *Medicine* 1985; 46:1921-9.
  15. Simón J. Consenso para el control de la hipertensión en España. *Inf Ter Seg Soc* 1990; 14(7):171-193.
  16. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Prevención y lucha contra las enfermedades cardiovasculares en la comunidad, 1986; 14-32; 48-54.
  17. Vargas M, Domecq C, Maureira C. Análisis del grado de cumplimiento y de conocimiento del tratamiento entre los pacientes ingresados en un Servicio de Medicina. *Rev OFIL* 1991; 1(1):2-10.
  18. Hladick W, White S. Evaluación of written reinforcements used in counseling cardiovascular patient. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33(Dec):1277-80.
  19. Asciones F, Shimp L. The effectiveness of four education strategies in the elderly. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18:926-931.

## Revisiones

# Farmacoepidemiología del síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a L-triptófano

Ronchera Oms CL\*, Ordovás Baines JP\*\* y Jiménez Torres NV\*\*\*

\* Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Peset, Valencia.

\*\* Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universitat de València, Valencia.

\*\*\* Dpto. Bioquímica, Colegio Universitario San Pablo CEU, Universitat de València, Moncada, España.

### Resumen

*El síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a triptófano es una entidad clínico-patológica descrita recientemente. Los estudios epidemiológicos han relacionado este síndrome con el consumo de L-triptófano de un fabricante específico. El agente causal parece ser un contaminante del proceso de obtención de triptófano, que ha sido denominado pico E o pico 97, e identificado como 1,1'-etilidenebis(triptófano). Las características clínicas del síndrome incluyen mialgias incapacitantes y eosinofilia en sangre periférica; también se han descrito lesiones dérmicas semejantes a la esclerodermia, vasculitis, neuropatía y manifestaciones pulmonares. Se ha informado de casos de muerte tras polineuropatía, parálisis y fallo respiratorio. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del triptófano y la administración de corticosteroides sistémicos en los casos graves.*

Palabras clave: **Triptófano. Síndrome de eosinofilia-mialgia.**

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 30-33

### THE PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF EOSINOPHILIA-MYALGIA SYNDROME ASSOCIATED WITH L-TRYPTOPHAN

### Abstract

*Tryptophan associated eosinophilia-myalgia syndrome is a recently described entity. Epidemiologic data has linked the syndrome to intake of L-tryptophan from one specific company. The etiology has been traced to a contaminant in the bulk manufacturing process of tryptophan, which has been named peak E or peak 97, and identified as 1,1'-ethylidenebis-(tryptophan). Clinical features of the syndrome include incapacitating myalgias and marked peripheral eosinophilia; scleroderma like lesions, vasculitis, neuropathy and pulmonary involvement may also be observed. Death resulting from polyneuropathy, paralysis and respiratory arrest has been reported. Treatment includes immediate withdrawal of tryptophan and administration of systemic corticosteroids in severe cases.*

Key words: **Tryptophan. Eosinophilia-myalgia syndrome.**

## Introducción

L-triptófano (L-Tryp) es un aminoácido esencial utilizado por vía oral en el tratamiento de la depresión, manía, migraña, insomnio, dolor y otros trastornos neuropsiquiátricos<sup>1-3</sup>, así como suplemento dietético<sup>4</sup>; la dosis usuales oscilan entre 1 y 9 g/día. No obstante, su eficacia clínica no ha sido claramente demostrada.

## Epidemiología del síndrome de eosinofilia-mialgia

En noviembre de 1989, los Centers for Disease Control (CDC) de EE.UU informaron por vez primera de la aparición en Nuevo México de un síndrome caracterizado por eosinofilia y mialgia en tres pacientes tratados con L-Tryp, que fue denominado síndrome de eosinofilia-mialgia (SEM)<sup>5</sup>. Desde entonces y hasta enero de 1990, se comunicaron solamente en EE.UU un total de 1.046 casos<sup>6</sup>. Diversos estudios epidemiológicos caso-control desarrollados en Nuevo México y Minnesota establecieron una fuerte asociación entre el consumo de productos que contenían L-Tryp y el desarrollo de SEM<sup>7</sup>. También se describieron algunos casos en Europa<sup>8,9</sup>.

En enero de 1990, la Food and Drug Administration (EE.UU) retiró todos los suplementos dietéticos que proveían un aporte total diario de L-Tryp igual o mayor de 100 mg; en marzo de 1990, esta medida se hizo extensiva a la mayoría de los productos que contenían L-Tryp a cualquier dosis<sup>10</sup>.

En España, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia alertó en enero de 1990 a los profesionales sanitarios españoles sobre el SEM aparecido en EE.UU. y en algunos países europeos, así como de su posible imputabilidad a la ingesta masiva de L-Tryp procedente de suplementos dietéticos. No obstante, dado el carácter epidémico del brote y la amplia disponibilidad del producto, no parecía probable que el L-Tryp fuese el agente causal, y que más bien pudiera ser debido a la presencia de algún contaminante<sup>11</sup>.

En agosto de 1990, Belongia y cols.<sup>12</sup> publicaron un completo estudio epidemiológico llevado a cabo para investigar los factores de riesgo e identificar al agente causal del SEM. Asimismo, realizaron análisis cromatográficos (HPLC) de muestras de L-Tryp de diferentes laboratorios farmacéuticos para identificar potenciales contaminantes químicos. El 97 % de los pacientes que desarrollaron SEM habían consumido L-Tryp preparado por un determinado fabricante (Showa Denko KK). El análisis del método de obtención de L-Tryp seguido por este laboratorio (un proceso de fermentación por *Bacillus amyloliquefaciens*) demostró una asociación significativa entre los lotes utilizados por los pacientes afectados de SEM y el uso de cantida-

des reducidas de carbón en polvo en una de las etapas de purificación, así como el empleo de una nueva cepa de *Bacillus amyloliquefaciens* (cepa V). En el 75 % de los lotes implicados se detectó mediante HPLC un pico cromatográfico extraño, que denominaron pico E. Los autores concluyeron que el agente causal del SEM era un componente químico asociado a condiciones específicas de obtención de L-Tryp por un fabricante concreto<sup>12,13</sup>. Esta sustancia química, representada por el pico E, contribuirá a la patogénesis del SEM.

Si bien los estudios epidemiológicos desarrollados indicaban una relación causal entre SEM y L-Tryp, se hacía necesario confirmar definitivamente esta hipótesis replicando el síndrome en un modelo animal. Así, en noviembre de 1990, Crofford y cols.<sup>14</sup> publicaron un estudio en ratas a las que se administró el L-Tryp implicado, L-Tryp calidad USP o placebo, en un diseño ciego y durante treinta y ocho días, a dosis comparables con las ingeridas por los pacientes afectados de SEM. Únicamente los animales que recibieron el L-Tryp implicado en el SEM desarrollaron signos histológicos consistentes con fascitis y perimiositis, características específicas del SEM en el hombre. Sin embargo, no se apreció eosinofilia en sangre periférica en ninguno de los tres grupos.

También en noviembre de 1990, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia informó que se había solicitado a los laboratorios farmacéuticos la suspensión cautelar de las especialidades que contenían L-Tryp por vía oral hasta que se produjese una adecuación de la fórmula que lo eliminase de esas especialidades; esta decisión no afectaba a las especialidades por vía parenteral. Hasta entonces, solamente se había detectado en España un caso de SEM, relacionado con el consumo de un producto importado de EE.UU. que contenía L-Tryp<sup>15</sup>.

Un mes más tarde, Mayeno y cols.<sup>16</sup> publicaron en la prestigiosa revista *Science* el aislamiento e identificación del pico E, también denominado pico 97, resultando ser el 1,1'-etiliden-bis-[triptófano], posible agente etiológico responsable del SEM, o bien un marcador de un agente causal aún no identificado<sup>17,18</sup>.

En mayo de 1991, Carbonell y cols. describieron el primer caso de SEM asociado a la ingesta de L-Tryp en España<sup>19</sup>.

En agosto de 1992 se habían comunicado a los CDC 1.511 casos y 38 muertes relacionadas con el SEM<sup>20</sup>.

## Clínica

Clínicamente, el SEM es una entidad compleja y difusa, caracterizada por una constelación de cambios que afectan a la piel, la fascia (membrana

fibrosa y blanca que envuelve los músculos y participa en su inserción a las estructuras móviles) y el músculo<sup>3, 21-27</sup>. Cursa con mialgias generalizadas, artralgias (73 %), pérdida de peso, debilidad, fatiga, tos o disnea (59 %), fiebre (36 %), edemas (59 %), parestesias, moderada disfunción hepática (88 %) y taquicardia. Las manifestaciones cutáneas afectan al 87 % de los pacientes e incluyen erupción macular eritematosa, rash (60 %), prurito, alopecia (37 %) y trastornos semejantes a la esclerodermia<sup>28</sup>.

En ocasiones, el cuadro clínico puede agravarse con afectación pulmonar, hipertensión pulmonar y fallo respiratorio<sup>25, 29-31</sup>, e incluso causar la muerte del paciente<sup>(21, 27, 34)</sup>.

### Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de SEM establecidos por los CDC incluyen<sup>5, 7</sup>:

- a)  $> 1,0 \times 10^9$  eosinófilos/litro ( $> 1.000/\text{mm}^3$ ) en sangre periférica.
- b) mialgias generalizadas e incapacitantes; y
- c) al menos uno de los siguientes:

- 1) biopsia muscular en la que se demuestran infiltrados inflamatorios con eosinófilos; y
- 2) ausencia de infecciones o neoplasias que puedan ser causa de los apartados a) y b).

La biopsia muscular suele demostrar perimiositis con infiltrados inflamatorios, compuestos predominantemente por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos<sup>4, 26, 28, 35-39</sup>.

En la mayoría de los casos, la actividad aldolasa plasmática se encuentra elevada<sup>21, 40</sup>. Ahora bien, el hecho de que la velocidad de sedimentación globular y la actividad creatin-kinasa plasmática se mantengan dentro del intervalo de normalidad permite realizar un diagnóstico diferencial de otras miopatías inflamatorias<sup>21, 26</sup>.

En efecto, aunque el SEM es relativamente fácil de diagnosticar cuando los pacientes presentan los signos y síntomas característicos y una historia de consumo de L-Tryp, deben excluirse otros trastornos caracterizados por eosinofilia y dolor muscular y/o debilidad<sup>26, 40, 41</sup>:

- a) Polimitosis eosinofílica (caracterizada habitualmente por cifras elevadas de creatin-kinasa).
- b) Síndrome del aceite tóxico (España, 1981)<sup>42-45</sup>. Las manifestaciones tempranas de esta enfermedad incluyen tos, disnea e infiltrados pulmonares; por el contrario, las mialgias y otras manifestaciones neuromusculares no se presentan hasta el cuarto mes de la enfermedad. Además son frecuentes las manifestaciones gastrointestinales y dérmicas.
- c) Triquinosis, cisticercosis o equinococosis, si bien estas enfermedades parasitarias requieren

una biopsia o una prueba serológica positiva para su diagnóstico.

d) Fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman), que presenta menor eosinofilia y menor afectación muscular que el SEM.

### Tratamiento

La principal recomendación terapéutica es suspender la administración de L-Tryp<sup>46</sup>; si bien las manifestaciones clínicas revierten en algunos pacientes<sup>47</sup>, la enfermedad puede persistir o agravarse<sup>47-51</sup>.

Los casos leves o moderados de SEM pueden beneficiarse de un tratamiento de apoyo o sintomático. Cuando la enfermedad es grave o progresa aun después de suspender el uso de L-Tryp, el tratamiento es empírico, y se basa en la administración de corticoides<sup>4, 8, 21, 25, 31, 33, 34, 40, 47, 52, 55</sup>; prednisona 10-100 mg/día. Ahora bien, la respuesta clínica es muy variable, con alivio de la mialgia y mejora de las manifestaciones pulmonares y dérmicas; pero en algunos casos sólo se consigue revertir la eosinofilia, de modo que los síntomas pueden incluso empeorar. Otros medicamentos como octreótido, ciclosporina, penicilamina, hidroxiurea, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, colchicina, ciproheptadina y piridoxina no se han demostrado eficaces<sup>46-48, 50, 56-58</sup>.

### Bibliografía

1. Boman B. L-tryptan: a rational anti-depressant and a natural hypnotic? *Aust N Z J Psychiatry* 1988; 22:83-97.
2. Sachs GS. Adjuncts and alternatives to lithium therapy for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(supl 12):31-39.
3. Butler JC y Davis JP. Eosinophilia-myalgia syndrome in Wisconsin. *Wis Med J* 1990; 89:687-691.
4. Philen RM, Eidson M, Kilbourne EM, Sewell CM y Voorhees R. Eosinophilia-myalgia syndrome. A clinical case series of 21 patients. *Arch Intern Med* 1991; 151:533-537.
5. Centers for Disease Control. Eosinophilia-myalgia syndrome - New Mexico. *Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38:765-767.
6. Centers for Disease Control. Update: eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan United States, as of January 9, 1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39:14-15.
7. Centers for Disease Control. Eosinophilia-myalgia syndrome and L-tryptophan-containing products - New Mexico, Minnesota, Oregon and New York, 1989. *Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38:785-788.
8. Senff H, Kollner A, Engelman L, Wobst-Menker M, Mensing H y Kunze J. L-tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome with features of diffuse fasciitis with eosinophilia. *Hautarzt* 1990; 41:578-582.
9. Frick P y Frey R. Eosinophilia-myalgia syndrome following administration of a L-tryptophan preparation. *Schweiz Med Wochenschr* 1990; 120:1633-1635.
10. Centers for Disease Control. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan - United States, through august 24, 1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39:587-589.
11. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. 1.-L-triptófano. Hoja informativa n.º 4, enero de 1990.
12. Belongia EA, Hedberg CW, Glich GJ y cols. An investiga-

