REVISTA DE LA

O.F.I.L.

VOL. I. N.º 4. 1991

Editorial

Mirando hacia el futuro
Ronda Beltrán J 217

Originales

Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un Servicio de Medicina Interna
Pezzani M, Domecq C, Fresard R, González E, Hidalgo J y Papez S 218

Diseño y evaluación de un comprimido de liberación diferencial de amoxicilina-piroxicam
Goyanes L, Steeman G, Bregni C y Quiroga G 223

Biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos: influencia del polietilenglicol 1500 y aerosil R972
Bellver HV, Rodríguez Galán IC y Cerezo Galán A 227

Estudio farmacotécnico de granulados: factores que influyen en el proceso de liberación
Gallardo V, Ruiz M.ª A, Perera A. y Delgado A. 233

Relación entre aclaramiento plasmático de fenobarbital y edad en adultos
Pol E, Vizoso Mj, Larea M y Mas F 237

Revisiones

A Farmácia em Portugal
Matias LC 242

Estudio de utilización de medicamentos: análisis de gasto y consumo de medicamentos, mediante la clasificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks
Lozano Ortiz R, Mendaza Beltrán M, Martínez Gorostiaga J, Gastón Añaños JF y Huarte Lacunza R 245

Gestión de suturas en el hospital: tres años de experiencia
Barreda Hernández D y Benítez Díaz A 250

Información O.F.I.L.

V Congreso de la O.F.I.L., Alicante 1992 258

PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

REVISTA DE LA O.F.I.L.

PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

COORDINACION EDITORIAL

JARPYO EDITORES, S. A.

Redacción y administración:
Antonio López Aguado, 4
Teléfs. 314 43 38 - 314 44 58
Fax: 314 44 99
28029 MADRID

Delegación en Cataluña:
Plaza de Eguilaz, 8 bis 3.ª-3ª
Teléf. 203 04 46
Fax: 203 02 02
08017 BARCELONA

Editor:
J. A. Ruiz

Director comercial:
J. Torres Guzmán

Publicidad Madrid:
M. A. González Mata
Teléfs. (91) 314 45 37 - 314 45 57

Publicidad Barcelona:
J. M.ª Pardo
Teléf. (93) 203 04 46
Fax: 203 02 62

Producción:
J. Coello García

Diseño y diagramación:
J. L. Morata

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo con número de soporte válido SV91014 R

Dep. Legal: M-11.518-1991

Suscripciones:
L. Andrés
Antonio López Aguado, 4
Teléfs.: 314 43 38 - 314 44 58

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

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.

GRUPO JARPYO EDITORES

LIBROS Y REVISTAS

Farmapress

REVISTA DE LA O.F.I.L.

PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

Director: A. Herreros de Tejada
Secretaria de Redacción: I. Muñoz Moratalla

Comité editorial

Acosta, M. (México).
Arvez Bazán, A. (Asunción, Paraguay).
Balleza de París, V. (Caracas, Venezuela).
Baquedano, R. (Trujillo, Perú).
Blanco, L. (Chicaco, USA).
Castillo Umaña, M. (San José, Costa Rica).
Cortés de Méndez, N. (Guatemala).
Domecq Jeldres, C. (Santiago, Chile).
Fefer, E. (Washington, USA).
Gómez Lafón, A. (Madrid, España).
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).
Moreno de Landivar, Z. (Sucre, Bolivia).
Prates e Silva, A. (Natal, Brasil).
Rocha, J. (Managua, Nicaragua).
Rodríguez de Bittner, M. (Baltimore, USA).
Ronda Beltrán, J. (Alicante, España).
Selva, C. (Madrid, España).
Soares, M. A. (Lisboa, Portugal).
Troncoso, M. R. (Montevideo, Uruguay).
Vicent, M. (Guayaquil, Ecuador).

Comité de Redacción

Alberola, C. (Madrid)
Alonso, M. E. (Alicante).
Alvarez de Toledo, F. (Oviedo).
Ancos Gutiérrez, F. (Avila)
Arias González, A. (Granada).
Bermejo, M. T. (Madrid).
Ferrándiz, J. R. (Santander).
García Guitián, E. (Valladolid).
García Martínez, E. (Málaga).
García Molina, G. (Málaga).
González de la Riva, J. M. (Pamplona).
Jiménez Caballero, E. (Madrid).
Liso Rubio, J. (Mérida).
Marfagón, N. (Madrid).
Mariño, E. (Barcelona).
Navarro P. (Madrid).
Pol Yangun, 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.)

PRESIDENTE:

Antonio Iñesta
Atenea, 34
28220 Majadahonda, Madrid (España)

VICEPRESIDENTE:

Catalina Domecq Jeldres
Rosemblut 1014, Sector 7
Santiago (Chile)

SECRETARIO GENERAL:

Carmen Selva
Camino de Valdeyeros, 33
28035 Madrid (España)

TESORERO:

Alberto Gómez Lafón
Esquilache, 2
28003 Madrid (España)

PRESIDENTE ANTERIOR:

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

DELEGADOS

ARGENTINA

Ana María Menéndez
Paraguay, 4554, 6.° A
1425 *Buenos Aires*

BOLIVIA

Zully Moreno de Landivar
Casilla, 157
Sucre

BRASIL

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

CHILE

Catalina Domecq Jeldres
Rosemblut, 1014, Sector 7
Santiago

COLOMBIA

Cecilia Gómez Serna
Diagonal, 25, n.° 10-327. Casa 105
El Pobaldo, *Medellín*

COSTA RICA

Margarita Castillo Umaña
Costarricense de Seguro Social
Apartado 10105
San José

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

DELEGADOS

ECUADOR

M.ª Auxiliadora Vicent
Dispensario, 31 IESS
Colombia y Chile
Guayaquil

ESPAÑA

Joaquín Ronda Beltrán
Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan, 8
03002 *Alicante*

ESTADOS UNIDOS

Lucio J. Blanco
Health Care Management, President
P.O. Box 138071
Chicago Il 60613

GUATEMALA

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

HONDURAS

Narda Madariaga de Nazar
Las Colinas, 5.ª Calle, Casa 3208
Tegucigalpa

MÉXICO

Magdalena Acosta
Facultad Química UNAM
Ciudad Universitaria
México 20 DF. 04510

NICARAGUA

Julia C. de Rocha
Colegio Farmacéutico de Nicaragua
Apartado Postal, 2.221
Managua

PANAMÁ

Carlos Ariel Rodríguez V.
Urb. El Progreso, n.º 1, Casa G-13
Calle 4.ª Río Abjo
Panamá

PARAGUAY

Blas A. Vázquez
Bertoni, 553
Asunción

PERÚ

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

PORTUGAL

M.ª Augusta Soares
CEDIME
Rua de Santa Catarina, 2-4
1200 *Lisboa*

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. Puerto Rico

REPÚBLICA DOMINICANA

Modesta 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

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

O.F.I.L.

Vol. I. Núm. 4. 1991

SUMARIO

EDITORIAL

Mirando hacia el futuro
Joaquín Ronda Beltrán

ORIGINALES

Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un servicio de Medicina interna
Pezzani M, Domecq C, Fresard R, González E, Hidalgo J y Papez S
Diseño y evaluación de un comprimido de liberación diferencial de amoxicilina-piroxicam
Goyanes L, Steeman G, Bregni C y Quiroga G
Biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos: influencia del polietilenglicol 1500 y aerosil R 972
Bellver HV, Rodríguez Galan IC y Cerezo Galán A
Estudio farmacotécnico de granulados: factores que influyen en el proceso de liberación
Gallardo V, Ruiz M.ª A, Parera A y Delgado A
Relación entre aclaramiento plasmático de fenobarbital y edad en adultos
Pol E, Vizoso MJ, Larea M y Mas F

REVISIONES

A Farmácia em Portugal
Matias LC
Estudio de utilización de medicamentos: análisis del gasto y consumo de medicamentos, mediante la clasificación ABC y su aplicación en la gestión de stocks
Lozano Ortiz R, Mendaza Beltrán M, Martínez Gorostiaga J, Gastón Añaños JF y Huarte Lacunza R
Gestión de suturas en el hospital tres años de experiencia
Barreta Hernández D y Benítez Díaz A

O.F.I.L.

Vol. I. Núm. 4. 1991

SUMMARY

EDITORIAL

Facing the future
Joaquín Ronda Beltrán

ORIGINALS

Rationalisation of the use of third generation quinolones and cephalosporins in an Internal Medicine Service
Pezzani M, Domecq C, Fresard R, González E, Hidalgo J y Papez S
Design and evaluation of a differential release amoxycillin-pyroxycam pill
Goyanes L, Steeman G, Bregni C y Quiroga G
Rectal bio-availability of sodium valproate in rabbits; the influence of polyethylene glycol 1500 and aerosil R 972
Bellver HV, Rodríguez Galán IC y Cerezo Galán A
Pharmacotechnical study of granulates: factors influencing the release process
Gallardo V, Ruiz M.ª A, Parera A y Delgado A
The relation between the plasmatic clearance of phenobarbital and age in adults
Pol E, Vizoso MJ, Larea M y Mas F

REVIEWS

Pharmacy in Portugal
Matias LC
Study of drug use. Analysis of expenditure on and consumption of drugs, using the ABC classification and its application to stocks management
Lozano Ortiz R, Mendaza Beltrán M, Martínez Gorostiaga J, Gastón Añaños JF y Huarte Lacunza R
Hospital suture management: three years' experience
Barreta Hernández D y Benítez Díaz A

EDITORIAL

Mirando hacia el futuro

LA efeméride de la llegada de Cristóbal Colón a las Américas, el caso de serendipidad más notorio de la humanidad, se va a celebrar en el mundo ibero-latinoamericano con motivo de su 500 aniversario mediante acontecimientos de primerísima magnitud, entre los que destacan la Exposición Universal de Sevilla y los Juegos Olímpicos de Barcelona.

La O.F.I.L. no podía estar ausente de esta celebración y al menos hasta el presente no ha sido convocado otro acontecimiento de mayor alcance en el mundo farmacéutico que nuestro V Congreso que va a tener lugar en Alicante los días 21, 22 y 23 de mayo de 1992 bajo el título de: FARMACIA DEL AYER, FARMACIA DE HOY, FARMACIA DEL FUTURO.

Así consta, como una de las conclusiones del IV Congreso O.F.I.L. celebrado con tanto éxito el pasado año en San Juan de Puerto Rico, bajo la presidencia científica de la doctora Luz Milagros Gutiérrez.

Cabe destacar que por primera vez la O.F.I.L. asume el compromiso de celebrar un Congreso dentro de su propio marco.

El reto que se nos avecina va ligado a la consolidación de la O.F.I.L., pero también a la de la propia profesión farmacéutica en los países de nuestro ámbito. El farmacéutico es mucho más que un experto en medicamentos. El farmacéutico es un profesional de la salud, en el que la sociedad confía la racionalización de la terapéutica a través del ejercicio de su profesión en un equipo multidisciplinario y en relación directa con el individuo sano o enfermo. Sabemos que este objetivo es alcanzable, siempre que se establezcan las adecuadas estructuras profesionales, se le pongan a su alcance los medios adecuados y se le dé la formación adecuada a su alto rango académico.

El V Congreso conlleva estos mensajes, estructurados desde nuestras propias raíces históricas a las que España y Portugal aportaron importantes contribuciones y muchas se van a poner de manifiesto. El asentamiento de las áreas actuales de trabajo y sobre todo de su proyección hacia una mayor difusión, particularmente en las áreas geográficas donde carezcan de ellas, va a constituir el contenido del segundo día del Congreso. Finalmente, profesionales expertos, altamente cualificados de todo el mundo, van a darnos a conocer el maravilloso desafío que encierra la farmacia del futuro.

Desde el Organización del Congreso vamos a trabajar sin descanso para poner las estructuras necesarias para el éxito del evento. La presencia de colegas españoles y portugueses está asegurada, ahora aunemos voluntades, establezcamos los cauces de ayuda y pongamos conjuntamente el empeño para que la presencia de colegas latinoamericanos sea la más parcipativa. Con la ayuda de Dios y la mediación de Juan R. Robayo, esperemos que así sea.

Joaquín Ronda Beltrán
Presidente V Congreso O.F.I.L.

ORIGINALES

Racionalización en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación en un Servicio de Medicina Interna

Pezzani M*, Domecq C*, Fresard R, González E**, Hidalgo J** y Papez S****

* Farmacia Clínica. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Chile. ** Servicio de Farmacia. Hospital del Salvador. Servicio de Salud Metropolitano Oriente (Chile).

Resumen

El uso de antibióticos representa una problemática común para los profesionales de la salud, tanto en términos de prescripción como económicos. Basados en esto, se estudió la efectividad de un sistema de racionalización del uso de antibióticos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital del Salvador.

Se estudiaron las tendencias del consumo de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación durante los dos primeros trimestres del año 1989. Adoptamos como método de medida la dosis diaria definida y como unidad de comparación del consumo de antibióticos el concepto de DDDs-100 camas-día.

Se observó un aumento generalizado en el uso de estos antibióticos hasta marzo de 1989, época en que fue implementado el sistema de racionalización. A partir del segundo trimestre disminuyó el consumo de estos antibióticos, especialmente las cefalosporinas de tercera generación. También se observaron diferencias entre lo socilitado por el médico tratante, lo autorizado por el médico contralor *y lo dispensado por el Servicio de Farmacia, especialmente para el ciprofloxacino durante el segundo trimestre.*

De acuerdo a los resultados pensamos que es necesario establecer sistemas de racionalización de antibióticos para evitar su uso indiscriminado, evitar la aparición de resistencia y optimizar los recursos económicos.

Palabras clave: ***Racionalización en el uso de antibióticos, cefalosporinas y quinolonas.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:218-222

RATIONALISATION OF THE USE OF THIRD GENERATION QUINOLONES AND CEPHALOSPORINS IN AN INTERNAL MEDICINE SERVICE

Summary

Use of antibiotics represents a problem to health professionals because of both rational prescription and costs. Due to this problem, effectivity of a system developed for rationalizing use of antimicrobial agents on the Servicio de Medicina of the Hospital del Salvador was studied.

Correspondencia: Catalina Domecq.
Rosemblut 1014, sector 7
Santiago (Chile)

During the two first quarters of 1989, consumption patterns of quinolones and third generation cephalosporins were studied. Measurement units were Defined Daily Doses (DDDs) and comparisons were done in terms of DDDs/100 beds/day. Until march 1989 a generalized increase on comsumption of both group of antibiotics was observed. At that month the system for rationalizaling use of antimicrobials agents was implemented. From the second quarter of 1989 consumption of both groups of agents decreased, specially that of third generation cephalosporins. Some diffences between amount asked by the attending physician and the amount authorized by the auditor physician and that dispensed by the service of pharmacy was observed. This difference was more marked for the amounts of cyprofloxacine during the second quarter of that year.

Due to obtained results, we concluded that it is necessary to establish a system to permit a rational use of antibiotics avoiding then the indiscriminate use and the appearance of bacterial resistance and to optimize the economical resources.

Key words: ***Rationalization of antibiotics use, cephalosporins and quinoles.***

Introducción

El uso indiscriminado de antibióticos representa un problema real para los profesionales de la salud, tanto del área privada como en la práctica asistencial, por la toxicidad, aparición de resistencia al antibiótico, efectos adversos innecesarios y por su alto costo, lo cual repercute en forma importante en el presupuesto destinado al Servicio de Farmacia[1, 2]. Esto hace necesario establecer sistemas de racionalización en el uso de antibióticos, con el fin de controlar su prescripción y establecer, por tanto, sus criterios de uso[1, 3-5].

Estudios realizados en nuestro medio sobre la utilización de antibióticos señalan que las penicilinas serían los antibióticos más utilizados en la práctica asistencial[1, 3, 6, 7] y que existiría un alto porcentaje de prescripciones las cuales no estarían tipificadas previamente.

Considerando que quinolonas y cefalosporinas de tercera generación son los últimos grupos farmacológicos de antibióticos introducidos en la terapéutica, y debido a su alta especificidad de indicación, nos interesó evaluar la implementación de un sistema de racionalización y estudiar su efectividad.

Pacientes y métodos

El estudio fue realizado en el Servicio de Medicina del Hospital del Salvador, el cual tiene implementado el sistema de dispensación de medicamentos por Dosis Unitaria en 106 camas, todas ellas de adulto de ambos sexos, durante el período comprendido entre enero y junio de 1989.

Previo al estudio se realizó una evaluación de los antibióticos prescritos, para lo cual se contabilizaron las indicaciones médicas.

Para racionalizar el uso de antibióticos, en el hospital la prescripción de los tratamientos se debe hacer en un formulario de antibióticos de uso restringido, el cual es revisado y controlado individualmente por un médico *contralor* y por un químico farmacéutico, para ser dispensada posteriormente por el Servicio de Farmacia. Debe quedar claramente establecido en el formulario las razones de prescripción, dosificación, duración del tratamiento, adjuntando el antibiograma respectivo. Dentro de los antibióticos considerados como de uso restringido, tanto por su costo como por los efectos de la terapia, encontramos las quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglicósidos. Estos últimos no fueron considerados en el estudio.

Los datos fueron obtenidos a partir de los formularios de antibióticos de uso restringido y de los perfiles farmacológicos de dispensación de medicamentos por dosis unitaria, lo que permitió conocer las cantidades solicitadas por el médico tratante, lo autorizado por el médico *contralor* y lo dispensado por el servicio de farmacia.

Adoptamos como método de medida la dosis diaria definida (DDD) y como unidad de comparación del consumo de antibióticos, el concepto de DDDs-100 camas por día. La DDD se define como la dosis usual diaria de mantenimiento para la indicación principal en el adulto, basada en el análisis de la literatura y de la opinión médica[3, 8]. La DDD es una unidad de medida que nos permite comparar el consumo de medicamentos en distintos centros de salud, regiones, países y/o períodos de tiempo.