- tion of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990; 323:357-365.
13. Slutsker L, Hoesly FC, Miller L, Williams LP, Watson JC y Fleming DW. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer. *JAMA* 1990; 264:213-217.
  14. Crofford LJ, Rader JL, Dalakas MC y cols. L-tryptophan implicated in human eosinophilia-myalgia syndrome causes fasciitis and perimyositis in the Lewis rat. *J Clin Invest* 1990; 86:1757-1763.
  15. Comisión Nacional de Farmacovigilancia. 2. L-triptófano. Hoja informativa n.º 5, noviembre de 1990.
  16. Mayeno AN, Lin F, Foote CS y cols. Characterization of «peak E», a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Science* 1990; 250:1707-1708.
  17. Centers for Disease Control. Analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia syndrome. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39:589-591.
  18. Centers for Disease Control. Update: analysis of L-tryptophan for the etiology of eosinophilia-myalgia syndrome. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39:789-790.
  19. Carbonell C, Viejo A, Varona C y Vilar A. Síndrome de eosinofilia-mialgia asociado a la ingesta de L-triptófano. Primer caso comunicado en España (carta). *Med Clin* 1991; 96:716.
  20. FDA. Update on EMS and L-tryptophan. *JAMA* 1992; 268:1828.
  21. Glickstein SL, Gertner E, Smith SA y cols. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan use. *J Rheumatol* 1990; 17:1534-1543.
  22. Heiman-Patterson TD, Bird SJ, Parry GJ y cols. Peripheral neuropathy associated with eosinophilia-myalgia syndrome. *Ann Neurol* 1990; 28:522-528.
  23. Strongwater SL, Woda BA, Yood RA y cols. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Analysis of four patients and implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Arch Intern Med* 1990; 150:2178-2186.
  24. Gordon ML, Lebwohl MG, Phelps RG, Cohen SR y Fleischmajer R. Eosinophilic fasciitis associated with tryptophan ingestion. A manifestation of eosinophilia-myalgia syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127:217-220.
  25. Catton CK, Elmer JC, Whitehouse AC, Clode JB y Hustrulid RJ. Pulmonary involvement in the eosinophilia-myalgia syndrome. *Chest* 1991; 99:327-329.
  26. Verity MA, Bulpitt KJ, Paulus HE. Neuromuscular manifestations of L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome: a histomorphologic analysis of 14 patients. *Hum Pathol* 1991; 22:3-11.
  27. Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, Miller L, Falk H y Kilbourne EM. Eosinophilia-myalgia syndrome. Results of national surveillance. *JAMA* 1990; 264:1698-1703.
  28. Kaufman LD, Seidman RJ, Phillips ME y Gruber BL. Cutaneous manifestations of the L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome: a spectrum of scleroderma-like skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1063-1069.
  29. Estrada CA, Harrington DW y Glasberg MR. Eosinophilic myositis and expression of L-tryptophan toxicity? *J Rheumatol* 1990; 17:1554-1556.
  30. Strumpf JJ, Drucker RD, Anders KH, Cohen S y Fajolu O. Acute eosinophilic pulmonary disease associated with the ingestion of L-tryptophan-containing products. *Chest* 1991; 99:8-13.
  31. Ivey M, Eichenhorn MS, Glasberg MR y Hyzy RC. Hypercapnic respiratory failure due to L-tryptophan-induced eosinophilic polymyositis. *Chest* 1991; 99:756-757.
  32. Yakovlevitch M, Siegel M, Hoch DH y Rutlen DL. Pulmonary hypertension in a patient with tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome (letter). *Am J Med* 1991; 90:272-273.
  33. Banner AS y Borochovitz D. Acute respiratory failure caused by pulmonary vasculitis after L-tryptophan ingestion. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:661-664.
  34. Marks DR. A case of L-tryptophan-induced eosinophilia-myalgia resulting in death. *Conn Med* 1990; 54:522-554.
  35. Smith SA, Roelofs RI, Gertner E. Microangiopathy in the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17:1544-1550.
  36. Talpos DC, Carstens SA, Silverman J y Gladson CL. Perimyositis with perineuritis and myofiber type grouping in the eosinophilia myalgia syndrome associated with tryptophan ingestion. *Am J Sur Pathol* 1991; 15:222-226.
  37. Hollander D y Adelman LS. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with ingestion of L-tryptophan: muscle biopsy findings in 4 patients. *Neurology* 1991; 41:319-321.
  38. Herrick MK, Chang Y, Horoupian DS, Lombard CM y Adornato BT. L-tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome: pathologic findings in eight patients. *Human Pathol* 1991; 22:12-21.
  39. Seidman RJ, Kaufman LD, Sokoloff L, Miller F, Iliya A y Peress NS. The neuromuscular pathology of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:49-62.
  40. Gibbons RB, Metzger JR. Eosinophilia-myalgia syndrome. Recognition of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Intern Med* 1990; 150:2175-2177.
  41. Saag KG, Goldschmidt R, Vernof H y Golbus J. An eosinophilia-myalgia syndrome associated with an L-tryptophan containing product. *J Rheumatol* 1990; 17:1551-1553.
  42. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet* 1981; 2:567-568.
  43. Toxic Epidemic Syndrome Study Group. Toxic epidemic syndrome, Spain, 1981. *Lancet* 1982; 2:697-702.
  44. Kilbourne EM, Rigau-Pérez JG, Heath CW y cols. Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome: manifestations of a new illness. *N Engl J Med* 1983; 309:1408-1414.
  45. Rigau-Pérez JG, Pérez-Alvarez L, Dueñas-Castro y cols. Epidemiologic investigation of an oil-associated pneumonic paralytic eosinophilic syndrome in Spain. *Am J Epidemiol* 1984; 119:250-260.
  46. Kilbourne EM, Swygert LA, Philen RM y cols. Interim guidance of the eosinophilia-myalgia syndrome (editorial). *Ann Intern Med* 1990; 112:85-86.
  47. Martin RW, Duffy J, Engel AG y cols. The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Clinical features in 20 patients and aspects of pathophysiology. *Ann Intern Med* 1990; 113:124-134.
  48. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M y Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322:869-873.
  49. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M y Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322:874-881.
  50. Freundlich B, Werth VP, Rook AH y cols. L-tryptophan ingestion associated with eosinophilic fasciitis but no progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1990; 113:124-134.
  51. Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW, King TE, Aguayo S y Colby TV. Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosinophilia myalgia syndrome: clinical and pathologic features. *Chest* 1990; 97:1032-1026.
  52. Connolly SM, Quimby SR, Griffing WL, Winkelmann RK. Scleroderma and L-tryptophan: a possible explanation of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:451-457.
  53. Montanaro A, Wakefield D. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan use. *Med J Aust* 1990; 153:491-493.
  54. Ashinsky D. Eosinophilia-myalgia syndrome linked to tryptophan. *Postgrad Med* 1990; 88:193-194, 196.
  55. Hamilton ME. Eosinophilic fasciitis associated with L-tryptophan ingestion. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:55-56.
  56. Clauw DJ y Katz P. Treatment of the eosinophilia-myalgia syndrome (letter). *N Engl J Med* 1990; 323:417.
  57. Hertzman PA y Gleich G. Treatment of the eosinophilia-myalgia syndrome (letter). *N Engl J Med* 1990; 323:417-418.
  58. Milburn DS y Myers CW. Tryptophan toxicity: a pharmacologic-epidemiologic review of eosinophilia-myalgia syndrome. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25:1259-1262.

# El Tratado de Libre Comercio entre México, Estados Unidos de América y Canadá: sector farmacéutico

Kravzov J\*, Giral C\*\*, Plascencia M\*\*\* y Altagracia M\*

\* Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Dpto. de Sistemas Biológicos-DCBS. Profesores-investigadores titulares C de tiempo completo.

\*\* Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Ciudad Universitaria. Secretaría Académica.

\*\*\* Syntex SA de CV. Directora de las Relaciones Públicas y Asuntos Regulatorios. México.

## Resumen

*La economía mexicana se caracterizaba en los ochenta por ser cerrada, tener una industria protegida, requerir de aranceles y permisos de importación por la no existencia de legislación de patentes farmacéuticas, tener una regulación sanitaria limitada y estar poco expuesta a los mercados internacionales. Al analizar los elementos económicos y políticos que tendrá que enfrentar México frente a la apertura de su economía con la firma del TLC con EE.UU. y Canadá, se encuentran las siguientes asimetrías: diferencia en número de habitantes (81, 256 y 25, respectivamente); el mercado farmacéutico es de 2,1, 50,5 y  $3,9 \times 10^9$  millones de dólares, respectivamente, y el precio promedio de los medicamentos en los tres países es de 1,25, 11,66 y 10,15 dólares, respectivamente (1991). Se observa que dentro de este sector, EE.UU. y Canadá tienen ventajas notables sobre México. La conclusión más general que se desprende de la descripción de los sectores farmacéuticos de EE.UU., Canadá y México, es la profunda asimetría que existe respecto a las modalidades de regulación, respecto a los sistemas de salud, en inversión y tamaño de los mercados. Las empresas mexicanas tendrán que adoptar medidas rápidas para adaptarse a los nuevos escenarios comerciales.*

**Palabras clave:** *Tratado de Libre Comercio (TLC). Patente. Regulación sanitaria. Aranceles. Sector salud. Mercado ético y de genéricos.*

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 34-41

## THE FREE TRADE AGREEMENT BETWEEN MEXICO, THE USA AND CANADA: THE PHARMACEUTICAL SECTOR

### Abstract

*Until the mid-1980s, Mexico had a closed economy, no drug patent and a highly protected local pharmaceutical industry with little exposure to international markets. Significant changes have taken place since then, with the liberation of the economy, and Mexico's involvement in the North American Free Trade Agreement (NAFTA) negotiations. Different political and economic facts were analyzed in order to recognize the asymmetries among the three countries in this sector. The following asymmetries were found out: number*

*of inhabitants are 81, 251 and 26 for Mexico, USA and Canada respectively; the pharmaceutical markets are 2.1, 50.5 & 3.9 × 10<sup>9</sup> million dollars respectively and the average drug prices are 1.25, 11.66 & 10.15 respectively (1991). It can be concluded that in this sector USA and Canada had advantages over Mexico. The most general conclusion that can be issue from the pharmaceutical sector description are: the big asymmetry in regulation, different Health Systems, different levels of investments and markets size. Mexican pharmaceutical companies will have to adapt quickly enough to the changing business environment.*

**Key words:** North American Free Trade Agreement (NAFTA). Patent. Sanitary regulation. Tarif. Health sector. Ethic and generic markets.

## Introducción

Hasta mediados de los años ochenta, México había tenido una economía cerrada y una industria farmacéutica altamente protegida y poco expuesta a los mercados internacionales. Cambios muy significativos han ocurrido a partir de entonces, la aceptación de México de ser un país signatario del Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio (GATT) en 1986 y como consecuencia la liberación de su economía.

Sin embargo, la decisión de México de pertenecer al GATT no significó un cambio político-social drástico. México entró al GATT como país en vías de desarrollo y, por lo tanto, negoció condiciones especiales para algunos sectores. Dichos sectores fueron reconocidos como estratégicos y vitales para el desarrollo del país y la preservación de su soberanía<sup>1</sup>.

Hoy, el Tratado de Libre Comercio de Norte América (TLC) entre México, EE.UU. y Canadá ha sido proclamado por el gobierno mexicano como una oportunidad y un desafío para el país. Se considera que la apertura y la globalización deberán revertir algunos problemas creados por el esquema de mercado protegido que caracterizó la política industrial de México hasta la década de los ochenta y que en el sector farmacéutico se manifiesta en: exceso de protección a la industria farmacéutica nacional, poca exposición a los mercados internacionales, escasa aplicación de buenas prácticas de manufactura (BPM) y validación, escasa investigación y desarrollo (I+D) con baja inversión y la no existencia de patentes farmacéuticas<sup>2</sup>.

Como resultado de la decisión anterior, se han realizado reducciones sustanciales en los aranceles, se publicó una nueva ley de patentes en 1991<sup>3</sup> y se realizaron cambios al sistema de compras de medicamentos del sector salud (mecanismo mediante el cual el gobierno mexicano se propuso incentivar el desarrollo de la industria farmacéutica, garantizar el acceso a los medicamentos esenciales y abatir el costo de los mismos), para reducir la discriminación que existía en contra de los laboratorios internacionales. En las compras de me-

dicamentos (CM) se le da preferencia a los laboratorios farmacéuticos nacionales, considerando como tales a todos los instalados en México. Con el TLC se mantiene esta preferencia por el término de ocho años.

El TLC promete atraer mayores inversiones hacia el país, estableciendo reglas de inversión transparentes y no discriminatorias y un mecanismo de arbitraje para las disputas comerciales. Se espera que promueva el crecimiento económico, abata el desempleo y eleve los salarios.

En 1990, México ocupó el undécimo lugar entre los mercados líderes en el mundo farmacéutico<sup>4</sup> (ver tabla I), con 1,3 % del mercado global y la industria farmacéutica del país abasteció prácticamente en un 100 % las necesidades del mercado nacional.

Sin embargo, algunos especialistas sugieren que con la poca experiencia de la industria farmacéutica mexicana en los mercados internacionales, las compañías se verán imposibilitadas de adaptarse rápidamente a los cambios de nuevos escenarios comerciales.

Algunos opinan que los cambios resultarán beneficiosos a las empresas internacionales establecidas en México, la mayoría procedentes de EE.UU. y de Europa. También se estima que el sector más afectado será el productor de principios activos y las empresas pequeñas y medianas productoras de materias primas. Las empresas poco competitivas serán absorbidas o se irán a la quiebra.

En el presente trabajo se pretende analizar la situación actual de la industria farmacéutica de México y las posibles consecuencias del TLC dentro de dicho ámbito.

## Métodos

Para la realización de este trabajo se analizaron y revisaron varios documentos oficiales, así como documentos emitidos por las Cámaras Industriales relacionadas con el sector y otras fuentes secundarias. También se recopilieron opiniones de

Tabla I. Mercados líderes en el mundo farmacéutico

Posición		Nación	Región	Volumen	%	vs 1979
1979	1990					
1	1	EUA	Norteamérica	50.494	30,8	301
2	2	Japón	Asia AA	28.906	17,6	242
3	3	Alemania	Europa	12.480	7,6	117
4	4	Francia	Europa	12.030	7,3	184
5	5	Italia	Europa	11.068	6,7	337
6	6	Reino Unido	Europa	5.491	3,3	173
7	7	España	Europa	4.482	2,7	155
8	12	Canadá	Norteamérica	3.904	2,4	398
9	9	Brasil	Latinoamérica	3.437	2,1	133
10	14	Corea	Asia AA	2.448	1,5	289
11	11	México	Latinoamérica	2.129	1,3	163
12	10	Bélgica	Europa	1.165	1	86
13	5	Argentina	Latinoamérica	1.558	0,9	3
14	13	India	Asia AA	1.444	0,9	92
15	19	Australia	Asia AA	1.434	0,9	201
16	15	Holanda	Europa	1.412	0,9	164
17	16	Suiza	Europa	1.258	0,8	131
18	18	Suecia	Europa	1.095	0,7	123
19	17	Austria	Europa	990	0,6	108
20	23	Turquía	Europa	934	0,6	152
				Totales		Prom.
				148.161	90,6	117,6

Volumen: En millones de dólares.  
vs 1979: incremento porcentual respecto a 1989.

expertos en el tema, expuestas en distintos foros nacionales e internacionales. Incluye el análisis y experiencia de los propios autores. A través del análisis de las asimetrías de los tres países participantes se inferirán las posibles consecuencias del tratado en el sector farmacéutico.

**Algunas consideraciones generales sobre el sector farmacéutico de México en la década de los ochenta**

Es oportuno señalar que en México el sistema de salud está dividido en dos sectores: el sector público y el sector privado. El sector público ofrece dos sistemas de atención: seguridad social y asistencia. La primera a través del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), y la segunda a través del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) y la Secretaría de Salud (SSa).

El sector público además de suministrarle el derechohabiente los servicios de salud, le proporciona también los medicamentos contemplados dentro del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. Dicho Cuadro Básico tiene carácter único y obligatorio para el sector público.

Si examinamos el presupuesto ejercido en salud por programa e institución en millones dólares, durante los años 1987 a 1990 se observa en la figura 1 que dicho presupuesto total para el año

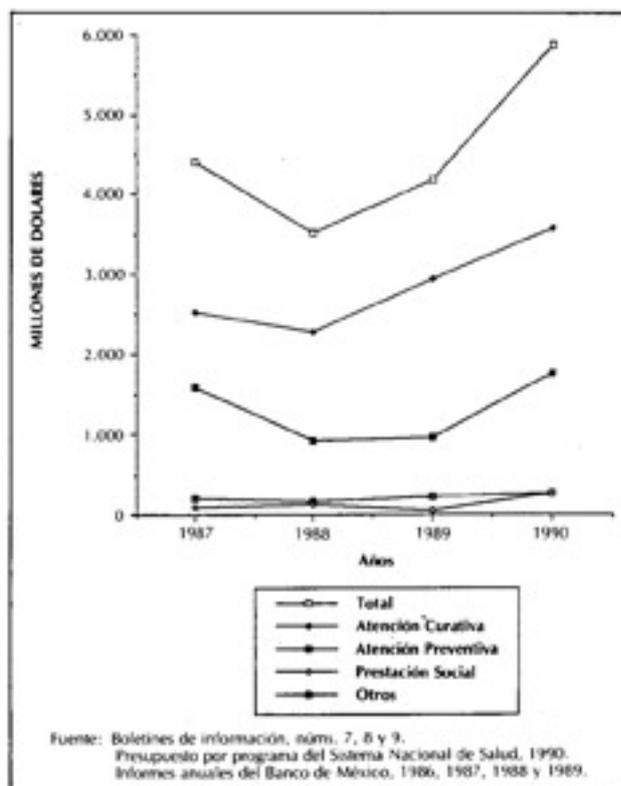


Fig. 1.—Presupuesto ejercido por programa 1987-1990.

1987 (US\$4,406,9) es prácticamente igual que para 1989 (US\$4,184,1) y ligeramente mayor para 1990

(US\$5.982,7)<sup>5</sup>. Esto significa que el presupuesto no ha aumentado en relación con el número de habitantes y la aparición de nuevas enfermedades o la reaparición de otras. También se puede observar en la misma figura 1 que la atención preventiva y la prestación social son las que tienen el más bajo presupuesto por programa, y en cambio la curativa representa el mayor presupuesto<sup>5</sup>, aunque en 1988 al igual que todas las demás también disminuyó.

En la figura 2 se muestra el crecimiento del mercado farmacéutico total de los Estados Unidos Mexicanos desde 1979 a 1991 y se puede apreciar que se ha sido más del doble en relación a 1981<sup>6</sup>.

Por otro lado, en la tabla II se muestra la participación del gasto en salud en el producto interno bruto y se observa que para 1980 fue de 2,6 versus 2,3 % para 1990<sup>7-8</sup>. El gasto en medicamento se ha estimado alrededor de más del 20 %<sup>8</sup>. Los países desarrollados, como EE.UU., gastan alrededor del 12 % de su producto nacional bruto en salud y 9,3 % del PNB en medicamentos<sup>7-9</sup>. Lo anterior habla de problemas en la asignación de recursos al sector salud de México y distorsión en su aplicación.

**Tabla II.** Participación del gasto en salud en el producto interno bruto y en el gasto programable del sector público (1980-1990)

Año	Presupuesto en salud en relación al PIB (%)	Presupuesto en salud relación al gasto programable del sector público (%)
1980	2,6	9,9
1981	3,4	11,4
1982	3,3	12,4
1983	2,7	11,3
1984	2,7	11,3
1985	1,9	8,7
1986	2,0	9,2
1987	2,1	10,1
1988	2,1	10,9
1989	2,0	11,8
1990	2,3	N.D.

Fuente: Cuenta de la Hacienda Pública Federal 1980-1990. Segundo Informe de Gobierno 1990.