Las DDD empleadas en el estudio (tabla I) se encuentran señaladas en las Tablas Nórdicas[8], exceptuando el ciprofloxacino que no se encuentra des-

Tabla I. Dosis diaria definida (DDD) de los antibióticos en estudio

Antibiótico	DDD
Ciprofloxacino*	1 g
Ceftriazona	2 g
Cefotaxima	3 g
Ceftazidima	4 g
Ceftizoxima	3 g

* Cálculo de acuerdo a su uso en el Hospital.

crito en la literatura y para el cual se tomó la dosis habitualmente utilizada en el Servicio de Medicina del Hospital del Salvador.

Las DDDs-100 camas-día se obtuvieron mediante la siguiente ecuación:

$$\text{DDDs/100 camas/día} = \frac{G}{DDD \times O \times M \times T} \times 100$$

Donde G es el total de gramos de antibiótico usado en cada período de estudio; T es el número de días de seguimiento; O es el índice ocupacional de las causas del Servicio de Medicina; M es el número de causas en el Servicio de Medicina.

Para fines de análisis, el período de estudio se dividió en dos trimestres: el primer trimestre (I), que abarcó los meses de enero a marzo, y el segundo trimestre (II) desde abril a junio.

Resultados

Durante el período del estudio se registraron 146 solicitudes de terapias con quinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Estas representaron el 68 % del total de las solicitudes de antibióticos de uso restringido. Ciprofloxacino, único representante de las quinolonas presente en el arsenal farmacológico del hospital, fue el antibiótico más solicitado con un 37,2 % del total de las solicitudes, seguido de las cefalosporinas de tercera generación con un 30,7 %.

Los diagnósticos más frecuentes fueron sepsis (24,3 % en el primer trimestre y 16,7 % en el segundo trimestre), pacientes inmunosuprimidos (19,5 % en el primer trimestre y 24 % en el segundo trimestre) e infección del tracto urinario (10,9 % en el primer trimestre y 13,5 % en el segundo trimestre). Otras indicaciones fueron insuficiencias renales crónicas y agudas, e infecciones respiratorias (tabla II). En general, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos trimestres.

No se observaron diferencias en el número de días de tratamiento en ambos trimestres, siendo lo más común tratamientos entre cinco-diez días (65 %). Tratamientos más prolongados (más de quince días) constituyeron casos aislados cuya terapia estuvo justificada.

La tabla III muestra las DDDs-100 camas-día de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación de acuerdo a lo dispensado por el Servicio de Farmacia. En general se observó una tendencia al aumento generalizado en el uso de estos antibióticos durante el primer trimestre de 1989, con una DDDs-100 camas-día máxima de 5,4 en marzo para ciprofloxacino, de 2,0 en febrero para ceftriazona y de 0,9 en marzo para cefotaxima. Durante el segundo trimestre el uso generalizado de los antibióticos en estudio disminuyó, especialmente la utilización de las cefalosporinas de tercera generación, donde sólo fue dispensada la ceftriazona con un promedio de DDDs-100 camas-día de 2,2 en el primer trimestre, mientras que sólo alcanzó un valor de 0,6 durante el segundo trimestre.

La indicación principal de las quinolonas en los dos trimestres fue la sepsis, mientras que las cefalosporinas de tercera generación fueron principalmente indicadas en pacientes inmunosuprimidos (tabla II).

La tabla IV muestra la comparación de las DDDs-100 camas-día entre lo solicitado por el mé-

Tabla II. Diagnósticos más frecuentes según antibiótico y trimestre en estudio

DIAGNOSTICOS	I TRIMESTRE				II TRIMESTRE				TOTAL Y II TRIMESTRE				TOTAL	
	Quinolona		Cefalosporina		Quinolona		Cefalosporina		Quinolona		Cefalosporina			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sepsis	13	27,7	18	38,3	16	34,0	—	—	29	61,7	18	38,3	47	100,0
Inmunosuprimido	4	8,3	21	44,0	12	25,0	11	22,9	16	33,3	32	66,7	48	100,0
ITU	9	33,3	5	18,5	12	44,5	1	37,0	21	77,8	6	22,2	27	100,0
IRA-IRC	9	42,8	2	9,5	9	42,8	1	4,8	18	85,7	3	14,3	21	100,0
Respiratorias	3	15,8	7	36,8	1	5,3	8	42,0	4	21,0	15	79,0	19	100,0
Otras	21	35,6	16	27,0	17	28,8	5	8,5	38	64,4	21	35,6	59	100,0
Total	59	26,7	69	31,2	67	30,0	26	11,8	126	57,0	95	43,0	221	100,0

p 77 0,05

Tabla III. DDDs/100 camas/día de Quinolonas y Cefalosporinas de tercera generación dispensadas por el Servicio de Farmacia

ANTIBIOTICO	DDDs/100 camas/día					
	I TRIMESTRE			II TRIMESTRE		
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Quinolonas						
Ciprofloxacino	0,7	3,0	5,4	4,1	3,3	2,0
Cefalosporinas de tercera generación						
Ceftriazona	0,6	2,0	1,4	0,6	0,4	0,7
Cefotaxima	—	0,8	0,9	—	—	—
Ceftizoxima	—	—	0,4	—	—	—
Ceftazidima	—	—	0,4	—	—	—
Total	0,6	2,8	3,1	0,6	0,4	0,7

dico tratante, lo autorizado por el médico *contralor* y lo dispensado por el Servicio de Farmacia. Ciprofloxacino presenta una mayor diferencia en el segundo trimestre, mientras que las cefalosporinas de tercera generación, cuyo consumo disminuyó significativamente durante el segundo trimestre, presentó mayores diferencias entre lo solicitado, lo autorizado y lo dispensado durante el primer trimestre.

Discusión

Los resultados nos indican que el antibiótico más utilizado en el Servicio de Medicina durante el primer semestre de 1989 fue el ciprofloxacino, alcanzando el 37,2 % del total de las solicitudes. El mayor uso del ciprofloxacino puede deberse a múltiples causas: su amplio espectro antimicrobiano, ausencia de resistencia mediada por plasmidios y enzimas, eficacia por vía oral y/o parenteral, pocos efectos secundarios, buena tolerancia[9, 10, 11] y efectividad en el tratamiento de las sepsis que fue el diagnóstico más frecuente en este período en el Servicio de Medicina. Otra razón importante a considerar es su bajo costo si lo comparamos con las cefalosporinas de tercera generación, lo que unido a sus características famacológicas lo transforman en el antibiótico de elección en servicios hospitalarios de atención de adulto.

La implementación del sistema de racionalización en el mes de marzo de 1989 coincide con la disminución observada en el uso de quinolonas y cefalosporinas de tercera generación. De hecho, en el segundo trimestre la única cefalosporina de tercera generación prescrita y dispensada por el Servicio de Farmacia fue ceftriazona, y en este caso las diferencias entre lo solicitado, lo autorizado por el médico *contralor* y lo dispensado no fueron significativas (tabla IV). En general, el médico *contralor* y el químico farmacéutico no realizaron modificaciones a los tratamientos solicitados. Sin embargo, es oportuno considerar otros factores que pudieran haber influido en la disminución del uso de antibióticos, como, por ejemplo, la elección de terapias alternativas menos costosas y que no están incluidas en el sistema de

Tabla IV. Comparación de las DDDs/100 camas/día entre lo solicitado (S), lo autorizado (A) y lo dispensado (D) por el Servicio de Farmacia entre enero y junio de 1989

MES	DDDs/100 camas/día					
	QUINOLONAS			CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION		
	(S)	(A)	(D)	(S)	(A)	(D)
Enero	0,8	0,6	0,7	1,8	1,1	0,6
Febrero	3,5	4,2	3,0	3,5	2,9	2,8
Marzo	5,6	5,1	5,4	5,6	3,5	3,1
X̄ I trimestre	3,3	3,3	3,0	3,6	2,5	2,2
Abril	5,8	6,2	4,1	1,4	0,7	0,6
Mayo	4,0	1,9	3,3	1,1	1,0	0,4
Junio	4,0	3,8	2,0	1,2	1,1	0,7
X̄ II trimestre	4,6	4,0	3,1	1,2	0,9	0,6

control de antibióticos de uso restringido del Hospital, como es el caso de las penicilinas.

Las diferencias entre las cantidades solicitadas por los médicos tratantes y lo autorizado por el médico *contralor* para ciprofloxacino en los meses de febrero y abril (tabla IV) se debió principipalmente a modificaciones de la dosificación y del número de días de tratamiento. Estos variaron de acuerdo al estado general del paciente. La evolución propia del paciente, las patologías prevalentes y resistencia reflejan la importancia de la implementación de sistemas de racionalización que permitan mejorar la prescripción de los antibióticos y optimizar, a su vez, los recursos económicos.

Las diferencias entre las cantidades autorizadas y las dispensadas por el Servicio de Farmacia como lo observado para las cefalosporinas de tercera generación durante el segundo trimestre, se debe principalmente a fallecimientos y altas.

Conclusiones

De acuerdo a nuestro estudio consideramos importante la implementación de sistemas de racionalización en el uso de antibióticos en los hospitales, para evitar el uso indiscriminado que lleva a la aparición de resistencia y optimizar los recursos económicos. La supervisión de la terapia antimicrobiana trae como consecuencia el mejoramiento de la misma e incluso la adopción de nuevos hábitos terapéuticos que van en beneficio del paciente.

Bibliografía

1. Wolf M. Análisis del uso de antibióticos en un hospital docente. Rev Med Chile 1984; 112:218-227.
2. De Ancos G y Andújar AM. Utilización de antiinfecciosos en un hospital de 351 camas durante 1987. Pharmaklinik 1989; VIII, 5:189-197.
3. Domecq C, Paulos C y González G. Uso de antibióticos en el Servicio de Medicina de un hospital docente. Pharmaklinik 1989; VIII (1):8-12.
4. Ortiz LR, Guevara SJ y Valls FT. Consumo de antibióticos en el hospital Comarcal de Alcañiz: incidencia de la implementación de una política de antibióticos (PA). Pharmaklinik 1990; V-IV (1):2-7.
5. Espuny MA y San Miguel ZMT, Maldonado ZR, Parra GA, Díaz CMS y Vázquez PJ. Evolución del consumo de antibióticos a lo largo de los años 1983-1986 en un hospital (H. Virgen Arrixaca). Rev AEFH 1988; XII (2):145-149.
6. Navarro JN, Azna MT, Ruiz MD y Luque MR. Utilización de antibióticos en un hospital general. Aceptación de un programa de control de la duración del tratamiento. Rev AEFH 1986; X (1):17-24.
7. Espinoza E y Ruiz IA. Utilización de antimicrobianos en un hospital universitario (1983-1987). Rev Méd Chile 1988; 117:150-157.
8. Nordic Stadistics on medicine. Part II. Nordic Drug Index with classification and Defined Daily Doses. Nordic Council on medicine. Uppsala, 1982.
9. Brogden RN y Ward A. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetics properties and an update on its therapeutic use with particular reference to Dose-Daily Administration. Drugs 1989; 35:604-645.
10. Mandell GL y Sande MA. En: Goodman y Gilman, eds. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Séptima Edición, Editorial Médica Panamericana, México, 1986:1085-1092.
11. Uetrecht J. Capítulo en Kalant y Roschlau. Principles of Medical Pharmacology. Fifth Edition. BC Decker Inc. Toronto. Philadelphia, 1989:545-548.

Diseño y evaluación de un comprimido de liberación diferencial de amoxicilina-piroxicam

Goyanes L*, Steeman G, Bregni C* y Quiroga G*****

Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires (Argentina).
* Cátedra de Estabilidad de Drogas y Medicamentos;
** Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos;
*** Laboratorios Dupomar.

Resumen

En este trabajo se desarrolló una fórmula de liberación diferencial para la asociación piroxicam-amoxicilina en comprimidos denominados bifásicos, conteniendo un granulado de piroxicam al que se recubrió con una película gastrorresistente y posteriormente comprimido con amoxicilina. El núcleo resultante fue cubierto con una película gastrosoluble, obteniendo como resultante una forma farmacéutica de liberación gástrica para la amoxicilina y entérica para el piroxicam.

Evaluados los resultados de liberación frente a comprimidos entéricos de la misma asociación, se demostró que es una buena alternativa para la administración de estas drogas por los altos porcentajes disueltos en los medios de disolución respectivos.

Palabras clave: ***Comprimidos bifásicos. Piroxicam. Amoxicilina.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:223-226

DESIGN AND EVALUATION OF A DIFFERENTIAL RELEASE AMOXYCILLIN-PYROXYCAM PILL

Summary

The association Piroxicam-Amoxicillin was studied from differencial release formulation in two-phase tablets. Each tablet contains granulated Piroxicam coated with a gastro resistent film, which is compress with Amoxicillin; coating the nucleus with a gastric release film. In this way we have a pharmaceutical form with gastric release for Amoxicillin and enteric for Piroxicam.

We evaluated the release from enteric tablets against that from the new formulation tablets. The high percentages of disolution observed in the different mediums, show that this association is a good alternative for dosage of this drugs.

Key words: ***Two-phase tables. Piroxicam. Amoxicillin.***

Correspondencia: Carlos Bregni.
Junín 956, piso 5.
1113-Buenos Aires (Argentina).

Introducción

El piroxicam es un antiinflamatorio de reconocida eficacia y uso muy difundido. Su tolerancia es generalmente buena, pero capaz de producir algunos efectos colaterales, especialmente a nivel gastrointestinal como náuseas, vómitos, epigastralgias, etc. Otros que se dan con menos frecuencia son: mareos, somnolencia y algunas manifestaciones alérgicas[1]. De todos estos efectos colaterales, los más temidos son los gastrointestinales y con la finalidad de obviarlos se han desarrollado distintos tipos de coberturas gastrorresistentes para los comprimidos de piroxicam[2], a fin de que la droga sea liberada directamente en el intestino delgado.

Para el tratamiento de varias afecciones inflamatorias con componentes infeccioso se han desarrollado hace unos años combinaciones de piroxicam con distintos tipos de antibióticos. Una de éstas es la asociación de: piroxicam (10 mg)-amoxicilina (500 mg) en comprimidos recubiertos.

La amoxicilina que se asocia al piroxicam es un antibiótico betalactámico del grupo de las penicilinas con una importante acción bactericida y un amplio espectro, siendo además acidorresistente, lo que posibilita una mejor absorción que la de ampicilina en el tubo digestivo, no existiendo influencia por la ingestión de alimentos. Es de destacar a este respecto que la administración bucal de 250 mg de amoxicilina produce un nivel plasmático de 5,5 mcg/ml a las dos horas, mientras que la ampicilina en las mismas condiciones sólo produce un nivel de 2 mcg/ml[3, 4].

El objetivo que se persigue con este trabajo es mejorar el perfil farmacocinético de la amoxicilina asociada al piroxicam y para ello se desarrolló un tipo de comprimido denominado bifásico, el cual posee una fase externa que contiene la amoxicilina y que se libera en el estómago (acelerando la velocidad de absorción); y una fase interna formada por un granulado recubierto por una película acidorresistente que contiene el piroxicam y que es liberado en el intestino.

Tabla I

GRANULADO RECUBIERTO		
Microgránulo	Piroxicam USP	42 %
	Lactosa USP	26 %
	Almidón USP	26 %
	PVP K30 (alcohol 96°)	6 %
Cubierta	Recubrimiento entérico con «Eudragit L 100» en cantidad suficiente para cumplir con liberación gástrica menor a 1 %.	

Se evaluó la desintegración de los compromidos y la liberación de amoxicilina en medio gástrico y la del piroxicam en medio intestinal. Los resultados se compararon con los obtenidos en comprimidos entéricos de esta misma asociación.

Materiales

Se analizó un lote de comprimidos entéricos denominado «A» y un lote de comprimidos bifásicos denominado «B».

Para la fabricación de ambos lotes se utilizaron los siguientes equipos: mezclador doble cono, amasadora Pony Mixed, granulador Stokes, estufa estática de secado, paila tipo tulipán y un equipo aplicador de recubrimiento sistema Airless. Para comprimir se utilizó una tableteadora Riva de 16 punzones.

Para los análisis efectuados se han utilizado los siguientes equipos: desintegración: Alycar AD 850; disolución: Alycar ADS 650; valoración UV: Beckman BD; pH: Metrow.

Tabla II

	Componentes	Comprimido «A» (entérico)	Comprimido «B» (bifásico)
Núcleo	Amoxicilina trihidrato USP	500,0 (mg/comp.)	500,0 (mg/comp.)
	Piroxicam USP	10,0 (mg/comp.)	—
	Avicel PH 101	—	59,5 (mg/comp.)
	Avicel PH 102	59,5 (mg/comp.)	—
	PVP K30 (alcohol-agua)	32,7 (mg/comp.)	16,0 (mg/comp.)
	Microgránulo de piroxicam	—	—
	c.s.p. piroxicam	—	10,0 (mg/comp.)
	Talco 00 USP	—	28,6 (mg/comp.)
	Estearato de magnesio USP	5,7 (mg/comp.)	5,7 (mg/comp.)
Cubierta	Eudragit E100	—	15,3 (mg/comp.)
	Isopropanol-pigmentos-agua	c.s.p. recubrir	c.s.p. recubrir
	Eudragit L100	11,3 (mg/comp.)	—

La composición detallada del comprimido «A», con su correspondiente cubierta entérica, y del comprimido «B», compuesto por un granulado de piroxicam y fase externa de amoxilina con su respectiva cubierta gastrosoluble, se muestran en las tablas I y II.

Métodos

Las etapas en la elaboración de los comprimidos «A» y «B» se muestran en la tabla III.