La figura 3 se muestra la estructura porcentual del consumo de medicamentos por el sector público y privado de México y se observa que, a prin-

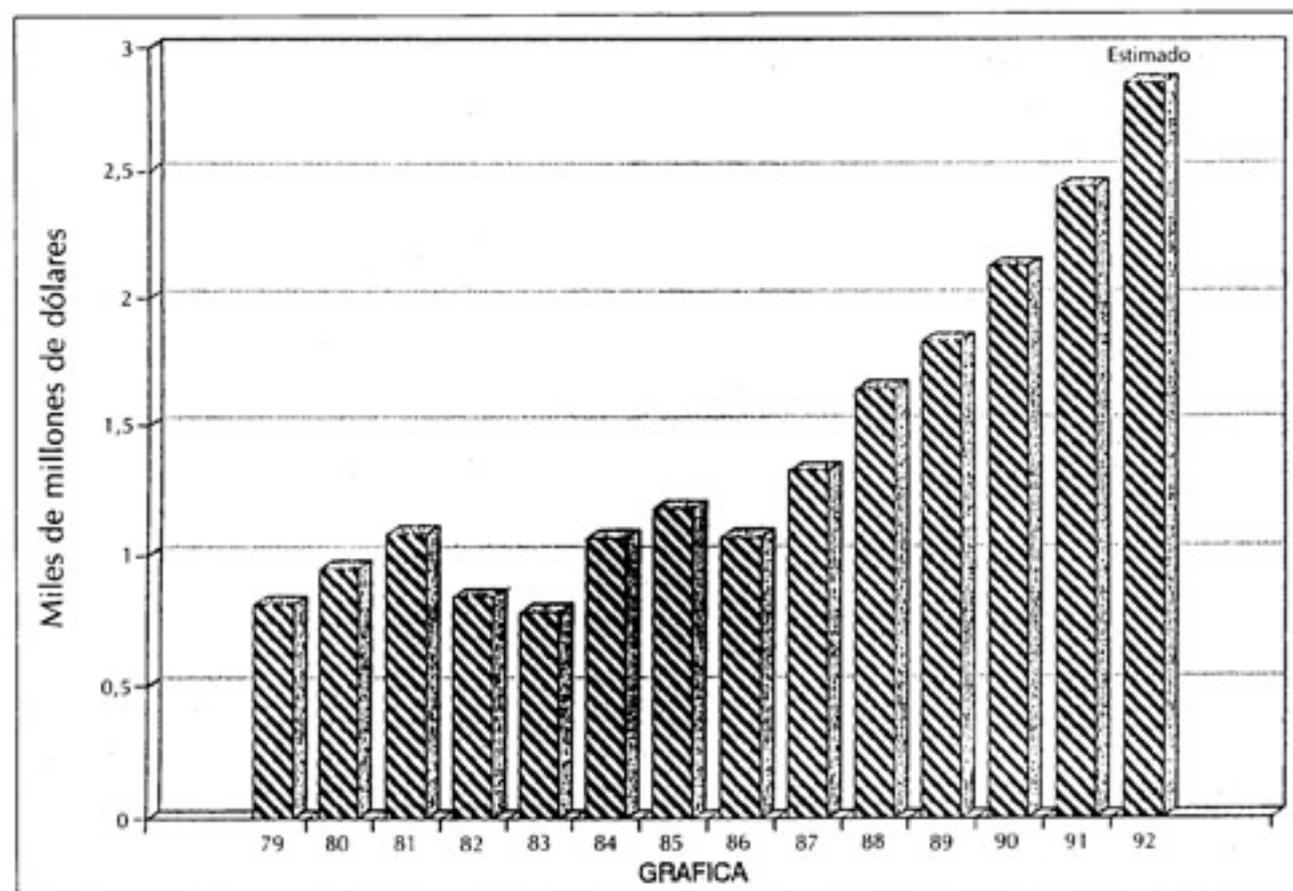


Fig. 2.—Estados Unidos Mexicanos. Mercado farmacéutico total.

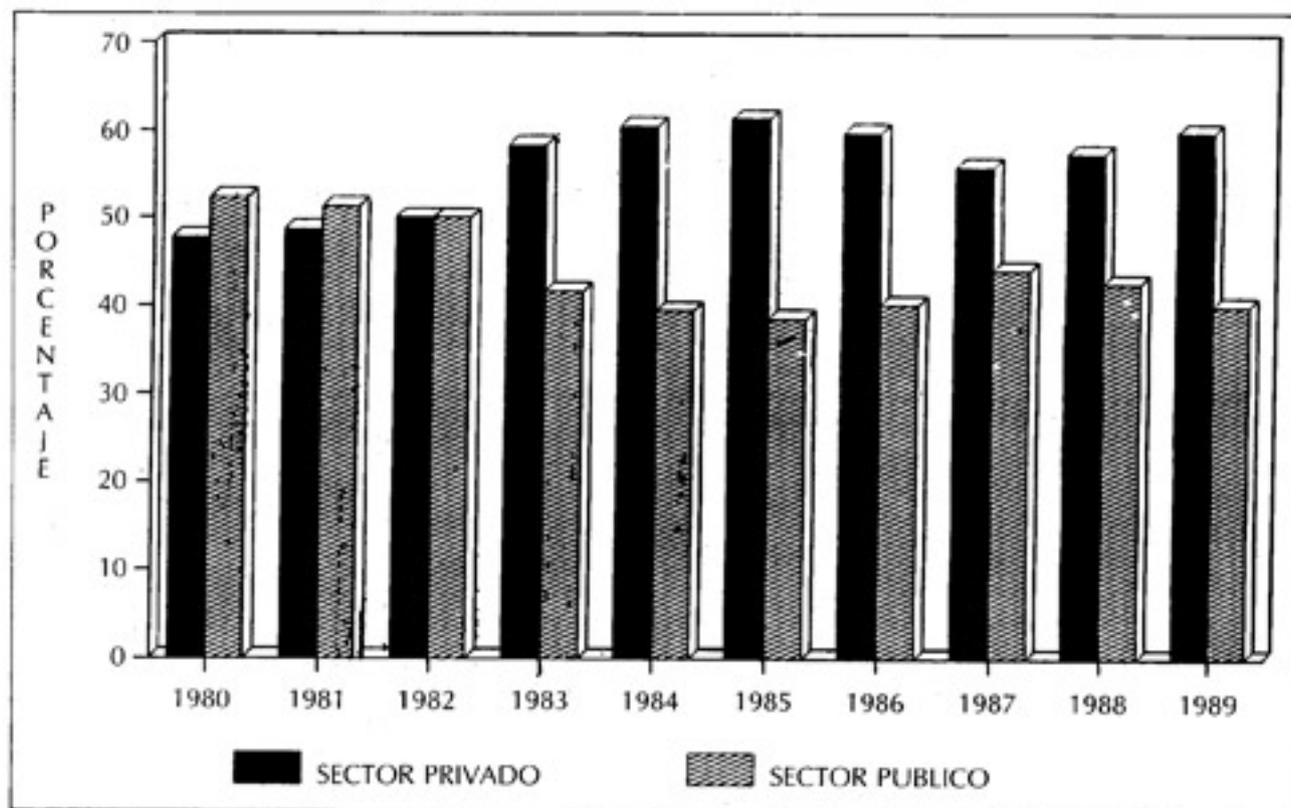


Fig. 3.—Estructura porcentual.

cipio de la década de los ochenta, los porcentajes estaban a favor del sector público, sin embargo a finales de la misma la relación porcentual se invirtió a favor del sector privado<sup>6</sup>.

### Resultados y discusión

En la tabla III se pueden observar algunas de las asimetrías entre México, EE.UU. y Canadá. Algo que resalta es la gran diferencia en número de habitantes (81, 251 y 26 millones, respectivamente). Otra notable diferencia es el mercado farmacéutico (2,1, 50,5 y 3,9 × 10<sup>9</sup> dólares, respectivamente)

Tabla III

	México	US	Canadá
Habitantes (millones) ..	81	251	26
PIB (10 <sup>9</sup> US \$) .....	2.811	21.554	21,79
Mercado farmacéutico (10 <sup>9</sup> US \$) .....	2,1	50,5	3,9
Mercado farmacéutico (M. de unidades) ...	1.696	4.330	379
Precio promedio .....	1,25	11,66	10,15
Exportaciones (10 <sup>9</sup> US \$)	0,1	4,4	N/A
Importaciones (10 <sup>9</sup> US \$)	0,3	3,5	N/A
Empleados .....	45.186	178.000	23.826

y finalmente el precio promedio de los medicamentos en los tres países (1,25, 11,66 y 10,15 dólares; respectivamente) (1991).

En las siguientes figuras 4, 5, 6, y 7 se muestran las asimetrías de los tres países con respecto al consumo de productos farmacéuticos per cápita, demanda en el sector farmacéutico, personal ocupado en el sector, mercado farmacéutico en Norteamérica<sup>10</sup>. En cada una de las áreas anteriormente mencionadas, Estados Unidos presenta una clara ventaja en relación con México y Canadá. En muchas áreas, Canadá se coloca por encima de México. La tabla IV muestra un resumen de las estadísticas básicas de la industria farmacéutica en México para el año de 1990, el producto interno bruto se expresa en miles de millones de pesos mexicanos. Es notorio el alto número de presentaciones farmacéuticas (19.000).

### La industria farmacéutica mexicana de los noventa

La industria farmacéutica de los noventa se caracteriza por tener una economía abierta, estar inserta en las negociaciones del TLC con EE.UU., Canadá y otros convenios comerciales, estar en un amplio proceso de desregulación, entre una nueva ley de patentes<sup>3</sup> en la que se extiende el plazo

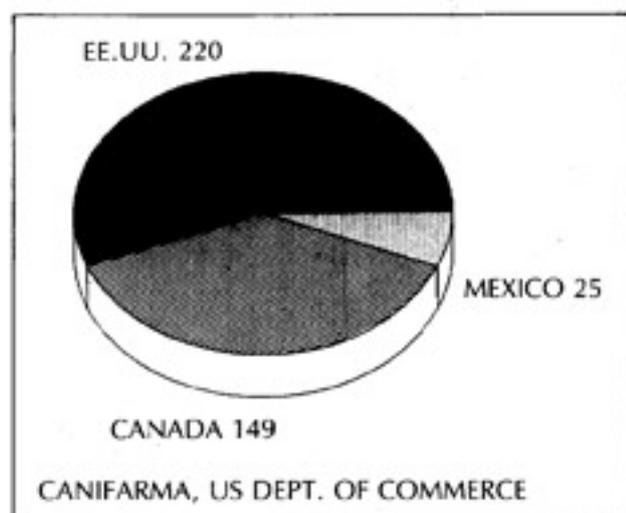


Fig. 4.—Consumo de productos farmacéuticos (dólares per cápita en 1990).

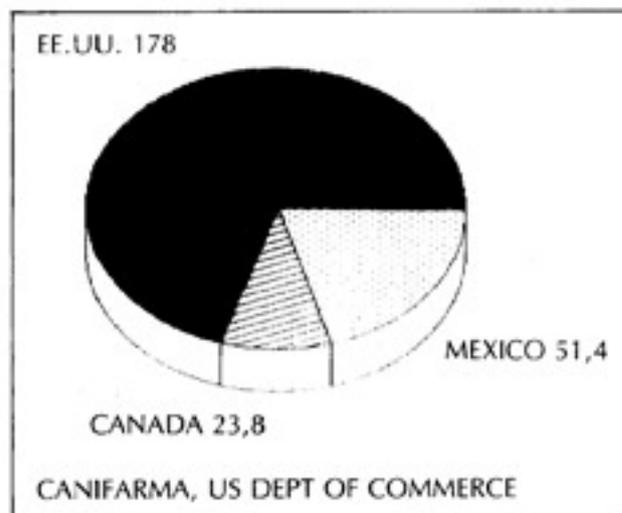


Fig. 6.—Personal ocupado en el sector (miles de personas).

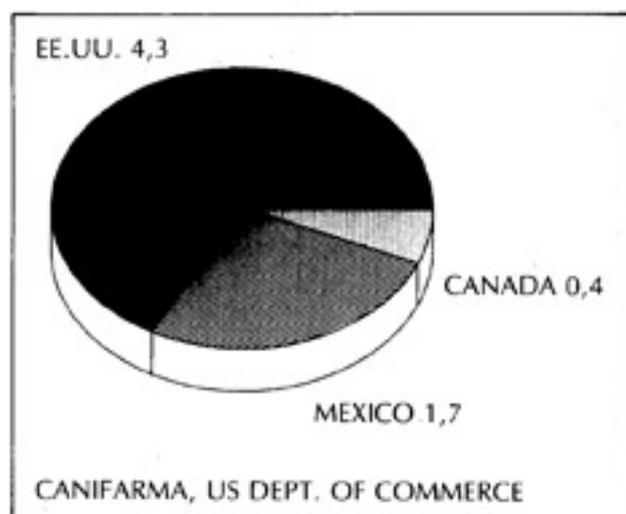


Fig. 5.—La demanda en el sector farmacéutico (millones de unidades anuales).

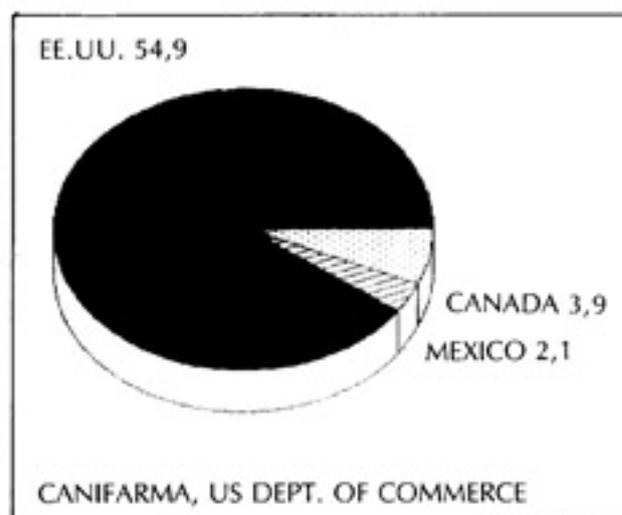


Fig. 7.—Mercado farmacéutico en Norteamérica (miles de millones de dólares).

de vigencia hasta veinte años y son patentables los productos y procesos farmacéuticos, se enfrenta a la globalización de la producción y a la reducción generalizada de márgenes de utilidad. También se observa la emergencia de nuevas tecnologías, el surgimiento de nuevas enfermedades (coexisten las enfermedades infecciosas características del tercer mundo con las crónicas degenerativas propias del primer mundo) y, por lo tanto, hay polarización de clases terapéuticas. Se observa acortamiento del ciclo de vida de los productos.

Existen aspectos que limitan la competitividad de la producción nacional y que consideramos debilidades del sector farmacéutico, tales como: bajo posicionamiento tecnológico, baja inversión en investigación y desarrollo, tener instalaciones no acordes con la reglamentación internacional,

Tabla IV. Industria farmacéutica en México. Estadísticas básicas 1990

Concepto	Valor
Empresas farmacéuticas .....	86
Número de laboratorios .....	389
Productos en el mercado .....	7.000
Número de presentaciones .....	19.000
Producto interno bruto .....	5.202 mmp

Fuente: CANIFARMA.

inexperiencia comercial internacional y pocos productos nuevos.

Los países desarrollados, entre ellos EE.UU., dedican aproximadamente un 3 %<sup>9</sup> en investigación en cambio México sólo el 0,38 %<sup>11</sup>.

Hay elementos externos que pueden obstruir la consecución de los objetivos de competitividad de la industria nacional, como son: mayor concentración en investigación y desarrollo en los países desarrollados, asimetrías de mercados: tecnológicas y financieras con socios comerciales; también puede considerarse amenazas las barreras regulatorias.

Algunas fortalezas que se observan dentro del sector farmacéutico en México son: una planta farmacéutica bien estructurada, niveles de productividad satisfactorios, producción competitiva de algunos farmoquímicos, se tiene en general conciencia de calidad y se posee un mercado interno suficiente como plataforma para la exportación.

### El TLC

En el sector farmacéutico, México ha negociado áreas críticas como: aranceles, reglas de origen, compras de gobierno y patentes. México acordó desgravar el 37 % de sus fracciones arancelarias en diez años y el 60 % de los no fabricados en México se desgravan de inmediato. Canadá en relación a farmoquímicos decidió desgravar el 51 % en cinco años y de inmediato el 42 %. Estados Unidos desgrava de inmediato el 70 %<sup>12</sup>.

En relación a las reglas de origen relacionadas con farmoquímicos, México aceptó un cambio arancelario con contenido regional no menor a 60 % (en valor de transacción) o 50 % basado en el método de costo neto.

Las reglas de origen en materia de medicamentos, México aceptó el cambio arancelario con contenido regional no menor a 60 % (en valor de transacción) o 50 % basado en el método de costo neto<sup>12</sup>.

Para las compras de gobierno de medicamentos para el sector salud, el gobierno mexicano garantiza que sus compras estarán basadas en estándares internacionales y no se discriminará en contra de productos procedentes de otros países. Aunque se reserva el derecho de no comprar genéricos del Cuadro Básico de Medicamentos a los otros países signatarios hasta ocho años después de la entrada en vigor del TLC<sup>12</sup>.

En relación a patentes. Las partes dispondrán el otorgamiento de patentes para cualquier invención, ya se trate de productos o de procesos, en todos los campos de la tecnología, siempre que tales invenciones sean nuevas, resulten de una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial.

Cada una de las partes estipulará que el registro inicial de una marca tenga cuando menos una duración de diez años y que pueda renovarse in-

definidamente por plazos no menores a diez años, siempre que se satisfagan las condiciones para la renovación<sup>13</sup>.