Tabla III

Comprimido «A» (entérico)	Comprimido «B» (bifásico)
— Obtener por granulación húmeda un granulado de tamaño uniforme con amoxicilina trihidrato, Avicel PH 102, piroxicam, PVP (agua). Humedad <8 %. — Mezclar al granulado obtenido el estearato de magnesio en doble cono. — Comprimir. — Recubrir con cubierta gastrorresistente.	A) Elaboración de microgranulado: — Obtener por granulación húmeda un granulado de tamaño uniforme y humedad menor al 2 %. — Regularizar el tamaño tamizando, sin forzar, entre mallas 16 y 80. — Recubrir con cubierta entérica. — Tamizar por malla 16, sin forzar. B) Elaboración del comprimido propiamente dicho: — Obtener por granulación húmeda un granulado de tamaño uniforme con amoxicilina trihidrato, Avicel PH 101, PVP (alcohol-agua). — Humedad < 8 %. — Mezclar al granulado obtenido el microgranulado de piroxicam, talco 00 y estearato de magnesio en doble cono. — Comprimir. — Recubrir con cubierta gastrosoluble.

Para la disolución se utilizó el ensayo general para comprimidos entéricos de la USP, XXI ed., método A[5], con paletas a 75 rpm durante las dos primeras horas y a 50 rpm hasta el final del ensayo.

El piroxicam se valoró por el método espectrofotométrico a 333 nm (medio pH 1,2) y a 353 nm (pH 6,8); la amoxicilina por el método yodométrico de la USP, XXI ed.[6]

Los comprimidos «A» se valoraron a las dos horas (medio pH 1,2) y a las dos horas y cuarenta y cinco minutos (pH 6,8).

Los comprimidos «B» se valoraron a los cuarenta y cinco minutos (pH 1,2), a las dos horas (en el mismo medio) y a las dos horas y cuarenta y cinco minutos en (pH 6,8).

Para la desintegración se utilizó el método USP, XXII ed.

Resultados

Los resultados obtenidos en la valoración de piroxicam se muestran en la tabla IV expresados como el porcentaje disuelto en cada vaso y en la figura 1 se puede observar que ambos comprimidos no superan el 10 % disuelto en medio de pH = 1,2, cumpliendo la condición para comprimidos entéricos, y la cantidad disuelta en medio pH = 6,8 es muy superior en los comprimidos «B».

Tabla IV

	«A»		«B»	
	V1	V2	V3	V4
45 min (pH 1,2)	—	—	9,5	8,5
2 h (pH 1,2)	4,0	3,0	9,5	8,5
2 h 45 min (pH 6,8)	44,0	40,0	89,0	93,0

Los resultados para la amoxicilina se muestran en la tabla V expresado como porcentaje disuelto en cada vaso y en la figura 2 se observa un incremento en la cantidad disuelta para el comprimido «B», comparando el tiempo a pH = 1,2 para éste y a pH = 6,8 para el «A».

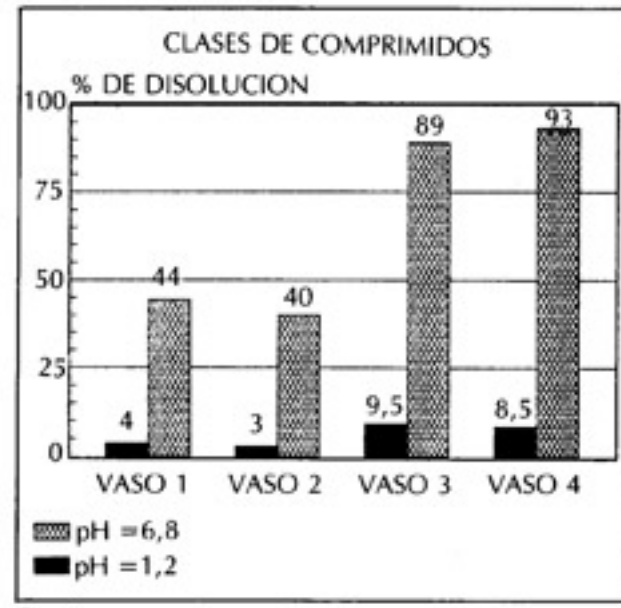

Fig. 1.

Tabla V

	«A»		«B»	
	V1	V2	V3	V4
45 min (pH 1,2)	—	—	88,0	88,0
2 h (pH 1,2)	0,0	0,0	88,0	88,0
2 h 45 min (pH 6,8)	40,0	44,0	88,0	89,0

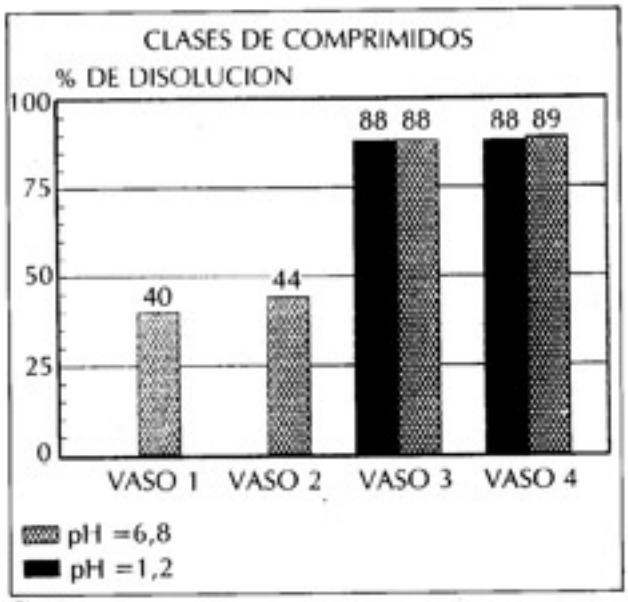

Fig. 2.

Los tiempos de desintegración se muestran en la tabla VI.

Tabla VI

	«A»	«B»
Tiempo (min)	15-20	15-20
Medio	símil intestinal USP XXI	símil gástrico USP XXI

Conclusiones

Los resultados obtenidos en piroxicam y amoxicilina del comprimido diferencial «B» muestran un elevado porcentaje disuelto de ambos principios activos en los tiempos especificados comparados con el comprimido entérico «A», lo que hace pensar que es una buena forma de administración para esta asociación considerando la importancia de la rápida absorción gástrica de la amoxicilina evitando los efectos indeseables del piroxicam en ese medio y la elevada velocidad de disolución en medio de pH 6,8 estudiado previamente.

Bibliografía

1. Donald C y Hobbs PhD. Piroxicam Pharmacokinetics: Recent Clinical Result Relating Kinetics and Plasma Levels to Age, Sex and Adverse Effects. Am J Med 1986; 81:22-28.
2. Goyanes L, Steeman G y Bregni C. Piroxicam: Estudio de disolución in vitro. Pharmaklinic 1989; III (3):116-120.
3. Litter y cols. Farmacología Experimental y Clínica, ed 7:1460-1490.
4. Goodman y Gilmann. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, ed. 7:1074-1080.
5. USP, XXI ed., 1985:1245-1246.
6. USP, XXI ed., 1985:1203.
7. USP, XXI ed., 1985:1242-1243.

Biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos: influencia del polietilenglicol 1500 y aerosil R 972

Bellver MV, Rodríguez Galán IC y Cerezo Galán A

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (España).

Resumen

Se determina la liberación-difusión in vitro y la absorción rectal en conejos del valproato sódico bajo forma de supositorios, elaborados con PEG 1500 (fórmula II) adicionados de un 5 % de aerosil R 972, con objeto de determinar la posible utilización de esta forma farmacéutica en terapéutica antiepiléptica y la influencia del excipiente en la biodisponibilidad del fármaco. Del estudio efectuado se desprende una rápida y completa absorción del valproato sódico por vía rectal, con diferencias poco significativas entre las formulaciones pero marcadas frente a la solución estándar oral de igual dosis razón por la que se propone la vía rectal como posible alternativa para la administración de valproato, así como el empleo del excipiente ensayado.

Palabras clave: ***Supositorios. Valproato sódico. Liberación-difusión. Biodisponibilidad.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:227-232

RECTAL BIO-AVAILABILITY OF SODIUM VALPROATE IN RABBITS: THE INFLUENCE OF POLYETHYLENE GLYCOL 1500 AND AEROSIL R 972

Summary

The Release-diffusion «in vitro» and the rectal absorption of the sodium valproate compound in the form of suppositories, elaborated with PEG 1500 (formula 1) and additives of 5 % of R 972 aerosyl, is determined in rabbits, in order to determine the possible use of this pharmaceutic form in antiepileptic therapeutics and the influence of the excipient in the pharmacist's biological availability. A fast and complete absorption of the sodium valproate compound by via rectal has been deduced from the study which has been carried out, with insignificant differences between the formulations but marked as opposed to the standard solution of the same dosis, and due to this the rectal via is proposed as a possible alternative for the administration of valproate, as well as the use of the exipient which has been tested.

Key words: ***Suppositories. Sodium valproate. Release-Diffusion. Biological Availability.***

Introducción

Los polietilenglicoles (PEG) se utilizan, solos o en combinaciones, como excipientes hidrofílicos de supositorios para fármacos de acción general. Liberan la sustancia activa que portan por disolución en el medio rectal.

La influencia de las propiedades fisicoquímicas de los PEG sobre la liberación y absorción de los fármacos desde supositorios ha sido objeto de nu-

merosos estudio[1-7], demostrando siempre la existencia de una correlación entre los parámetros característicos de estas bases (peso molecular, viscosidad, constante dieléctrica, etc.) y la velocidad de liberación y absorción rectal.

Los PEG son excipientes adecuados para la administración de fármacos por vía rectal, como además lo demuestran los estudios realizados con teofilina y aminofilina[8-11], nitrofurantoína[12, 13], diacepam[14], ácido nalidíxico[15], entre otros muchos, permitiendo alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco en cuestión y una biodisponibilidad superior a la obtenida con los excipientes lipofílicos e incluso similar a la oral.

Con este trabajo se ha estudiado la disponibilidad y biodisponibilidad rectal del valproato sódico en conejos, como continuación a trabajos anteriores donde hemos observado una buena absorción rectal de este compuesto formulado con excipientes lipofílicos de supositorios[16, 17]. Se determina la concentración plasmática/tiempo, para a partir de ella calcular algunos parámetros farmacocinéticos y la biodisponibilidad.

Material y métodos

En la elaboración de supositorios se ha utilizado valproato sódico (L. Labaz), PEG 1500 (Hoechst), span 80 (Atlas Chemicals) y aerosil R 972 (Degussa). Se diseñan tres formulaciones cuya composición cualitativa y cuantitativa, así como las características de los supositorios terminados, se recogen en la tabla I. Tienen un peso aproximado de 1 g un contenido en sustancia activa de 150 mg (equivale a 50 mg/kg de peso animal).

Los ensayos galénicos a los que se han sometido los supositorios son los siguientes:

Dosificación: determinada por volumetría en medio anhidro con ácido perclórico 0,1 N. La farmacopea Helvética[18] indica que la dosis no debe desviarse ±10 % del valor declarado.

Tiempo de disgregación: se utiliza el dispositivo Erweka ZT 3 fijando la temperatura de 39 °C por ser la rectal del animal de experimentación. Las farmacopeas británica[19] y europea[20] especifican que este tiempo ha de ser inferior a treinta minutos, en los excipientes lipofílicos y a sesenta minutos en los hidrofílicos.

Otros ensayos: Dimensiones (pie de rey), dureza (Erweka SBT) y peso (balanza de precisión Mettler).

Ensayos de liberación-difusión (in vitro): membranas de diálisis de celulosa regenerada (Visking) se adaptaban al dispositivo Erweka ZT 3 (empleado en el estudio de disgregación). Las pruebas son realizadas en agua desionizada a 39 °C y la cuantificación del fármaco liberado en función del tiempo se realiza por volumetría en medio anhidro con ácido perclórico 0,01 N. Los resultados son la media de seis ensayos.

Ensayos in vivo: a seis conejos blancos, con un peso aproximado de 3-4 kg (en ayunas treinta y siete horas antes de la prueba, agua a voluntad) se les administra, con intervalos de una semana, las formulaciones (tabla I) en dosis única y una solución acuosa oral (150 mg/2 ml) considerada como solución estándar. A tiempos prefijados se extraen muestras de sangre de 2 ml de la vena marginal de la oreja, separando el plasma que se congela hasta su valoración por el método inmunoenzimático homogéneo (EMIT), utilizando el sistema Emit-Autolab 5000.

Resultados y discusión

Del análisis de las características organolépticas y físicas de los supositorios elaborados con las formulaciones expuestas en la tabla I se extrae que

Tabla I. Supositorios de valproato sódico

Composición	Fórmula (g/100 supositorios)		
	I	II	III
Valproato sódico	15,0	15,0	15,0
PEG 1500	93,72	88,41	72,48
Aerosil R 972 (5 %)	—	5,31	—
Span 80 (20 %)	—	—	21,24
Sistema fisicoquímico	Solución	Solución	Solución
Color	Blanco	Blanco	Crema
Diámetro (mm)	8,22	8,30	8,22
Longitud (mm)	21,02	21,00	20,50
Dosificación (mg) (n = 10)	153,57 ± 2,93	149,41 ± 5,92	147,25 ± 2,10
Peso (g) (n = 20)	1,10 ± 0,03	1,09 ± 0,05	1,09 ± 0,02
Dureza (kg)	4,55	> 5	< 0,60
Disgregación (min) (n = 6)	28,63	37,52	25,72

dichas formas farmacéuticas cumplen con las especificaciones de las farmacopeas consultadas[18-20], destacando la influencia de los coadyuvantes sobre los parámetros reseñados. Así, el aerosil origina mayor desviación de dosis, incrementa la dureza (>5 kg) y el tiempo de disgregación, 37,52 minutos frente 28,63 (fórmula I) y 25,72 minutos (fórmula II), en tanto el span 80 disminuye la dureza en tal manera que los hace galénicamente inaceptables (< 0,6 kg), además confiere al supositorio terminado un aspecto moteado debido a la separación entre el excipiente (hidrófilo) y el tensioactivo O/A. Por todo ello, la fórmula III fue desestimada en este estudio de preformulación y no pasó a los ensayos de biodisponibilidad.

El valproato sódico se dispersa en forma de solución en el PEG, liberándose por disolución de la forma de dosificación y posterior difusión al medio rectal. Puede indicarse que el proceso de difusión-convección del fármaco al medio acuoso será el paso limitante de la liberación.

Durante el ensayo de liberación-difusión, la membrana de diálisis manifestó un ablandamiento, y a medida que se disuelve el supositorio se crea una hipertonicidad en el interior de la bolsa de diálisis, lo que provoca la entrada de agua a la misma, llenándose totalmente de medio receptor e interfiendo en los últimos tiempos de muestreo el movimiento que le imprime el propio dispositivo, este hecho fue apuntado por Ragazzi y cols.[21] al estudiar el efecto osmótico de diferentes polietilenglicoles. Los mencionados autores observaron que el fenómeno aumenta con el peso molecular de los polietilenglicoles.

Si se tiene en cuenta que la disgregación para las bases hidrofílicas de supositorios supone su disolución en el medio, el tiempo de disgregación de la fórmula I (28, 63 min) puede considerarse pequeño, dando origen a una difusión temprana del fármaco ($t_{máx.}$ = 120 min). Comparando el tiempo de disgregación y el $t_{50\,\%}$ de difusión (25,61 min), se justifica el aumento rápido de valproato sódico en el medio de difusión en la primera media hora de la prueba (tabla II). A las dos horas de ensayo la concentración es máxima (96,67 %) y los puntos experimentales se sitúan sobre una curva exponencial (fig. 1).

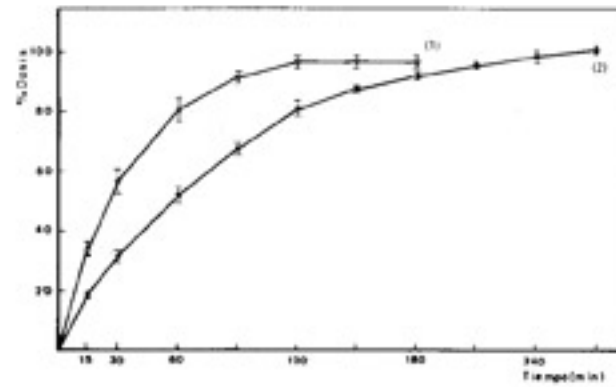

Fig. 1.—Porcentaje de dosis en el medio de difusión de supositorios. (• 1) fórmula I; (• 2) fórmula II.

La presencia de aerosil (fórmula II), que incrementa la dureza y el tiempo de disgregación (37,52 min) en la fórmula, disminuye la velocidad de difusión del fármaco (K = − 0,0172). Analizando los datos de difusión (tabla II) se observa que el 50 % de la dosis utilizada se transfiere al medio a los 57,57 minutos y al final del ensayo la concentración máxima es del 100 %; ahora bien, el tiempo que necesita para conseguirlo aumenta de for-

Tabla II. Disponibilidad farmacéutica y parámetros cinéticos de las fórmulas I y II

Tiempo (min)	% de dosis en el líquido receptor	
	Fórmula I	Fórmula II
15	33,521 ± 2,398 (2,517)*	18,356 ± 1,049 (1,101)
30	56,650 ± 4,059 (4,261)	31,551 ± 1,929 (2,024)
60	80,454 ± 3,599 (3,777)	51,614 ± 3,157 (3,314)
90	91,529 ± 1,723 (1,808)	67,461 ± 2,108 (2,218)
120	96,674 ± 2,217 (2,326)	80,905 ± 2,875 (3,017)
150	96,674 ± 2,217 (2,326)	87,273 ± 1,629 (1,709)
180	96,674 ± 2,217 (2,326)	91,839 ± 1,472 (1,545)
210		95,048 ± 1,852 (1,944)
240		98,512 ± 1,572 (1,650)
270		100,002 ± 1,558 (1,636)
Orden cinético	uno	uno
Ord. en origen	4,636	4,899
K (min^{-1})	−0,0283	−0,0172
$r_{exper.}$	−0,9995	−0,9869
$t_{50\,\%}$ (min)	25,61	57,57

* media ± SD, entre paréntesis el intervalo de confianza.