### Estrategias y políticas hacia el futuro

El sector tendrá que generar un pensamiento estratégico como factor de supervivencia empresarial; su organización y estructura deberá estar orientada a la competitividad internacional; en materia de recursos humanos deberán estar bien preparados, responsables, comprometidos y motivados hacia la participación en programas de educación continua. Los procesos operativos deberán orientarse hacia buenas prácticas de manufactura (BPM), validación, costos bajos y mejor logística.

Habrán alianzas estratégicas entre empresas y países, entre proveedor y empresa; se tenderá a la especialización en la producción; se desarrollarán nuevas formas farmacéuticas que alarguen la vida del producto; se formarán más equipos interdisciplinarios; el conocimiento se convertirá en valor agregado y se consolidará la propiedad industrial.

La regulación mexicana tenderá a una homologación con sus socios comerciales.

El sector salud en México incrementará la prevención de enfermedades. Se desarrollará en México el mercado de libre acceso (OTC).

En el mercado ético aparecerán nuevos productos para clases farmacéuticas muy selectivas y de acuerdo a las tendencias del mercado mundial; habrá una tendencia a igualar precios internacionales y a productos patentados.

El mercado de genéricos estará orientado a la medicina social, tendrá alto volumen con bajo margen de utilidades; en unidades crecerá más que el mercado ético.

### Conclusiones

1. La conclusión más general que se desprende de la descripción de los sectores farmacéuticos de EE.UU., Canadá y México es la profunda asimetría que existe respecto a las modalidades de regulación, a los sistemas de salud, inversión en I + D y tamaño de los mercados.

2. En México, los precios de los medicamentos tenderán a la internacionalización. Aparecerán nuevos productos para clases terapéuticas más selectivas y de acuerdo a la tendencia del mercado.

3. La producción de genéricos representa una buena oportunidad para las empresas establecidas en México para competir con sus similares en

EE.UU. y Canadá. El mercado de genéricos estará orientado a la medicina social.

4. Habrá alianzas con mayor concentración de los laboratorios farmacéuticos. Los laboratorios pequeños y medianos, posiblemente, desaparecerán.

5. La inversión en investigación y desarrollo tendrá que aumentar y se deberá incrementar la relación academia-empresa para que la industria alcance un nivel competitivo.

6. Los empleos no aumentarán significativamente; excepto que México incremente considerablemente sus exportaciones.

7. La regulación mexicana tenderá a una homologación con las de sus socios comerciales; sobre todo en los procesos de validación.

8. Se desarrollará en México el mercado de medicamentos de libre acceso (OTC).

#### Agradecimiento

Jaime Kravzov agradece a la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) su apoyo a través del proyecto de Políticas Farmacéuticas de México, n.º 184.

#### Bibliografía

1. Correa CM. Propiedad intelectual, innovación tecnológica y comercio internacional. Comercio Exterior 1989; 39(12):1059-1082.
2. Ley de Inveniones y Marcas. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. México DF: Diario Oficial de la Federación, 10 de febrero de 1987.
3. Ley de Inveniones y Marcas. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. México DF: Diario Oficial de la Federación, 27 de junio de 1991.
4. Kenny M. World pharma market estimates. Scrip Rev 1992; 15.
5. Sistema Nacional de Salud. Boletín de Información Estadística, número 10, México DF: Secretaría de Programación y Presupuesto, 1990; 25.
6. Datos Estadísticos de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANACINTRA), México DF, 1991.
7. Sistema Nacional de Salud. Boletín de Información Estadística, número 10, México DF: Secretaría de Programación y Presupuesto 1990; 25.
8. Viso GF y Giral BC. Mexico. In Spivey RN, Wertheimer AJ and Rucker TD eds. International Pharmaceutical Services: The drug industry & Pharmacy Practice in twenty-three major countries of the world, first edition. New York: Pharmaceutical Products Press, 1992; 335-353.
9. Fincham JE. Introduction. In Fincham JE and Wertheimer AJ, eds. Pharmacy and the US Health Care System, first edition. New York: Pharmaceutical Products Press, 1991, 3.
10. Díaz RVM. Presidente de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. Documento presentado ante la Cámara de Senadores de la República de los Estados Unidos Mexicanos. México DF 29 de agosto de 1991.
11. Cuarto Informe de Gobierno 1992, Anexo. Estados Unidos Mexicanos, Presidencia de la República, México DF, 1992; 387.
12. Ibid 1992; 55.

## Formación continuada

# Farmacocinética aplicada: fenitoína

Miranda Massari JR y Maldonado WT

Catedráticos auxiliares del Departamento de Práctica en Farmacia. Escuela de Farmacia, Recinto de Ciencias Médicas. Universidad de Puerto Rico. Puerto Rico.

### Resumen

*Fenitoína es un agente que se utiliza extensamente en el manejo de pacientes con epilepsia, convulsiones relacionadas a neoplasias, trauma en la cabeza y columna vertebral u otros desórdenes y en la prevención de episodios convulsivos en pacientes de alto riesgo. El fármaco posee un margen terapéutico estrecho, y el potencial de producir serias consecuencias clínicas cuando las concentraciones exceden el margen terapéutico, o no lo alcanzan. La absorción oral de fenitoína es buena aunque puede disminuirse por diarrea o interacciones con alimentación enteral. La absorción intramuscular es errática por lo que usualmente no se recomienda. Fenitoína es una sustancia relativamente hidrofóbica, lo cual permite la penetración de moléculas no enfazadas con facilidad al sistema nervioso central. Su enlace proteico es muy alto, por lo cual alteraciones al mismo puede alterar el volumen de distribución del fármaco. El fármaco se elimina mayormente mediante el metabolismo hepático dependiente del sistema del citocromo P-450. Su depuración se puede ver afectada por una serie de factores, tales como fármacos que inhiban o induzcan su metabolismo, o por diversas condiciones fisiopatológicas. Las guías para dosificar a pacientes inicialmente incluyen unas dosis de carga y de mantenimiento basadas en el peso, la edad, la condición específica del paciente y la indicación. Como existe una variabilidad muy marcada en la depuración de fenitoína, es imperativo el seguimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco al igual que otros parámetros de efectividad y toxicidad. Para alcanzar un efecto terapéutico rápido es necesario administrar una dosis de carga. Ajustes posteriores en dosis se deben llevar a cabo de acuerdo a las concentraciones plasmáticas que se obtienen y a un cuidadoso análisis del historial de dosificación del paciente y sus variantes fisiopatológicas.*

Palabras clave: **Fenitoína. Farmacocinética. Anticonvulsivos. Antiepilépticos.**

Rev O.F.I.L. 1994; Vol. 4:1; 42-54

### APPLIED PHARMACO-KINETICS: PHENYTHOINE

#### Abstract

*Phenytoin is an agent utilized extensively in the treatment of epilepsy, convulsive episodes, or prevention of convulsive episodes in high risk patient population. It has a narrow therapeutics range, and it can cause serious clinical consequences when serum concentrations exceed this range or fall below it. The drug's absorption from the oral route is good. Intramuscular absorption is erratic and therefore is not usually recommended. The drug is relatively hydrophobic, and the unbound portion can readily penetrate to the central nervous system. Protein binding in this drug is very high and has an important role in determining the volume of distribution. Phenytoin is eliminated*

primarily by hepatic metabolism by means of the cytochrome P-450 system. Its clearance can be altered by disease states or concomitant administration of drugs which can induce or inhibit the drug's metabolism. The initial dosing for phenytoin (both loading and maintenance dose) is based on a range of mg/kg from which the prescriber selects a dose based on the specific patient condition. Since there is a great deal of variability in phenytoin pharmacokinetic parameters, serum concentrations as well as clinical manifestations of efficacy and toxicity should be followed closely. In order to achieve therapeutic serum concentrations within a short period of time, a loading dose should be administered, and dosage adjustments should be performed accordingly based of measured serum concentrations and a careful analysis of the patient's dosing history and pathophysiological variables.

Key words: **Phenytoin. Pharmacokinetics. Anticonvulsive. Antiepileptic.**

### Meta educacional

Familiarizar al lector con los conceptos básicos de la farmacocinética de fenitoína y su aplicación.

### Objetivos

1. Identificar las características farmacocinéticas de fenitoína.
2. Integrar los conceptos de la farmacocinética y farmacodinámica de fenitoína, y reconocer su importancia en la práctica de farmacia.
3. Reconocer el efecto que pueden ejercer factores tales como la edad, condiciones fisiopatológicas, y otros fármacos en la farmacocinética de fenitoína.
4. Aplicar los conceptos de la farmacocinética de fenitoína en la dosificación y el seguimiento de pacientes.

### Introducción

Este artículo trata sobre la aplicación de los conceptos básicos de farmacocinética a la terapia con fenitoína. La aplicación de los conceptos básicos farmacocinéticos incluye la determinación de dosis inicial, la medición de concentraciones plasmáticas de fármacos, la interpretación de los resulta-

dos, el seguimiento del paciente y la individualización de la posología. Aunque este artículo puede leerse como una unidad independiente, constituye uno de una serie de artículos. De ser necesario, el lector podrá expandir en el área de los *conceptos básicos de farmacocinética*, y *aplicación de los conceptos básicos de farmacocinética a teofilina y aminoglucósidos*, refiriéndose a los artículos individuales que enfocan cada tema. El artículo final de esta serie cubrirá la aplicación de los conceptos básicos de farmacocinética a digoxina.

### Indicaciones

La fenitoína es el principal fármaco utilizado para tratar o prevenir la mayoría de las epilepsias y trastornos convulsivos con excepción de las convulsiones tipo ausencia<sup>1</sup>. Los pacientes que sufren trauma en la cabeza pueden tener de 3-5 % de incidencia de convulsiones relacionadas a hiperexcitación de las neuronas lesionadas. En estos pacientes al igual que aquellos que se someten a neurocirugía, tratamiento profiláctico puede estar indicado de acuerdo a la severidad de la lesión y su localización. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que fenitoína provee protección contra las convulsiones postraumáticas durante los primeros siete días, y que la terapia prolongada con fenitoína produce efectos neurológicos que afectan el comportamiento<sup>2-4</sup>.

Además, la fenitoína intravenosa (i.v.) se utiliza en el tratamiento de arritmias ventriculares que no responden a otros agentes. Otros usos incluyen el tratamiento de la migraña y neuralgia trigeminal<sup>1, 5, 14</sup>. En este artículo enfocaremos en su uso principal, aunque los conceptos discutidos muchas veces aplican a otras indicaciones.

### Farmacodinámica

Los *efectos farmacológicos principales* de fenitoína son la *capacidad de eliminar o limitar la ac-*

**Tabla I.** Parámetros farmacocinéticos (fenitoína)

Parámetro	Valor
Biodisponibilidad (F) .....	1,0
Contenido en sal sódica (S) .....	0,92-1,0
Distribución:	
— Volumen de distribución (Vd) .....	0,7 l/kg
— Fracción no enlazada a proteínas .....	0,1
Depuración:	
— Vm = 7 (1,4-14) mg/kg/d	
— Km = 4 (1,0-15) mg/l	
Vida media - dependiente de concentración	

tividad convulsiva (sin incluir el aura sensorial o pródromo) y la reducción de la propagación de los impulsos eléctricos del foco epileptogénico. Aunque tienen una función limitada elevando el dintel epileptogénico, contribuye a restituir a la normalidad neuronas anormalmente excitadas. Este agente tiene un efecto estabilizador en las membranas excitables, así como en las neuronas y las células del sistema de conducción y del músculo cardíaco. El mecanismo de acción se cree que está relacionado con el efecto estabilizador de las membranas excitables y de la inhibición de las corrientes de sodio en forma similar a los anestésicos<sup>1</sup>. Además de la inhibición de las corrientes de sodio, cuando las concentraciones de fenitoína son mayores de 10 µM, se manifiesta una inhibición de los canales de potasio durante el potencial de acción, lo cual se manifiesta en un período refractario prolongado. La interferencia de fenitoína con los canales de calcio también se ha documentado, pero su significado clínico está aún por dilucidarse.

#### Farmacocinética

Fenitoína es uno de los fármacos que mayores retos de dosificación representa por la dificultad para alcanzar el objetivo terapéutico rápidamente y sin complicaciones. Las razones para esto son: 1) Que este agente tiene una amplia variabilidad en su farmacocinética y farmacodinámica. 2) Es muy susceptible a alteraciones en muchos de los parámetros farmacocinéticos por condiciones fisiopatológicas e interacciones con fármacos y/o alimentos, y 3) Tiene una capacidad metabólica saturable (no lineal).

#### Biodisponibilidad

Existen varios productos de fenitoína en el mercado, los cuales utilizan dos diferentes formas químicas del agente. Los productos que utilizan la forma ácida contienen un 100 % de fenitoína (S = 1,0) y se encuentran en la suspensión y la tableta masticable de 50 mg en el *United States Pharmacopeia*, aunque en el *British Pharmacopeia* cuenta con una tableta masticable en la forma sódica<sup>13</sup>. Los productos que utilizan la forma sódica incluyen las cápsulas de liberación rápida y prolongada al igual que en la solución parenteral y dichos productos contienen un 92 % de fenitoína (S = 0,92)<sup>14</sup>. Las cápsulas de la farmacopea estadounidense se elaboran en dosis de 30 y 100 mg mientras que las de farmacopea británica se elabora en dosis de 25, 50 y 100 mg. Existe una amplia variedad de productos en cápsula o tabletas que se elaboran en formas ácidas o sódicas<sup>15</sup>.

La absorción oral de fenitoína es cerca de un 100 % en productos de alta calidad, pero pueden

encontrarse diferencias en biodisponibilidad entre los productos de diversos fabricantes. El efecto de la diferencia en biodisponibilidad puede ser magnificado por la capacidad metabólica limitada de este fármaco. Por esta razón, la misma dosis de dos productos de fabricantes distintos pueden producir Cp marcadamente diferentes por lo que se recomienda a pacientes que han sido estabilizados en cierto producto que deben evitar en la medida que sea posible cambiar de producto.

La velocidad de absorción es lenta y varía dependiendo de la forma de dosificación (liberación rápida vs prolongada) y del tamaño de la dosis. El parámetro que mide la velocidad de absorción es el tiempo en que ocurre la concentración máxima (tmáx). Los productos orales de liberación rápida típicamente producen tmáx entre 1,8-3 horas en contraste a 4-12 horas con los productos de liberación prolongada. Cuando se administra una dosis de carga total o parcial, tmáx aumenta según el tamaño de la dosis. Por ejemplo, al administrar 400, 800 y 1.600 mg de fenitoína se obtienen tmáx de ocho, trece y treinta y dos horas respectivamente. Se cree que la prolongación del tmáx con el aumento de dosis está relacionado a la pobre solubilidad del fármaco en agua y a la limitada capacidad metabólica del hígado para este agente<sup>13</sup>.

La cantidad total absorbida por la vía oral puede ser disminuida por condiciones tales como diarrea o síndromes de malabsorción o por una interacción entre nutrición enteral continua y la suspensión de fenitoína.

Cuando existen problemas de absorción, se puede cambiar temporariamente la vía de administración a la endovenosa, o aumentar la dosis dándole un seguimiento a las concentraciones plasmáticas en el paciente (Cp). En el caso de la interacción con nutrición enteral continua se ha evitado la interacción exitosamente deteniendo la administración por 1-2 horas, enjuagando los tubos nasogástricos con agua antes y después de la administración de la suspensión de fenitoína, y reanudando la nutrición enteral continua una hora más tarde<sup>8</sup>.

La administración de fenitoína por la ruta intramuscular (i.m.) no se recomienda ya que la feni-

**Tabla II.** Condiciones que disminuyen el enlace proteico de fenitoína

Disminuyen Cp-Alb	Disminuyen afinidad por Alb
Quemaduras	Insuficiencia renal
Cirrosis hepática	Ictericia severa
Síndrome nefrótico	Interacción con fármacos
Embarazo	
Fibrosis quística	
Malnutrición	

**Tabla III.** Condiciones que alteran la depuración de fenitoína

Condición	Ejemplo
Inducción enzimática	fenofarbital, carbamezepina, rifampin, uso crónico de alcohol, tabaco
Inhibición competitiva	cimetidina, isoniácida, cloranfenicol, ácido valproico, ingesta aguda de alcohol
Cirrosis hepática	disminución de enzimas
Enlace proteico disminuido	salicilatos y ácido valproico

toína se precipita y los cristales se absorben paulatinamente y en forma errática<sup>7</sup>. El tejido amortigua la solución inyectada y el solvente utilizado en la preparación se absorbe en el lugar de inyección causando la formación de los cristales. En caso de requerir el cambio en la ruta oral a i.m., es necesario hacer ajustes para compensar por la velocidad y cantidad de absorción de esta ruta<sup>11</sup>.

**Distribución**

Al trazar una gráfica de la relación entre concentración versus tiempo luego de la administración

intravenosa de fenitoína, se puede observar una pendiente descendiente muy inclinada que se prolonga por un período aproximado de 30-60 minutos, luego la pendiente disminuye para decaer más lentamente. La primera porción de la gráfica es la fase de equilibrio de distribución y la segunda la de eliminación. Básicamente lo que esto significa es que luego de 30-60 min la Cp está en equilibrio con el fármaco en los tejidos, y por lo tanto se puede relacionar adecuadamente con el margen terapéutico del fármaco.