Tabla III. Concentración plasmática y parámetros farmacocinéticos de la solución estándar, fórmulas I y II

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml)		
	Solución estándar	Fórmula I	Fórmula II
30	74,58 ± 15,7*	104,00 ± 22,61	92,33 ± 16,74
60	59,58 ± 8,4	91,17 ± 23,65	88,17 ± 20,77
120	46,17 ± 11,2	61,17 ± 24,28	76,83 ± 33,13
180	33,50 ± 9,3	33,17 ± 12,35	56,83 ± 34,11
240	24,08 ± 7,1	21,17 ± 7,68	35,50 ± 21,64
300	20,92 ± 5,9*	14,50 ± 4,41	23,17 ± 14,05
$(ABC)_s$ (µg · h/ml)	203,86 ± 32,18	251,64 ± 74,95	301,03 ± 107,61
(ABC) ∞ (µg · h/ml)	271,35	282,24	352,30
$C_{máx}$ (µg/ml)	74,58 ± 15,7	104,16 ± 22,62	99,67 ± 19,19
$T_{máx}$ (min)	30	35 ± 12,25	70 ± 40,99
K (h^{-1})	0,2876	0,4586	0,4486
$T_{1/2}$ (h)	2,4096	1,5111	1,5448
$(FA)_s$ (%)	101,93	100,36	100,11
Vd (l/kg)	0,56	0,34	0,27
Cl (l/kg/h)	0,16	0,15	0,12
F_{rel} (%)		101,59	130,34

* media ± SD

ma ostensible, 4,5 horas respecto a la fórmula I sin aerosil. La liberación-difusión paulatina y constante del fármaco (fig. 1) puede atribuirse a la capacidad de formación de geles coherentes, incrementando la viscosidad del excipiente, constituyendo una matriz hidrófila, que atrapa al fármaco disuelto, liberando y difundiendo lenta y de forma casi constante.

Tratando la cantidad de fármaco que queda por difundir con el tiempo, se deduce que dichas fórmulas siguen un proceso cinético de difusión de primer orden, cuyas ecuaciones pueden extraerse de los parámetros reseñados en la tabla II.

Mediante estudio *in vivo*, se determina el grado de absorción del valproato sódico formulado en supositorios, tras la administración en dosis única de 150 mg de valproato sódico por vía oral (solución estándar) y rectal (fórmulas I y II). En la tabla III se recogen los datos de concentración plasmática/tiempo y los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de éstas, y en la figura 2 las curvas de nivel plasmático/tiempo.

Hay que señalar que durante el período de ensayo, los animales se mostraban inquietos después de la administración de la forma de dosificación, debido probablemente a la irritación rectal provocada por el efecto osmótico originado por el excipiente.

Diferencias significativas se observan entre las vías oral y rectal, aunque no tan acusadas entre ambas formulaciones (I y II). La absorción rectal es rápida y completa, y frente a la oral se obtiene una concentración plasmática máxima alta, 104,16 µg/ml (fórmula I) y 99,67 µg/ml (fórmula II) más que la obtenida tras la administración oral, 74,58 µg/ml (solución estándar). El retardo en el $t_{máx.}$, treinta y cinco y setenta minutos (fórmulas I y II, respecti-

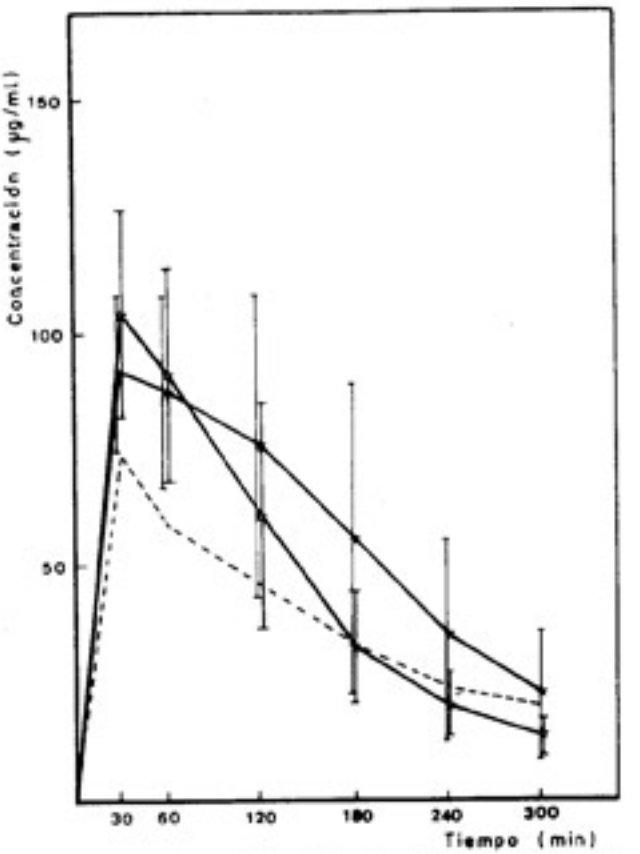

Fig. 2.—Curvas de nivel plasmático. (☆) fórmula I; (★) fórmula II; (—) solución estándar.

vamente) frente a treinta minutos (solución oral), puede ser consecuencia del tiempo necesario para la disgregación de los supositorios. El volumen aparente de distribución es pequeño (casi mitad de la oral) y la eliminación rectal 1,5 veces más rápida que la oral con una vida media de 1,51 y 1,54 minutos frente 2,41 minutos.

Al igual que en trabajos precedentes[16, 17], la sílice coloidal (fórmula II) ha prolongado el tiempo de permanencia del fármaco en sangre dentro del nivel terapéutico establecido (50-100 µg/ml)[22] e incrementado la biodisponibilidad relativa del valproato sódico (130,34 %).

En el estudio de correlación *in vitro/in vivo* se ha comparado el porcentaje de fármaco difundido (%D) con el porcentaje de fármaco absorbido de la dosis administrada (FA%) a cada tiempo de muestreo en el mismo período de tiempo. La figura 3 presenta las rectas que ligan los pares de valores, su ecuación teórica y el coeficiente de correlación para cada una de las formulaciones rectales. Del análisis de correlación se deduce la existencia de una buena correlación para la fórmula II y poco significativa en la fórmula I al nivel de probabilidad 0,05 ($r = 0,9500$). Ello podría deberse al mayor efecto osmótico de la fórmula I. De este estudio podemos deducir que con el dispositivo utilizado en los estudios *in vitro* permite predecir con cierta aproximación el comportamiento de la forma farmacéutica en el organismo.

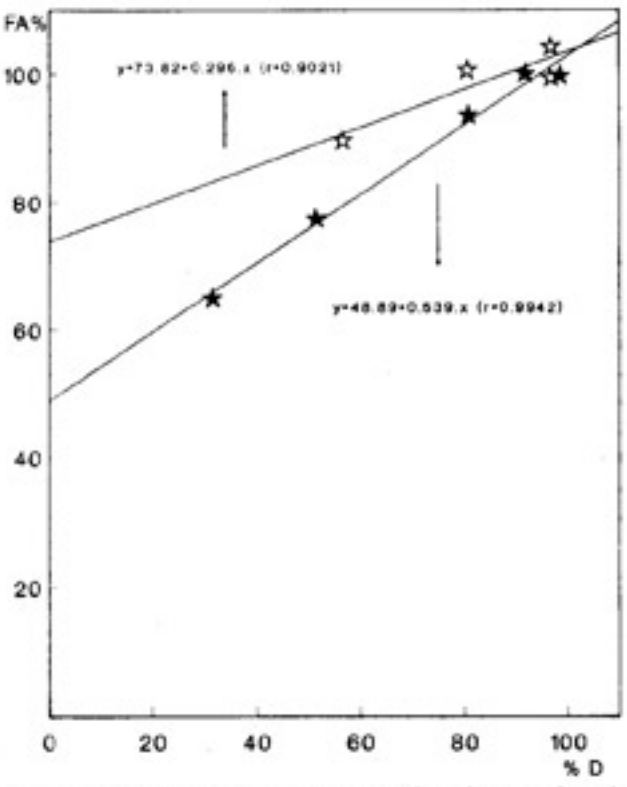

Fig. 3.—Correlación in vitro/in vivo. (☆) fórmula I; (★) fórmula II.

Conclusiones

La liberación-difusión del valproato sódico desde los supositorios hidrofílicos es completa (aproximadamente 100 %), rápida en la fórmula I y más lenta en la fórmula II. El proceso sigue una cinética de primer orden.

La absorción es rápida y completa, presentando las fórmulas I y II diferencias poco significativas en los parámetros farmacocinéticos y marcadas diferencias con la solución estándar.

De este estudio destacamos que el valproato sódico puede administrarse rectalmente en supositorios formulados con excipiente hidrofílicos (PEG). Sin embargo, debido al efecto irritante observado en los ensayos *in vivo* recomendamos la utilización de estas bases con precaución o bien la incorporación a este excipiente de sustancias que palien este efecto.