La duración del período que comprende la fase distributiva está determinado por las propiedades físico-químicas del compuesto y su interacción con los fluidos y membranas biológicas en el contexto de unas condiciones fisiológicas particulares. Debido al tiempo que le toma al cuerpo movilizar el fármaco en el cuerpo, a mayor la velocidad de administración i.v. de un fármaco, mayor la concentración al final de la infusión debido a que la capacidad del cuerpo para movilizar el fármaco a los tejidos es limitada. Por lo tanto para evitar concentraciones tóxicas, tanto del fármaco como del solvente, en el breve período de distribución, es necesario limitar la velocidad de administración endovenosa. De ahí que se recomienda una velocidad máxima de infusión para fenitoína de 50 mg/min.

La fenitoína se distribuye extensamente en prác-

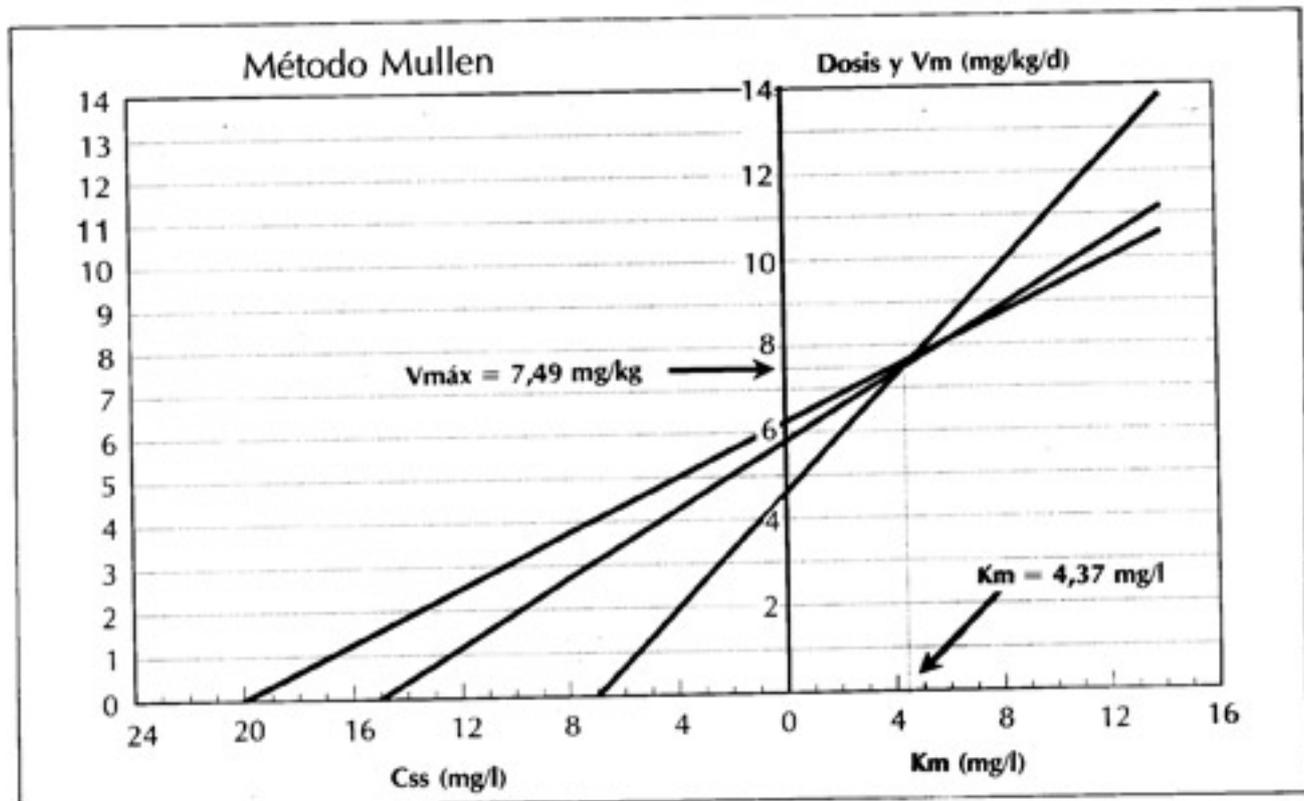


Fig. 1.—Determinación de Vmáx/Km

ticamente todos los tejidos del cuerpo y particularmente en el sistema nervioso central. El volumen de distribución aparente (Vd) promedio en la población general se estima entre 0,60,8 l/kg<sup>1, 12, 14</sup>. Uno de los factores importantes que determina el Vd de fenitoína es el alto enlace a proteínas (EP). En la población general el EP de fenitoína es alrededor de 90 %, lo cual implica que un 10 % de la Cp total son moléculas no enlazadas y disponibles para cruzar membranas y alcanzar los tejidos que poseen el receptor farmacológico. Al administrar fenitoína, las moléculas del fármaco saturan los lugares disponibles para su enlace a albúmina y el resto se distribuye en el cuerpo. En pacientes con anomalías en el enlace proteico, la fracción de moléculas no enlazadas de la Cp total puede duplicarse o hasta cuatruplicarse (porcentaje fármaco no enlazado entre 20-40 %). Esta circunstancia tendría el efecto de una mayor cantidad de moléculas de fenitoína no enlazadas llegando al lugar de acción lo cual implicaría que una Cp total aparentemente subterapéutica pueda estar relacionada con una concentración plasmática no enlazada dentro del margen deseado (ver fig. 2), o que una Cp total aparentemente dentro del margen terapéutico tenga una Cp no enlazada asociada con efectos tóxicos<sup>13</sup>.

La fracción de fenitoína no enlazada puede aumentar por dos razones principales, una disminu-

ción en la Cp de albúmina o disminución en la afinidad de fenitoína. El efecto de un aumento en fracción no enlazada, implica un aumento en Vd. La razón de este aumento es que al haber una mayor porción del fármaco en forma no enlazada, en lugar de mantenerse en el compartimento intravascular, penetra a prácticamente todos los tejidos del cuerpo, lo cual disminuye la cantidad del fármaco que se mide en el plasma. Es importante reconocer aquellas condiciones en las cuales el Vd se altera para poder anticipar los resultados y poder interpretar correctamente la Cp de fenitoína.

Las condiciones principales que disminuyen el EP se pueden clasificar en dos grupos según la etiología. El primero incluye las condiciones que disminuyen el EP por disminuciones en Cp de albúmina. Entre éstas se encuentran las quemaduras, la cirrosis hepática, la malnutrición, el síndrome nefrótico y el embarazo. El segundo grupo agrupa las condiciones donde la afinidad de fenitoína por la albúmina se encuentra disminuida. En este grupo tenemos desplazamientos por otros fármacos altamente enlazados, fallo renal e ictericia severa. En estos últimos dos ejemplos tanto la Cp de albúmina como la afinidad están usualmente alterados. Existen ecuaciones para estimar tanto el Vd como la fracción de fármaco no enlazada (Fne), que resultan útiles en la predicción e interpretación de Cp en pacientes con hipoalbumine-

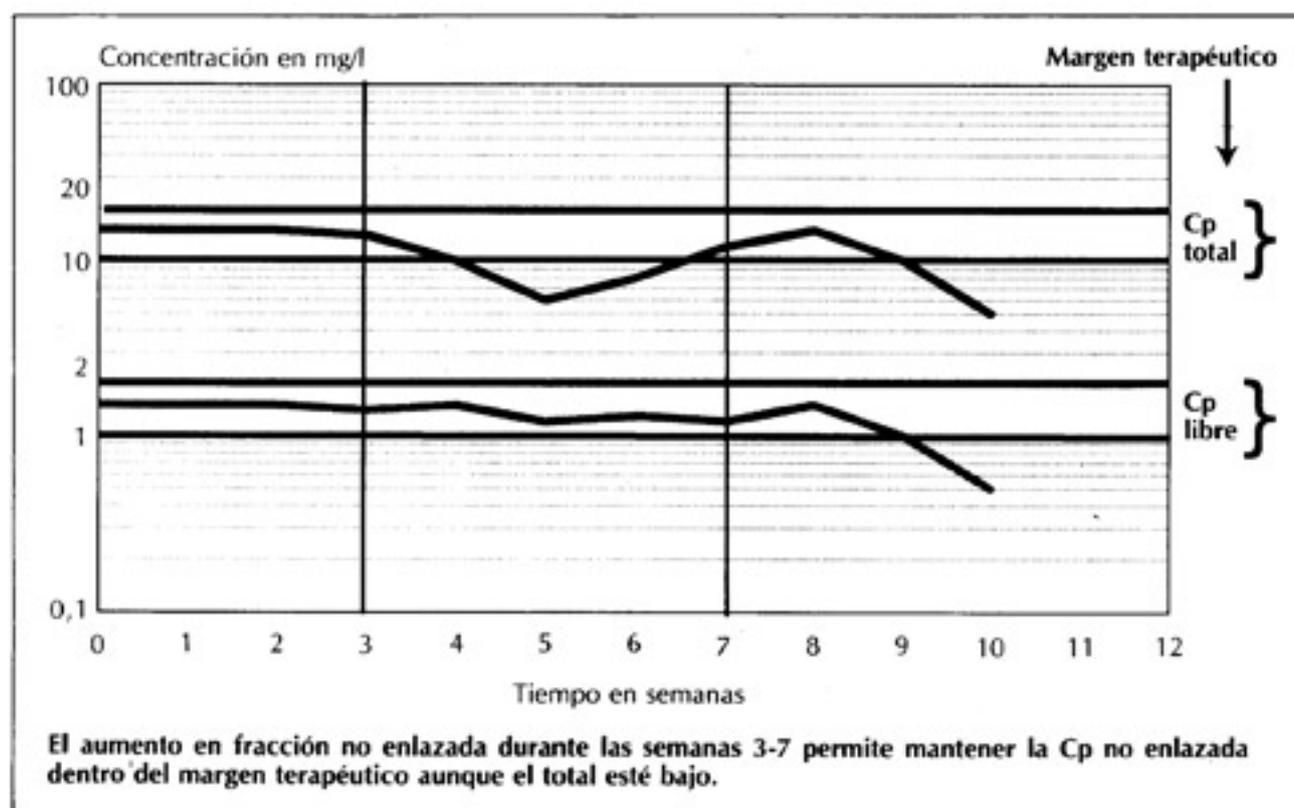


Fig. 2.—Impacto del enlace proteico de fenitoína en Cp total y Cp no enlazada

mia o fallo renal<sup>10</sup>. Estas ecuaciones incluyen entre sus variables la albúmina sérica y la afinidad de la albúmina por el fármaco, la cual está disminuida más predeciblemente cuando la depuración de creatinina es menor de 20 ml/min según a continuación:

En hipoalbuminemia se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$Vd \text{ (L/kg)} = \frac{2,8}{\text{Alb (g/dl)}} \quad \text{(Ecuación 1 y 2)}$$

$$*Fne = \frac{1}{1 + (n \times \text{Alb})}$$

En el fallo renal se utiliza la siguiente ecuación:

$$Vd \text{ (l/kg)} = \frac{6,5}{1 + \text{Alb (g/dl)}} \quad \text{(Ecuación 3)}$$

Valores usuales: Vd = 0,7 l/kg;

Fne = 0,1 (0,06 - 0,4)

\* = valor de la afinidad de albúmina por fenitoína (n = 1 si CrCl) < 20 ml/min, si > entonces n = 2,1).

Alb = Albúmina sérica.

#### Metabolismo/eliminación

Menos de un 5 % de la fenitoína en el cuerpo se elimina intacta en la orina. Este agente sufre biotransformación hepática extensa produciendo metabolitos hidroxilados inactivos los cuales son subsiguientemente conjugados con ácido glucurónico y excretados principalmente por vía renal. Aunque el metabolismo de fenitoína es extenso, la eficiencia del hígado en el proceso de eliminación (proporción de extracción hepática) es relativamente baja. La implicación de una baja extracción hepática (cantidad de fármaco extraído por volumen de sangre) es que el flujo sanguíneo al hígado no altera sustancialmente la depuración del fármaco.

Alteraciones en el enlace proteico altera la cantidad de fármaco no enlazado que tiene acceso a los hepatocitos, lo cual altera la depuración total del fármaco. El efecto de esto es una disminución en la concentración plasmática total del fármaco, pero al haber una mayor fracción de fármaco no enlazado, la concentración de fármaco plasmática no enlazado (Cpne) puede permanecer inalterada y por lo tanto no requerir cambio en dosis.

La velocidad o capacidad metabólica máxima (Vmáx) de fenitoína está limitada por la cantidad de enzimas disponibles para la degradación del fármaco. El sistema enzimático disponible para el metabolismo de fenitoína es saturable a Cp dentro del margen terapéutico. El patrón de elimina-

ción para fenitoína se puede explicar con el modelo por Michaelis Menten. Este modelo define la velocidad a la cual un sistema enzimático puede metabolizar un sustrato, el cual depende de la concentración del sustrato (en este caso Cp de fenitoína), de la concentración del sustrato a la cual la velocidad metabólica es la mitad de Vmáx (Km), y de Vmáx. La implicación de este tipo de metabolismo es que mientras no se sature el sistema enzimático, las Cp de fenitoína aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. Sin embargo, al acercarse el nivel de saturación, un aumento en dosis produce un aumento desproporcionado en CP (ver fig. 3). En contraste con la farmacocinética lineal, este fenómeno se conoce como farmacocinética no lineal o de cero orden.

Los valores de los parámetros poblacionales para Vmáx y Km oscilan entre 130-1.000 mg/día y 1-15 mg/l, respectivamente. Esta amplia variabilidad, en conjunto con la influencia potencial de condiciones fisiopatológicas e interacciones con alimentos o fármacos, hace difícil estimar la dosis necesaria para alcanzar nuestro objetivo terapéutico.

Debido al metabolismo saturable de fenitoína, el concepto de vida media no es aplicable a este agente. En la farmacocinética de cero orden, la vida media es proporcional a la Cp del fármaco y a su Km, e inversamente proporcional a su Vmáx. Como la eliminación de fenitoína es de cero orden, el tiempo requerido para alcanzar el estado de equilibrio (EE) depende de Vmáx y Km. Como el EE se alcanza cuando la cantidad de fármaco que entra al cuerpo es igual a la que se elimina, podemos tener pacientes que alcancen el EE en una semana, y otros necesiten de seis a siete semanas.

#### Margen terapéutico

##### Efectividad

El margen terapéutico de Cp total para fenitoína usualmente aceptado es entre 10-20 mg/l. Estas concentraciones usualmente producen control de convulsiones y arritmias cardíacas. Como sólo un 10 % de la fenitoína plasmática se encuentra no enlazada, el margen terapéutico para fenitoína no enlazada es de 1-2 mg/l. Como hay condiciones en las cuales en enlace proteico puede variar significativamente, es fundamental considerar la fracción no enlazada para hacer una interpretación correcta de la situación clínica. Para hacer esta consideración, en todo paciente que tengan condiciones que puedan alterar el enlace proteico se debe obtener Cp total y no enlazada o, de no estar disponibles hacer un estimado utilizando la ecuación número 2.

El control terapéutico que se obtiene aumenta gradualmente con la Cp del agente. Un 50 % de

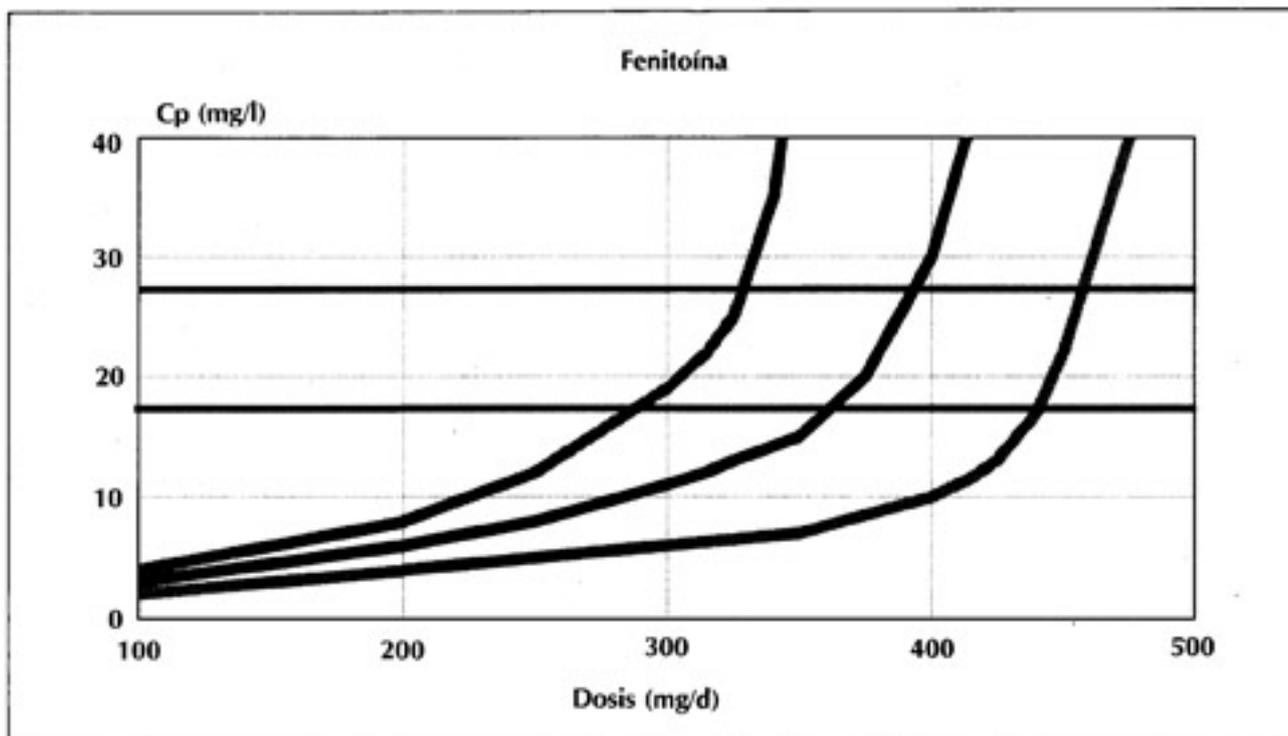


Fig. 3.—Farmacocinética saturable.

los pacientes reducen la frecuencia de sus convulsiones a 10 mg/l, mientras que un 86 % responde a Cp mayores de 15 mg/l. Cuando fenitoína se utiliza como antiarrítmico, el 90 % de los pacientes responde a concentraciones menores de 18 mg/l.

*Efectos adversos*

Es importante reconocer que los efectos adversos de fenitoína al igual que en otros fármacos se pueden dividir en tres tipos de reacciones, las tóxicas, las alérgicas y las idiosincrásicas.

Las reacciones tóxicas son dependientes de la Cp del fármaco en cuestión. Fenitoína causa toxicidad por su efecto depresivo en el sistema nervioso central y sus manifestaciones incluyen nistagmus, ataxia, somnolencia, confusión mental y letargo.

La administración rápida de fenitoína puede causar depresión cardíaca que se manifiesta como bradicardia, hipotensión y/o anomalías en la conducción cardíaca. Esta toxicidad se asocia a el propilenglicol que se utiliza como vehículo en la solución intravenosa. Por esta razón se recomienda que la velocidad de infusión no exceda 50 mg/min. Como los pacientes de edad avanzada y con condiciones cardíacas son más sensibles a esta toxicidad se recomienda ser especialmente cuidadoso con estos pacientes.

Otros efectos tóxicos de fenitoína incluyen entre otros, hipertrofia gingival, deficiencia de ácido fólico, anemia megaloblástica, osteomalacia y neuropatía periférica. Los disturbios gastrointestinales usualmente mejoran dividiendo la dosis, y la hipertricosis, reduciéndola. La hiperplasia gingival puede ocurrir hasta en un 10 % de los pacientes y usualmente mejora con buena higiene oral. Estas toxicidades son difícil de relacionar con la Cp de fenitoína, ya que éstas se manifiestan luego de uso prolongado y no existen estudios con suficiente información de Cp durante el curso de la terapia hasta la manifestación de la toxicidad. Las toxicidades hematológicas incluyen neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y anemia aplásica. Se cree que algunas de estas toxicidades son dependiente de concentración mientras que otras están relacionadas con hipersensibilidad.

Las reacciones alérgicas son el resultado de una exposición previa donde el sistema inmune participa tratando de neutralizar una sustancia que se identifica como nociva. Las alergias más comunes se manifiestan como un sarpullido maculopapular y/o eritematoso hasta en un 5 % de los pacientes. Otras formas menos comunes pero más severas de alergias incluyen el síndrome linfoide, nefritis intersticial, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

Las reacciones idiosincrásicas son reacciones

adversas que ocurren como resultado de anomalías genéticamente determinadas. Este tipo de reacción, sin embargo, también puede estar asociada a la activación del sistema inmune. La hepatitis iatrogénica es una reacción idiosincrásica con una incidencia menor del 1 %. Esta condición es frecuentemente acompañada de fiebre, sarpullido, linfadenopatías, eosinofilia y leucocitosis.

## Dosificación

### Dosis de carga

Cuando se comienza un paciente en tratamiento con fenitoína puede ser de suma importancia el alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas rápidamente, particularmente en pacientes que están convulsando o son de alto riesgo para el desarrollo de convulsiones. Una dosis de carga usualmente recomendada es de 15 a 20 mg/kg de peso. La dosis de carga de fenitoína, sin embargo, se puede individualizar de la siguiente manera.

$$DC = \frac{Vd (C_{des} - C_{obs})}{(S)(F)} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde DC = dosis de carga, Vd = volumen de distribución (ya bien sea el volumen promedio de la población o su volumen individual previamente establecido),  $C_{des}$  = concentración deseada,  $C_{obs}$  = concentración plasmática de fenitoína observada previo a la dosis de carga, F = factor de biodisponibilidad, el cual es 1,0 para la tableta oral y la forma endovenosa, y S = 0,92 por el 92 % de fenitoína que contiene la forma sódica en las cápsulas y en la formulación endovenosa. S es 1,0 para la suspensión oral de fenitoína. Esta ecuación permite seleccionar un objetivo terapéutico de concentración plasmática de fenitoína según las necesidades específicas de cada paciente.

Si, por ejemplo, quisiéramos administrar una dosis de carga utilizando la cápsula o la formulación endovenosa (S = 0,92), a un paciente que pesa 65 kg con el propósito de alcanzar una concentración plasmática de 20 mg/l, es un paciente que no ha recibido anteriormente fenitoína, la dosis de carga se calcularía de la siguiente manera:

$$DC = \frac{(0,7 \text{ l/kg}) (65 \text{ kg}) (20 \text{ mg/l} - 0)}{(0,92) (1,0)}$$

$$DC = 989 \text{ mg}$$

En este caso, si calculamos cuándo recibiría el paciente como dosis de carga en términos de mg/kg de peso, entonces:

$$DC = \frac{990 \text{ mg}}{65 \text{ kg}} = 15,2 \text{ mg/kg}$$

Si la dosis de carga se administra por la vía endovenosa, ésta se debe administrar a una velocidad no mayor de 50 mg/min para evitar cardiotoxicidad asociada con el propilenglicol, el cual es uno de los diluyentes en la formulación. Si la dosis de carga se administra por la vía oral, ésta se debe dividir y administrar a intervalos de dos horas de diferencia para evitar el malestar gastrointestinal asociado con dosis altas de fenitoína por esta ruta. Al administrar una dosis de carga oral, la concentración plasmática máxima no se alcanza hasta unas horas después, y depende de la magnitud de la dosis administrada. En aquellos casos en los que existe una alteración en el enlace proteico de fenitoína, no es necesario ajustar la dosis de carga, ya que ocurre una disminución en la concentración plasmática total terapéutica, resultado de un aumento en volumen de distribución, pero el aumento de  $F_{ne}$  produce una  $C_{p_{ss}}$  dentro del margen terapéutico.

### Dosis de mantenimiento

El individualizar la dosis de fenitoína es un proceso complejo, ya que la depuración metabólica es muy variable entre pacientes y esto junto a una capacidad metabólica saturable resulta en un índice terapéutico estrecho para cada paciente. La dosis oral que más comúnmente se administra es la de 300 mg/día. Esta dosis se ha derivado empíricamente, ya que muchos pacientes desarrollan efectos adversos significativos al recibir 400 mg/día, y muchos pacientes no se controlan terapéuticamente en dosis de 200 mg/día. Hasta el presente, sólo la formulación de *Dilantin Kap-seals*® es la recomendada para administrarse una vez al día, y aun así se recomienda dividir la dosis diaria si esta excede los 6 mg/kg/día<sup>7</sup>.

La dosis de mantenimiento inicial recomendada fluctúa entre los 3 a 6 mg/kg/día, y la dosis que se escoja depende de factores tales como el estado clínico del paciente, si recibe concurrentemente otros medicamentos que pueden inducir o inhibir el metabolismo de fenitoína, o si tiene condiciones fisiopatológicas que puedan alterar el metabolismo o el enlace proteico del fármaco. Utilizando esta estrategia un paciente de edad avanzada, o que está utilizando concomitantemente terapia se inhibe el metabolismo hepático, recibiría 3 mg/kg/d, mientras que un paciente joven, con trauma y/o terapia que induce el metabolismo hepático recibiría empíricamente de 5 a 6 mg/kg/d.

Para calcular una dosis de mantenimiento estimada dirigida a alcanzar una  $C_p$  dentro del margen terapéutico, podemos utilizar la siguiente ecuación:

$$\text{Dose}/\tau = \frac{(V_m) (C_{p_{ave}})}{(K_m + C_{p_{ave}}) (S) (F)} \quad (\text{Ecuación 5})$$

Si asumimos valores típicos de la población para  $V_m$  (7 mg/kg/día) y  $K_m$  (4 mg/l) y deseamos alcanzar una concentración plasmática promedio en estado de equilibrio ( $C_{p,ave}$ ) de fenitoína de 10 mg/l en un paciente que pesa 65 kg, entonces:

$$\begin{aligned} \text{Dose}/\tau &= \frac{(7 \text{ mg/kg/d}) (10 \text{ mg/l})}{(4 \text{ mg/l} + 10 \text{ mg/l}) (0,92) (10)} = \\ &= 5,43 \text{ mg/kg/día} \\ (5,43 \text{ mg/kg/día}) (65 \text{ kg}) &= 353 \text{ mg/día} = \\ &= 350 \text{ mg/día} \end{aligned}$$

Cuando se calcula una dosis de mantenimiento inicial basado en los valores poblacionales de  $V_m$  y  $K_m$ , es recomendable escoger una concentración plasmática conservadora (10-12 mg/l), para así minimizar la probabilidad de alcanzar una concentración plasmática que exceda el margen terapéutico, peligro que hace posible la amplia variabilidad individual que existe para los valores de  $V_m$  y  $K_m$ . Cuando existe información de los valores poblacionales de la población  $V_{m\max}$  y  $K_m$  a la cual el paciente pertenece, procedentes de estudios en una institución local o dentro del país de origen del paciente, entonces se deben utilizar esos valores ya que son más representativos de los parámetros de los pacientes que los valores de pacientes de otra población. Luego de comenzar el paciente en fenitoína es importante proveer seguimiento a signos y síntomas de efectividad y toxicidad, y recordar que alcanzar el estado de equilibrio toma alrededor de dos a tres semanas.

#### Medición de concentraciones

Es necesario obtener concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio si se quiere estimar el valor individual de  $V_m$  y  $K_m$  de cada paciente, y así ajustar la dosis de estar indicado. Para esto se pueden utilizar tanto las ecuaciones que describen la farmacocinética de cero orden, como los nomogramas que hay diseñados para esto. Obtener una concentración plasmática de fenitoína luego de la administración de una dosis de carga (1-2 horas luego de la administración de la DC), permite caracterizar el volumen de distribución individual del paciente. Obtener otra concentración plasmática de dos a tres días luego de comenzar la dosis de mantenimiento, sirve para establecer la dirección y velocidad de cambio en la  $C_p$  de fenitoína lo que caracteriza la depuración del fármaco en este paciente. Aunque no es hasta de dos a tres semanas luego de comenzar la terapia de mantenimiento que la concentración sérica de fenitoína alcanza el estado de equilibrio, otra concentración una semana después de la dosis de carga permite intervenciones a tiempo en los pacientes cuyas  $C_p$  se desvíen del patrón esperado. Luego de documentar  $C_p$  en estado de equilibrio, se

debe medir *periódicamente cuando esté clínicamente indicado*, ya sea por sospecha de ineficacia, toxicidad, incumplimiento con la terapia o posibles interacciones. El tamaño de la dosis afecta al tiempo en alcanzar equilibrio pues mientras mayor sea la dosis que se administra, mayor es el tiempo que toma para alcanzarlo.

Un método que se utiliza para estimar el tiempo que toma para alcanzar 90 % del estado de equilibrio lo es:

$$90 \% t = \frac{[115 + (35) (C_p)] [C_p]}{(S) (F) (\text{Dose})} \quad (\text{Ecuación 6})$$

La exactitud de esta ecuación depende de las siguientes asunciones: 1) un valor de  $K_m$  de 2 mg/l, 2) enlace proteico normal; 3) una concentración inicial de cero, y 3) la dosis de fenitoína normalizada para 70 kg de peso. Si el valor de  $K_m$  del paciente es mayor de 2 mg/l, entonces se alcanza el 90 % del estado de equilibrio antes de lo establecido en la ecuación, al igual que si la concentración inicial es mayor de cero.

Cuando un paciente está recibiendo su dosis de mantenimiento, el tiempo más útil para medir la concentración plasmática de fenitoína es justo antes de la próxima dosis, ya que así se determina si la concentración mínima en este paciente se encuentra sobre el nivel necesario para controlar o prevenir las convulsiones en ese paciente en el momento más vulnerable a convulsiones durante el intervalo de dosificación.

#### Ajustes en dosis

*Ejemplo 1: Caso en el que existe una concentración en estado de equilibrio ( $C_{p,ave}$ ), y el paciente ha estado en una dosis estable de fenitoína.*

El paciente LG, de 143 libras (65 kg) de peso, ha estado recibiendo 300 mg/día de fenitoína sódica oral en los últimos tres meses, y se desprende de la entrevista con el paciente y varias  $C_p$  medidas, un buen cumplimiento con la terapia aunque todavía no ha tenido control adecuado de episodios convulsivos. La concentración plasmática de fenitoína en este momento es 7 mg/l y sus demás resultados de laboratorio son normales. Si queremos calcular una nueva dosis de mantenimiento para alcanzar una concentración plasmática de fenitoína de 15 mg/l, entonces podemos utilizar el método a continuación:

$$V_m = \frac{(S) (F) (\text{Dose}/\tau) (K_m + C_{p,ave})}{C_{p,ave}} \quad (\text{Ecuación 7})$$

(1) Calcular  $V_m$ , asumiendo un valor de  $K_m$  de

4 mg/l y conociendo la dosis y la concentración alcanzada en estado de equilibrio:

$$V_m = \frac{(0,92)(1,0)(300 \text{ mg/d})(4 \text{ mg/l} + 7 \text{ mg/l})}{(7 \text{ mg/l})};$$

$$V_m = 433,7 \text{ mg/día}$$

Habiendo estimado un valor de  $V_m$ , y asumiendo un valor de  $K_m$  de 4 mg/l, entonces se puede calcular una nueva dosis de mantenimiento de fenitoína sódica oral utilizando la ecuación 3:

$$\text{Dose}/\tau = \frac{(443,7 \text{ mg/día})(15 \text{ mg/l})}{(4 \text{ mg/l} + 15 \text{ mg/l})(0,92)(1,0)} = 372,17 \text{ mg/día}$$

(Ecuación 3)

Otra estrategia consiste en utilizar el método gráfico de órbitas desarrollado por Vozech<sup>14</sup> donde en lugar de asumir un valor promedio para  $K_m$  y calcular  $V_{m\max}$ , se trata de obtener la combinación de parámetros más probables al trazar una línea entre los puntos representados por la dosis por kilogramo administrada y la  $C_p$  en estado de equilibrio.

*Ejemplo 2: Paciente con dos o más concentraciones séricas de fenitoína en estado de equilibrio.* Ajustes en dosis basados en dos o más  $C_p$  en estado de equilibrio establecen con mayor certeza los parámetros específicos del paciente que con sólo una  $C_p$ .

L.G. es comenzado en 400 mg/día de fenitoína. Al cabo de un mes regresa con control adecuado de episodios convulsivos, pero se queja de falta de concentración, cansancio y somnolencia. La concentración plasmática de fenitoína en este momento es 200 mg/l, y la función renal y hepática está normal al igual que la albúmina sérica. Existen varios métodos que permiten calcular una nueva dosis de mantenimiento de fenitoína. Entre éstos, se encuentra el método de Mullen (fig. 1)<sup>15</sup>. En éste, se trazan dos líneas entre los puntos representados por la dosis en mg/kg/d administrada y la  $C_p$  correspondiente en estado de equilibrio. El punto de intersección entre estas dos líneas permite definir  $K_m$  trazando una línea vertical hasta el eje de X, y  $V_m$  trazando una línea horizontal hasta el eje de Y. Una vez se obtiene el valor de  $V_m$  y  $K_m$ , se puede proceder a calcular una nueva dosis de mantenimiento. También se puede calcular  $K_m$  y  $V_m$  matemáticamente aplicando del modelo Michaelis Menten.

*Cálculo de  $K_m$ :*

$$-K_m = \frac{(R_1 - R_2)}{\frac{R_1}{C_{p_{s1}}} - \frac{R_2}{C_{p_{s2}}}}$$

(Ecuación 8)

Donde  $R_1$  y  $R_2$  son las dosis diarias anterior y actual y  $C_{p_{s1}}$  y  $C_{p_{s2}}$  las concentraciones plasmáticas correspondientes.

$$-K_m = \frac{(400 \text{ mg/día} - 300 \text{ mg/día})}{\frac{400 \text{ mg/día}}{200 \text{ mg/l}} - \frac{300 \text{ mg/día}}{7 \text{ mg/l}}};$$

$$K_m = 4,37 \text{ mg/l}$$

*Cálculo de  $V_m$  utilizando la ecuación de cero orden:*

$$V_m = \frac{(\text{Dose}/\tau)(S)(F)(K_m + C_{p_s})}{(400 \text{ mg/dl})(1)(1)(4,37 \text{ mg/l} + 20 \text{ mg/l})} =$$

$$= 487 \text{ mg/d}$$

En esta ecuación no se considera el factor de la sal (S), ya que los valores de dosis de fenitoína están expresados en términos de fenitoína sódica.

*Cálculo de la dosis de mantenimiento:*

Para calcular la dosis necesaria de fenitoína (forma ácida) para alcanzar la  $C_p$  de 15 mg/l utilizando los parámetros derivados de las dos concentraciones en estado de equilibrio, se utiliza la ecuación 5:

$$\text{Dose}/\tau = \frac{(487 \text{ mg/día})(15 \text{ mg/l})}{(4,37 \text{ mg/l} + 15 \text{ mg/l})(1,0)(1,0)}$$

$$= 377 \text{ mg/día} = 375 \text{ mg/día}$$

*Asunciones de los métodos utilizados para estimar o calcular los parámetros farmacocinéticos*

1. Adherencia consistente al régimen terapéutico prescrito.
2. Obtención del estado de equilibrio.
3. Enlace proteico normal.
4. Ausencias de nuevas interacciones con fármacos.

*Ejemplo 3: Paciente recibiendo terapia con fenitoína que desarrolla insuficiencia renal y/o hipalbuminemia.*

El paciente del ejemplo anterior continúa recibiendo 375 mg de fenitoína en forma crónica produciendo una  $C_p$  de fenitoína de 14 mg/l y buen control de las convulsiones sin manifestar somnolencia ni otros disturbios mentales. Estime cuál será el valor de  $C_p$  de fenitoína no enlazado si este paciente desarrolla insuficiencia renal con depuración de creatinina menor de 20 ml/min, albúmina de 2,4 gm/dl, y una  $C_p$  de fenitoína total de 5 mg/l y determine si es necesario hacer ajustes en la dosis.

Utilizando la ecuación 2 se puede calcular la fracción de fenitoína no enlazada:

$$*F_{ne} = \frac{1}{1 + (n \times Alb)}$$
$$*F_{ne} = \frac{1}{1 + (1 \times 2,4 \text{ g/dl})} = 0,29$$

Para definir la  $C_p$  no enlazada, se multiplica la  $C_p$  total por la fracción no enlazada:

$$C_p \text{ no enlazada} = 5 \text{ mg/l} (0,29) = 1,45 \approx 1,5 \text{ mg/l.}$$

Al tener disfunción renal o hipoalbuminemia el enlace proteico disminuye sustancialmente permitiendo que gran parte del fármaco se redistribuya en el resto del cuerpo y fuera de la sangre. Esto trae como consecuencia que la cantidad que se puede medir en la sangre sea menor. Sin embargo, como la fracción del fármaco no enlazado está aumentando, la  $C_p$  de fenitoína no enlazada alcanza 1,5 mg/l lo cual está justo en el medio del margen terapéutico y corresponde al objetivo terapéutico inicial de una  $C_p$  total de 15 mg/l con enlace proteico normal. Como el fármaco no enlazado es la porción farmacológicamente activa, y éste se encuentra dentro del margen terapéutico, si el paciente no presenta señales clínicas que sugieran toxicidad o ineficacia, su régimen no requiere cambios.

### Bibliografía

1. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS y Taylor P. The Phar-

macological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990; 439-62.

2. Kuhl DA, Boucher BA y Muhlbauer MS. Prophylaxis of Posttraumatic Seizures. *Annals Pharmacotherapy* 1990; 24:277.
3. Temkin NR y cols. Randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post traumatic seizures. *New Engl J Med* 1990; 323:497.
4. Dikmen SS y cols. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of post traumatic seizures. *JAMA* 1991; 265:1271.
5. Mcevoy G. American hospital formulary service, Drug Information 92. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 1992; 1002.
6. Jung D y cols. Effect of dose on phenytoin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:479-85.
7. Tozer TN y Winter ME. Phenytoin. En Evans WE, Schentag JJ y Jusko WJ, ed. *Applied Pharmacokinetics*, 3rd ed. Vancouver WA: Applied Therapeutics, Inc. 1992; 25:1-25 44.
8. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology* 1982; 32:570-2.
9. Kostenbauder HB y cols. Bioavailability and single dose pharmacokinetics of intramuscular phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:449-56.
10. Reynolds James ed. *Martindale's The Extra Pharmacopeia* 29th ed. London: Pharmaceutical Press, 1989; 411.
11. Wilder BJ y cols. A method for shifting from oral to intramuscular diphenylhydantoin administration. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:507-13.
12. Boucher BA y cols. Phenytoin pharmacokinetics in critically ill trauma patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:675-83.
13. Roland M y Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea Febiger, 1989.
14. Vozeh S y cols. Predicting individual phenytoin dosage. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9:131-46.
15. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* 1992. Madrid, España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

## Seleccione la mejor contestación

- Las siguientes son reacciones adversas asociadas con el uso de fenitoína:
  - Sarpullidos máculo papulares o eritematosos.
  - Nistagmus.
  - Hipotensión y/o bradicardia.
  - Hepatitis idiosincrásica.
  - Irritabilidad e insomnio.
  - Alternativa I solamente es correcta.
  - Alternativas I y III solamente son correctas.
  - Alternativas I, II y IV solamente son correctas.
  - Alternativas I, II, III y IV solamente son correctas.
  - Alternativas I, II, III IV y V solamente son correctas.
- Al tomar decisiones sobre la administración de fenitoína debe considerarse lo siguiente:
  - Si un paciente va a comenzar terapia anticonvulsiva con fenitoína y tiene convulsiones activas, debe recibir el fármaco por la vía intravenosa, basando su dosis en los parámetros poblacionales.
  - Pacientes jóvenes, con trauma, fumadores o recibiendo fármacos que inducen el metabolismo, requieren en general, dosis de carga mayores que pacientes sin estos factores.
  - La velocidad de administración de fenitoína intravenosa no debe sobrepasar los 50 mg/min para evitar hipotensión y bradicardia causada por el ingrediente activo.
  - Alternativas a y b solamente son correctas.
  - Alternativas a y c solamente son correctas.
- En el seguimiento de pacientes en terapia con fenitoína, las concentraciones plasmáticas del fármaco se deben obtener:
  - Sólo cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio.
  - Sólo en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de toxicidad.
  - Para minimizar la probabilidad de toxicidad mientras se maximiza la probabilidad de efectividad.
  - Sólo cuando se sospecha incumplimiento de la terapia o toxicidad.
  - Ninguna de las anteriores.
- Lo siguiente es cierto con respecto a los parámetros farmacocinéticos de fenitoína:
  - La forma ácida tiene mayor contenido de fenitoína que la forma sódica.
  - La distribución depende de factores como la cantidad de tejido adiposo, fallo renal y Cp de albúmina.
  - La actividad metabólica puede afectarse con factores como el fumar, el consumo de alcohol y traumas.
  - Alternativas a y b solamente son correctas.
  - Alternativas a, b y c solamente son correctas.
- Los siguientes factores pueden alterar el volumen de distribución de fenitoína, excepto:
  - El estado nutricional.
  - Obesidad.
  - Hipoalbuminemia.
  - Fallo renal.
  - Hepatitis.
- Un paciente de 80 kg fue comenzado en fenitoína 100 mg p.o. tid hace tres semanas atrás. Esta dosis no ha sido adecuada para controlar el paciente, ya que ha desarrollado episodios convulsivos frecuentes. La concentración plasmática de fenitoína es de 7 mg/l, y el paciente enfatiza un buen cumplimiento con su tratamiento. *Determine una dosis de carga oral que resulte en un aumento en la concentración plasmática a un valor de 14 mg/l (utilice la sal sódica en su recomendación).*
  - 450 mg p.o.
  - 400 mg p.o.
  - 425 mg p.o.
  - 850 mg p.o.
  - Ninguna de las anteriores es correcta.
- El paciente de la pregunta anterior recibe la dosis de carga correcta, y se obtiene un  $C_p = 13,8$  mg/l dos horas luego de la dosis. El paciente continúa recibiendo una dosis de mantenimiento de 100 mg tid, y dos días más tarde la concentración plasmática es 11,6 mg/l. Se le pide su interpretación con respecto a la  $C_p$  de este paciente y usted debe responder:
  - La concentración está dentro del margen terapéutico y por lo tanto no necesita cambio alguno.
  - No se pueden interpretar las concentraciones ya que las  $C_p$  en este paciente no han alcanzado el estado de equilibrio.
  - El  $V_d$  no se desvía de la norma poblacional (0,7 l/kg), pero el paciente tiene una depuración que requerirá un aumento en dosis.
  - La fracción libre aumentada de fenitoína, permite su efectividad a concentraciones aparentemente bajas, por lo que no es necesario cambios en dosis.
  - Ya que con 30 mg/d el  $C_p$  era de 7 mg/l, se debe aumentar la dosis a 500-600 mg/d para alcanzar una  $C_p$  de 14 mg/d.
- Un paciente de treinta años de edad y 72 kg de peso, y con función renal y hepática normal está bajo evaluación para comenzar terapia con fenitoína. Al evaluar el perfil de medicamentos se observa que está recibiendo rifampicina como parte de un régimen anti-tuberculosis. Su albúmina sérica está dentro de los valores normales. *Determine una dosis de mantenimiento inicial para este paciente que alcance un  $C_p$  de aproximadamente 12 mg/l.*
  - 325 mg p.o qd.
  - 200 mg p.o qd.
  - 400 mg p.o qd.
  - 500 mg p.o qd.
- Usted es consultado en relación a un paciente que clínicamente aparenta estar intoxicado con fenitoína, pero cuya concentración plasmática total de fenitoína es de 12 mg/l, lo que se estima está dentro de los valores terapéuticos. El paciente está malnutrido y su albúmina sérica es de 2,3 mg/l. La función renal del paciente está dentro de lo normal ( $CrCl = 90$  ml/min). *Estime la concentración no enlazada de fenitoína.*
  - $C_{pne} = 0,17$  mg/l.
  - $C_{pne} = 1,7$  mg/l.
  - $C_{pne} = 2,1$  mg/l.
  - $C_{pne} = 3,6$  mg/l.

10. Un paciente de setenta y seis años y 53 kg de peso había estado recibiendo fenitoína 200 mg p.o. qd, y esto resultó en una concentración plasmática de fenitoína de 6 mg/l, y pobre control de episodios convulsivos. La dosis fue aumentada a 300 mg p.o. qd, lo cual ha estado asociado a somnolencia, ataxia, nistagmus, y a una concentración plasmática de 22 mg/l. Asuma que el paciente se encuentra en estado de equilibrio. *Estime una nueva dosis de mantenimiento para este paciente para alcanzar una concentración plasmática de fenitoína de 12 mg/L.*
- A. 250 mg/d p.o.
  - B. 275 mg/d p.o.
  - C. 300 mg/d p.o.
  - D. 325 mg/d p.o.
  - E. Ninguna de las anteriores.

**REVISTA DE LA O.F.I.L.  
EDUCACION CONTINUA  
Hoja de Contestaciones**

(Completar en letra de molde)

Referencia:

Vol. \_\_\_\_\_, N.º \_\_\_\_\_, Año \_\_\_\_\_

(Tiene un año después de haberse publicado el artículo para someter hoja de contestación de preguntas).

Título del artículo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Dirección postal: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Circule la mejor contestación  
(Total de preguntas \_\_\_\_\_ )

1.	A	B	C	D	E
2.	A	B	C	D	E
3.	A	B	C	D	E
4.	A	B	C	D	E
5.	A	B	C	D	E
6.	A	B	C	D	E
7.	A	B	C	D	E
8.	A	B	C	D	E
9.	A	B	C	D	E
10.	A	B	C	D	E
11.	A	B	C	D	E
12.	A	B	C	D	E

## Información O.F.I.L.

# Curso de Técnicas Farmacológicas, en la Universidad Nacional de Colombia

La directora del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, en Bogotá, la profesora Afife Mrad de Osorio, miembro de O.F.I.L., organizó durante los días 15-21 de junio de 1993 un curso de «Técnicas Farmacológicas» para los profesores de Farmacología de dicha Facultad y alumnos de posgrado, que fue seguido por el «I Encuentro de la ACCAL (Asociación Colombiana de Ciencias de Animales de Laboratorio)» durante los días 22-24 del mismo mes.

El curso teórico-práctico fue impartido por el profesor español doctor Alberto Giráldez Dávila, miembro de O.F.I.L., quien participó posteriormente como conferencista en el Encuentro Nacional de ACCAL, compartido con profesores de Colombia, Cuba, México y EE.UU., con la destacada

colaboración de la profesora Adela Rosenkranz, de la Organización Panamericana de Salud.

Ambos eventos cubrieron ampliamente las respectivas previsiones, con una numerosa asistencia que siguió el desarrollo de los mismos y participó activamente en el amplio intercambio de Comunicaciones y experiencias, estrechándose las relaciones científicas entre todos los centros de investigación de las distintas nacionalidades allí representadas.

Como apéndice del citado curso de «Técnicas Farmacológicas», el doctor Alberto Giráldez Dávila mantuvo un dilatado seminario, el siguiente día 27, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Cartagena de Indias, que fue organizado por su decano el profesor Antonio González, al que asistieron profesores de dicha facultad y alumnos de los últimos cursos.

## Sumarios de interés

### FARMACIA CLINICA

#### **Inmunoglobulinas de uso endovenoso: características técnicas**

Cabañas Poy MJ, Montoro Ronsano JB y Odar Masanés RJ

##### **Resumen**

La reciente comercialización en el mercado farmacéutico español de preparados de inmunoglobulinas de uso endovenoso (IgEv) hace que sea de interés el conocer toda una serie de parámetros que permitirán definir mejor sus características técnicas y que podrán facilitar un criterio para su selección. Con este fin se ha realizado un estudio con siete preparados comerciales de IgEv, de los cuales cinco están registrados en España. Los parámetros analizados son: pH, osmolalidad, turbidez, proteína total y porcentaje de albúmina, distribución molecular, clases de inmunoglobulinas, subclases de IgG, integridad del fragmento Fc y contenido en anticuerpos frente a tétanos, hepatitis B y citomegalovirus.

Los resultados muestran que todas las IgEv reúnen los requisitos mínimos exigidos por la OMS y la ASPH. Se observan algunas diferencias cuali y cuantitativas que pueden condicionar su utilización en las diferentes patologías a tratar.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 282-288

#### **Análisis y estandarización del aporte parenteral de nutrientes en pediatría**

Monte Boquet E, Romá E, García Herrero MR, Escrivá J, Sánchez S, Casterá JA

##### **Resumen**

En el presente trabajo se han realizado un estudio de perfil de prescripción de nutriciones parenterales en un hospital pediátrico con objeto de, por una parte, detectar aquellos aspectos a mejorar y, por otra, establecer estándares de referencia que puedan servir como base en futuros programas de garantía de calidad. Para ello se han hecho una revisión prospectiva de todas las solicitudes recibidas en la Unidad de Elaboración de Nutriciones Parenterales del Servicio de Farmacia durante un período de cuatro semanas recogiendo los datos referentes a la composición nutricional y a características tales como la relación de calorías no proteicas por gramo de nitrógeno o la osmolaridad. Se discuten tanto los resultados obtenidos como la validez de los márgenes de referencia establecidos en el protocolo como estándares de calidad. Se concluye sobre la importancia de incidir en una serie de aspectos tales como la dosificación de proteínas, utilización de lípidos, relación calcio/fósforo, aporte de cloro, relación calorías/gramo de nitrógeno y osmolaridad, así como la necesidad de renovar el protocolo de forma continua y la validez de los márgenes de referencia como herramienta eficaz a la hora de evaluar la calidad en este campo.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 289-304

## Cardioplejía: características, elaboración y control de una solución no disponible en el mercado

Negro Vega EM, Pérez Higuero FI, Rupilanchas Sánchez J, Sevilla Azzati E, Ferrari Piquero JM, Marfagón Sanz N, Herreros de Tejada A

### Resumen

**Objetivo:** revisar los fundamentos de la técnica de la cardioplejía y sus distintos tipos. Describir las características, mecanismo de acción, dosis, forma de administración, efectos adversos y coste de una solución cardiopléjica, cuya composición no corresponde a las existentes en el mercado, elaborada por el Servicio de Farmacia a requerimiento del Servicio de Cirugía Cardíaca.

### Material y métodos:

— **Formulación de la solución:** se estudian dos soluciones A y B que contienen: K, dextrosa, citrato-fosfato-glucosa, aspartato/glutamato, Tha, en distintas concentraciones.

— **Elaboración y envasado:** en condiciones estériles, cámara de flujo laminar horizontal.

— **Control de calidad:** microbiológico y físico-químico.

**Resultados:** el Servicio de Farmacia viene preparando esta solución cardiopléjica desde el mes de julio de 1991 para su utilización en el Servicio de Cirugía Cardíaca. Se elabora una media de 15 litros semanales. Los estudios realizados han demostrado que las soluciones son estériles, tienen un pH de 8,3 (A) y 8,1 (B), una osmolaridad de 368 mOsm/kg (A) y 697 mOsm/Kg (B). Las mezclas se deben conservar en nevera y poseen una estabilidad de diez días, fijándose la caducidad en siete días.

**Conclusión:** la formulación, preparación y control de calidad de la solución cardiopléjica por parte del Servicio de Farmacia ha permitido disponer de una formulación adaptada a los requerimientos del Servicio de Cirugía Cardíaca.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 305-308

## Terapéutica actual de los síndromes de sequedad ocular

Alonso Pérez MJ, Egea Gras MA, Valero Barlabé J, García López ML

### Resumen

Los síndromes de sequedad ocular, esencialmente aquellos de carácter adquirido, constituyen una de las patologías lagrimales más frecuentes. En los últimos años se ha observado un importante aumento de los síndromes de ojo seco asociados a alteraciones sistémicas, directamente relacionadas con las patologías reumáticas. Es un hecho conocido que el tratamiento de diferentes grados de sequedad ocular incluye varias acciones terapéuticas.

El propósito de este estudio es la revisión de los diferentes métodos terapéuticos utilizados en clínica práctica para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 309-317

## Formulación de una suspensión de alopurinol para una pauta de desensibilización

Pérez Higuero FL, Nero Vega EM, Oliver Gamo MJ, Herreros de Tejada A, Ferrari Piquero JM, De la Mata Lord J, Blanco García F

### Resumen

**Objetivo:** se describe la preparación y características físico-químicas de una suspensión de alopurinol, elaborada por el Servicio de Farmacia a petición del Servicio de Reumatología, debido a la necesidad de llevar a cabo una pauta de desensibilización, con unas dosificaciones no disponibles en el mercado.

**Material y métodos:** 1. Composición y preparación de la suspensión: carboximetilcelulosa (Pan-reac d.o. 142416) 10 g, alopurinol 100 mg comp. (Zyloric)<sup>®</sup> 1, esencia de limón 1 ml, agua bidestilada c.s.p. 1.000 ml. Se prepara el gel de carboximetilcelulosa y seguidamente se interpone el polvo (agitación treinta minutos) procedente de triturar el comprimido. Se procede seguidamente al etiquetado. «Suspensión de Alopurinol 0,1 mg/ml; conservar en frigorífico; caducidad: una semana». 2. Controles físico-químicos: se efectúan las siguientes mediciones: pH, viscosidad y error de dosificación mediante técnica espectrofotométrica.

**Resultados:** pH: 7,21; viscosidad: 70,6 c.s.; error de dosificación:  $\pm$  2,5 %. Finalizada la pauta de desensibilización no aparecen signos de hipersensibilidad al fármaco.

**Conclusiones:** esta formulación magistral ha permitido disponer de una correcta dosificación, siendo sencilla de elaborar, estable, y de características organolépticas aceptables. La pauta de desensibilización ha sido eficaz permitiendo aplicar la terapia habitual con alopurinol.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 318-323

## Infección y factores pronósticos en el paciente quemado

Pérez Blanco JL, Borrero Rubio JM, Panadero Ruz MD, Gómez Cía T, Atienza Fernández M

### Resumen

Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre 92 pacientes ingresados en un Centro Regional de Grandes Quemados correspondientes a un período de seis meses.

Las escaldaduras por líquidos muy calientes en menores de cuatro años, el empleo de productos inflamables en niños de mayor edad y el prendimiento de la ropa en los ancianos han sido las causas más frecuentes de quemadura.

La incidencia de infección ha sido del 25 % con una localización preferente en la quemadura. Los microorganismos más frecuentes aislados han sido *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

La incidencia de infecciones en el paciente quemado se incrementa con la edad y con el aumento de la superficie corporal quemada (SCQ).

La localización de los microorganismos en la quemadura es la más frecuente.

La edad y la SCQ son los principales factores pronósticos detectados por nuestro estudio.

Farm Clin 1993; Vol. 10, n.º 4: 324-329

## Distribución de muestras gratuitas y control de los servicios de farmacia de hospitales

Sánchez Osorio FI, Valverde JL, Martín Castilla D

### Resumen

En el presente trabajo se estudia la cuestión de la distribución de muestras gratuitas en los hospitales sin previo conocimiento y control del servicio de farmacia desde el punto de vista de la legislación farmacéutica en vigor, analizando las modificaciones que puedan introducirse tanto al incorporar al derecho farmacéutico español las directivas comunitarias como al desarrollar la Ley del Medicamento.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 123-126

## Un nuevo analgésico: tramadol

Gutiérrez Ramos R, Torrecillas Rojas A, Recuenco Martínez I, Carrión Carrión C, Sosa del Cerro P, Ruano Encinar M, Jiménez Caballero E

### Resumen

Tramadol [1-(m-metoxifenil)-2-(dimetilamino-metil)]-ciclohexan-1-ol hidrocloreto es un nuevo analgésico de naturaleza opioide. Su eficacia y potencia analgésica es comparable a la de codeína, pentazocina o dextropropoxifeno. Presenta un doble mecanismo de acción: por una parte, opioide, y por otra, activando las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas. Es efectivo en dolores ocasionados por tumores malignos, en postoperatorio, en pacientes que sufren trauma severo, en infarto de miocardio, como adyuvante en anestesia general, en obstetricia, etc. Se puede administrar vía oral, parenteral y rectal. La dosis usual es de 50-100 mg, siendo la duración media del efecto de cuatro horas. Se elimina principalmente en orina. A diferencia de otros analgésicos potentes parece no producir depresión respiratoria, constipación ni retención urinaria. A dosis terapéuticas no tiene efectos cardiovasculares de relevancia clínica. En general no se ha encontrado capacidad de dependencia física y tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes son mareos, náuseas, sedación y sequedad de boca.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 117-132

## Reacciones adversas a medicamentos que motivan la admisión hospitalaria detectadas mediante el diagnóstico de ingreso

Planells Herrero C, Rodríguez Sasiain JM y Jiménez Torres NV

### Resumen

El objetivo de este estudio es la identificación y caracterización de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) que motivan el ingreso hospitalario mediante el diagnóstico presuntivo (diagnóstico alertante) emitido en los servicios de urgencias.

A lo largo de doscientos treinta y cuatro días se han detectado 274 pacientes cuya hospitalización ha sido por RAMs, siendo la prevalencia, respecto al resto de admisiones por urgencias, del 2,52 %. Los diagnósticos alertantes más efectivos han sido los relacionados con la piel, seguidos de los hematológicos, metabólicos y gastrointestinales. Sin embargo, la probabilidad de ingreso por RAMs debidas a patologías renales, pulmonares y hepáticas es baja. Las manifestaciones clínicas más frecuentes han sido la hemorragia digestiva alta y el bloqueo auriculoventricular. Los fármacos más implicados han sido el ácido acetilsalicílico, el diclofenaco, los digitálicos y la amiodarona. Las mujeres y los mayores de sesenta años son los grupos poblacionales que en mayor proporción han ingresado por este motivo.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 133-143

## Análisis de decisión en la selección de un 5-nitroimidazol para la profilaxis y tratamiento de infecciones por anaerobios

Hervás Leyva G, Espínola García E, Luque Infantes R, Santos Hernández O, Sanjurjo Sáez M, Requena Caturla T

### Resumen

Se presenta un enfoque estructurado y objetivo para seleccionar entre metronidazol, tinidazol y ornidazol, el antibiótico anaerobio con mejores características para su uso en nuestro hospital. Se ha utilizado como método el «análisis de decisión», acompañado de un análisis de sensibilidad que confirma los resultados obtenidos.

La puntuación global obtenida por metronidazol es mayor a la de tinidazol y ornidazol debido a su superioridad en los criterios de eficacia en tratamiento, presentación y experiencia clínica. El metronidazol constituye, por tanto, el anaerobio de elección para su permanencia en guía farmacoterapéutica, siempre que permanezcan constantes los valores asignados a los criterios establecidos.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 145-148

## Mejora de la calidad de la atención farmacéutica al paciente en un sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias

Casterá Melchor E, Bellés Medall MD, Rosique Robles JD, Abad Gimeno FJ, Marco Sena A

### Resumen

En el momento actual los programas de mejora de calidad en farmacia hospitalaria deben contemplar la atención farmacéutica al paciente. Dentro de este concepto se puede considerar muchas de las actividades que el farmacéutico realiza en el seguimiento de la prescripción médica a los pacientes.

En el presente trabajo se evalúa la efectividad de las acciones terapéuticas notificadas por el farmacéutico en un sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias y se considera que estas acciones terapéuticas pueden servir como indicador de calidad de la atención farmacéutica al paciente al conseguir la farmacoterapia más adecuada y segura de acuerdo con sus necesidades.

Farm Hosp 1993; 17, 3:149-152

## Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con pentamidina inhalada en pacientes afectos de coagulopatía congénita y VIH+

Montoro JB, Gómez MR, Altisent C y Tusell MJ

### Resumen

La neumonía por *Pneumocystis carinii* se manifiesta en pacientes inmunocomprometidos. La administración de pentamidina inhalada es eficaz en su profilaxis primaria y secundaria, existiendo datos variables sobre su utilidad clínica debido a la utilización de diversas pautas terapéuticas y sistemas nebulizadores.

Presentamos una serie de 31 pacientes con coagulopatía congénita e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) a los que se les ha administrado pentamidina en aerosol (profilaxis primaria en 27 pacientes y profilaxis secundaria en cuatro pacientes) seguidos durante una media de veintiún meses. Se han observado dos casos de neumonía. En un mismo paciente han aparecido dos neumotórax secundarios a un procedimiento diagnóstico invasivo. En los sujetos estudiados no se observan diferencias en cuanto a eficacia y complicaciones de la pentamidina en aerosol respecto a otros grupos de pacientes.

Farm Hosp 1993; 17, 3:153-156

## La cotinina en sangre, saliva y orina como indicador de exposición al tabaco

Rodríguez-Barbero MJ, San Miguel A, Domínguez ME

### Resumen

Se han estudiado 98 individuos fumadores activos de más de 20 cigarrillos diarios. Todos ellos fueron sometidos en primer lugar a una encuesta en la que se contemplaban los principales factores de riesgo, tales como duración de la intoxicación, cantidad y tipo de tabaco consumido anualmente, inhalación, etc. A partir de los datos obtenidos en la encuesta se calculó el índice de dependencia a la nicotina.

De forma complementaria a las encuestas realizadas se determinó la cotinina en suero, orina y saliva. Se utilizó este marcador por considerarse el más específico y preciso del humo del tabaco. Asimismo, su elevada vida media, muy superior a la nicotina, nos permitía utilizarlo como indicador de la exposición crónica al tabaco.

La técnica analítica utilizada para la determinación de cotinina en los tres fluidos biológicos fue la inmunofluorescencia polarizada (FPIA-TDx, Abbott Laboratories).

Los valores medios de cotinina encontrados en suero fueron  $295,1 \pm 94,3$  ng/ml; en orina,  $1.330,7 \pm 1.246,2$  ng/mg de creatinina, y en saliva,  $525,5 \pm 88,7$  ng/ml.

Se ha encontrado un mejor coeficiente de correlación al comparar los fluidos biológicos saliva y orina mediante regresión lineal  $SL = 372,31 - 0,065 O$  ( $r = 0,872$ ), que al comparar el resto de los fluidos biológicos saliva-suero y orina-suero. De los resultados obtenidos se concluye que existe una buena correlación entre el grado de exposición y la proporción de cotinina encontrada en muestras de orina espontánea y en saliva.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 157-160

## Estudio de errores de medicación

Gutiérrez Suela F, González Gero Y

### Resumen

Se estudian los errores de medicamentos en un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. Se establecen las causas y las responsabilidades y se proponen diversas medidas para su prevención.

Farm Hosp 1993; 17, 3: 161-162

## BOLETINES INFORMATIVOS

### III Simposio Internacional sobre el envasado de medicamentos en dosis unitarias Alicante, del 2 al 4 de junio de 1994

#### Información general:

#### Fechas

2, 3 y 4 de junio de 1994.

#### Sede del simposio

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante  
Jorge Juan, 8 - 03002 ALICANTE  
Tel. 96 / 520 95 49 - Fax: 96 / 520 36 52

#### Secretaría científica

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante  
Jorge Juan, 8 - 03002 ALICANTE  
Tel. 96 / 520 95 49 - Fax: 96 / 520 36 52

#### Secretaría técnica, información e inscripciones

Viajes Hispania, S. A.  
Explanada de España, 3 - 03002 ALICANTE  
Tel. (96) 514 11 25 • Fax: (96) 520 54 36

### EUROPEAN SYMPOSIUM PHARMACO ECONOMICS Gent, 18-20 May 1994

#### General Information

Scientific Secretariat:  
Universitair Ziekenhuis  
Centrale Apotheek  
De Pintelaan 185 B-9000 GENT  
Tel.: 00 32 91 402965.  
Fax: 00 32 91 404974 (<26/06/93)  
Tel.: 00 32 9 2402965.  
Fax: 00 32 9 2404974 (>26/06/93)

### European Society of Parenteral and Enteral Nutrition XVI ESPEN CONFERENCE on Clinical Nutrition and Metabolism

International Convention  
Centre Birmingham - UK  
30 August-2 September 1994

## PRENSA

### EL PREMIO ZAMBON-SOCIDROGALCOHOL TIENE GANADOR

La doctora María Isabel García del Centro Penitenciario de Hombres de Carabanchel ha sido la ganadora del Premio Zambon-Socidrogalcohol por su trabajo sobre el tratamiento de desintoxicación rápida con guanfacina y naltrexona en régimen ambulatorio y su aplicación en el medio penitenciario.

Como conclusiones del trabajo premiado destacan la disminución en la intensidad y duración de la sintomatología en la fase de desintoxicación, con escasos efectos colaterales, mínimo número de recaídas y facilidad en la continuación en un programa de deshabitación con naltrexona.

El Grupo Zambon ha colaborado por primera vez con Socidrogalcohol para promover el Premio Zambon-Socidrogalcohol con la finalidad de contribuir al desarrollo de la investigación en el campo de las drogodependencias.

En el Congreso de esta Sociedad, celebrado recientemente en Bilbao, se ha acordado continuar la colaboración entre el Grupo Zambon y Socidrogalcohol, para el año 1994.

### NUEVA PRESENTACION DE FLUTOX CON MAS VENTAJAS

**FLUTOX**, antitusivo monofármaco cuyo principio activo es Cloperastina, aumenta su familia con una nueva presentación: **FLUTOX Jarabe 200 ml.**

**FLUTOX Jarabe 200 ml** supera las necesidades más exigentes que se le piden a un antitusivo ya que es eficaz, puesto que calma la tos de cualquier etiología, es rápido ya que sus efectos aparecen a los 30 minutos y es seguro porque no presenta los efectos secundarios de los opiáceos.

Pharmazan, laboratorio del Grupo Zambon, acaba de presentar **FLUTOX Jarabe 200 ml** que une a las virtudes del propio producto al ser el único antitusivo que ofrece 5 días de tratamiento completo, necesarios para eliminar la tos irritativa y nocturna.

Con esta nueva presentación, la familia **FLUTOX** está compuesta por FLUTOX Gráneas, FLUTOX Jarabe 120 ml y **FLUTOX Jarabe 200 ml.**

## 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 indi-

quen 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 coll» 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 urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

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

Hannekens CH, MacMahon B. Oral contraceptives and myocardial infarction (editorial) *N Eng J Med* 1877; 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

Dr. Joaquín Ronda Beltrán  
 Director en funciones de la **REVISTA O.F.I.L.**  
 Servicio de Farmacia.  
 Hospital General Universitario de Alicante  
 Maestro Alonso, 109  
 03010 ALICANTE (España)  
 Teléfono: (96) 590 82 18  
 Fax: (96) 590 82 17

# 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

interdisciplinarios 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 cuatro Congresos (1984 España, 1986 Uruguay, 1988 República Dominicana y 1990 Puerto Rico), 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, como va a ser el V Congreso O.F.I.L. en mayo de 1992 en Alicante, 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 \$.

## ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS O.F.I.L.

SOCIOS ESPAÑOLES: Dr. J. Ronda Beltrán - Jorge Juan, 8 - Tel. (965) 20 95 49 - 03002 ALICANTE (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

Doctor C. Domecq - Rosemblut, 1014, Sector 7 - SANTIAGO (Chile).

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 \$.

## ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS O.F.I.L.

SOCIOS ESPAÑOLES: Dr. J. Ronda Beltrán - Jorge Juan, 8 - Tel. (965) 20 95 49 - 03002 ALICANTE (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

Doctor C. Domecq - Rosemblut, 1014, Sector 7 - SANTIAGO (Chile).

NOMBRE \_\_\_\_\_ APELLIDOS \_\_\_\_\_

DIRECCION \_\_\_\_\_

POBLACION \_\_\_\_\_ PROVINCIA \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

### ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACION BANCARIA

BANCO \_\_\_\_\_ N.º SUCURSAL \_\_\_\_\_

CAJA DE AHORROS \_\_\_\_\_ N.º \_\_\_\_\_

DOMICILIO DE LA SUCURSAL Calle \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

Población \_\_\_\_\_

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: \_\_\_\_\_