Bibliografía

1. Del Pozo A y Cemeli J. Polietilenglicoles como excipientes de supositorios. I.-Propiedades físicas y químicas y sus influencias sobre algunas características de los supositorios. Galénica Acta 1957; 10:63-85.
2. Cemeli J y Del Pozo A. Polietilenglicoles como excipientes de supositorios. II.-Estudio de la cesión medicamentosa. Galénica Acta 1957; 10:87-96.
3. Elarash K, Marriott C y Olliff CJ. Drug release from hydrophilic suppositories. 1.° Congrés Européen de Biopharmacie et Pharmacocinetique. Clermont-Ferrand 1981; (I):420-426.
4. Kellaway IW y Marriott C. Correlations between physical and drug release characteristics of polyethylene glicol suppositories. J Pharm Sci 1975; 64:1162-1166.
5. Puffer HW y Crowell WJ. Salicylate release characteristics of selected polyethylene glycol suppositories. J Pharm Sci 1973; 62:242-245.
6. Shangraw RF y Wallding WD. Effect of vehicle dielectric properties on rectal absorption of acetaminophen. J Pharm Sci 1971; 60:600-602.
7. Archondikis A y Papaioannou G. Comparative study of two dissolutions methods for indomethacin suppositories from fatty and water-soluble bases. Int J Pharm 1989; 55:217-220.
8. Kerckhoffs HPM y Huizinga T. Vergelijkend onderzoek over de opname van geneesmiddelen na toediening langs orale, rectale en parenterale weg. II. Theofyllinepreparaten. Pharm Weekblad 1967; 102:1255-1258.
9. De Blaey CJ y De Boer AG. Kwaliteitsbeheersing van aminofylline-zetpillen. Pharm Weekblad 1976; 111:1216-1219.
10. Moes A. Formulation of highly available theophylline rectal suppositories. Pharm Acta Helv 1981; 56:21-25.
11. Tjandramaga TB, Verbesselt R, Van Hecken A y De Schepper PJ. Comparative systemic availability of rectal and oral preparations of microcrystalline theophylline. Current. Med Res Opin 1979; 6 (supl. 6):142-150.
12. Kislalioglu S. In vitro release properties of nitrofurantoin suppositories. 1.° Congrés Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique. Clermont-Ferrand. 1981; (I):496-504.
13. Parrot EL y Matheson LE. Rectal absorption of nitrofurantoin. J Pharm Sci 1977; 66:955-958.
14. Marvola M, Jokila P y Komulainem M. Notes about absorption of diazepam from a hidrophilic and from a lipophilic suppository base in man. Acta Pharm Fenn 1981; 90:211-215.
15. El Gindy NA, Shalaby AA y Abd el Kalek MM. Development and availability of nalidixic acid suppositories. Acta Pharm Technol 1983; 29:19-24.

16. Margarit MV, Rodríguez IC y Cerezo A. Aspectos farmacocinéticos del valproato sódico administrado por vía rectal a conejos. An Real Academia Farmacia 1989; 55:485-496.
17. Margarit MV, Rodríguez IC y Cerezo A. Biodisponibilidad rectal de fármacos hidrosolubles: I. Valproato sódico. En prensa.
18. Pharmacopea Helvética. VI ed. Ed. Francesa. 1977, vol. III, pág. 565.
19. Britsh Pharmacopeia. Vol II. 1980, pág. 721.
20. Pharmacopée Européenne. 2.ª ed. Edit. Maisonneuve, 1980; parte II, pág. 54.
21. Ragazzi E Dalla-Fini G y Dal Zotto M. Studio sull'utilizzazione del polietlenglicoli quali veicoli nella somministrazione di farmaci per via rettale. Boll Chim Farm 1986; 125:234-249.
22. Chadwick DW. Concentration-Effect relationships of valproic acid. Clin Pharmacokinet 1985; 10:155-163.

Estudio farmacotécnico de granulados: factores que influyen en el proceso de liberación

Gallardo V*, Ruiz MA*, Parera A* y Delgado A**

* Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. ** Departamento de Física Aplicada. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada (España).

Resumen

En este trabajo se estudia la liberación de L-leucina de distintas formulaciones de granulados, mediante un estudio de cinética de disolución in vitro, empleando agua destilada a 15 y 37 °C *en dispositivo automático, analizando la L-leucina disuelta en función del tiempo por espectrofotometría a 207 nm.*

Comprobamos una prolongación en la liberación de L-leucina, cuando el aglutinante empleado en la elaboración es el Eudragit L-Retard, y una liberación más rápida cuando se utiliza el alginato sódico como aglutinante.

Palabras clave: ***Granulados. Aglutinantes. Cinética de disolución.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:233-236

PHARMACOTECHNICAL STUDY OF GRANULATES: FACTORS INFLUENCING THE RELEASE PROCESS

Summary

The aim of this investigation is the study of the release rate of L-leucyne from different granulate formulations by means of the analysis of «in vitro» dissolution kinetics in distilled water. An automatic device was employed in which the amount of L-leucyne dissolved as a function of time was determined by means of spectrophotometric measurements at a wavelength of 207 nm.

The release of L-leucyne took place at a slower rate when the agglutinating agent employed was Eudragit L-Retard, whereas the liberation of the drug was faster when sodium alginate was used in the agglutination process.

Key words: ***Granulates. Agglutinating. Dissolution Kinetics.***

Introducción

Es un hecho comprobado que en ciertos fármacos, según su formulación, la celeridad con que la sustancia activa se torna disponible puede variar en gran medida. En consecuencia, la eficacia de estas fórmulas abarca desde la prevista hasta ninguna, es decir que la diferencia en la biodisponibilidad de distintas formas farmacéuticas puede ser importante, de ahí que la reproducibilidad de la disponibilidad del principio activo revista una importancia primordial, por lo que se debe hacer una prueba significativa como es la prueba de disolución[1].

El objetivo de todo sistema de administración de principio activo es proveer una cantidad terapéutica de fármaco en el sitio adecuado del organismo para conseguir rápidamente y después mantener la concentración deseada.

El concepto de las fórmulas de liberación sostenida se desarrolló para eliminar la necesidad de hacer regímenes terapéuticos de dosis múltiples, en particular para principios activos que requieren niveles plasmáticos bastante constantes por largo tiempo[2, 3].

Entre los métodos de formulación que se emplean están[4, 5]:

1. Aumentar el tamaño de partícula del fármaco.

2. Incluir el principio activo en una matriz.

3. Revestimiento del principio activo o de la forma posológica que lo contiene.

4. Formar complejos con diferentes materiales, como resinas de cambio iónico.

Entre uno de los procedimientos para modificar la liberación del fármaco se encuentra la cobertura con película, introducida a comienzos de la década de 1950. Los componentes principales son polímeros, como ésteres de la celulosa, y una alternativa a ellos, lo constituyen los polímeros acrílicos. El compuesto farmacológicamente activo puede liberarse por la disolución de un polímero sintético o por una reacción química de una unidad soluble (erosión). Esta reacción puede ocurrir principalmente en la superficie del sistema (erosión superficial) o en la totalidad del mismo, en función del carácter hidrófilo o lipófilo del polímero[6].

El *objetivo* fundamental de este trabajo es conseguir una optimización en distintas formulaciones de granulados, en las que la liberación del principio activo se realice de forma diferente en cada caso, para así poder conseguir niveles adecuados, tanto al comienzo de la administración como transcurrido cierto tiempo, para ello si es necesario se procederá a la mezcla de distintas formulaciones de las elaboradas. Se realiza el ensayo de disolución en el que se estudian las variables: temperatura, agitación y pH, tanto en cada formulación por separado como en las mezclas que se consideren más adecuadas.

Como principio activo se elige la l-leucina, aminoácido que se administra bien solo, o en unión con otros aminoácidos en dietas variables, en casos de hipoproteinemia.

Material y métodos

A cinco muestras de granulado elaborado por granulación húmeda y cuyo principio activo es la l-leucina (Merck) se les somete a una cinética de disolución en agua destilada a 15 y 37 °C en dispositivo automático, cuantificando la l-leucina disuelta en función del tiempo por espectrofotometría a una λ de 207 nm (espectrofotómetro Perkin-Elmer, mod. 124).

El primer paso en la preparación de los granulados consistió en la homogeneización del aminoácido al 2 % en el excipiente (azúcar finamente pulverizada, seguidamente se le adicionó el aglutinante, mucílagos (gelatina, alginato sódico y carbopol 934) que han sido preparados al 5 % y dejados en reposo veinticuatro horas. Estos últimos fueron elegidos con objeto de cubrir una amplia gama de matrices; así, gelatina y alginatos se incluyen dentro de matrices hidrófilas como derivados no celulósicos, mientras que el carbopol es un polímero acrílico hidrofílico. Por el contrario, los eudragit se eligen como ejemplo de matriz plástica hidrófoba, y dentro de ellos, uno gastrorresistente (Eudragit L-Retard) para estudiar la posible influencia del pH en la cesión del principio activo. Una vez elaborados los granulados se desecan (veinticuatro horas a 25 °C) y homogeneizan.

Tabla I

N.º muestra	1	2	3	4	5
l-leucina	2	2	2	2	2
Azúcar pulv.	98	98	98	98	98
Eud. L-retard	20	—	—	—	—
Eudragit S	—	20	—	—	—
Mucílagos de:					
Carbopol 934	—	—	5	—	—
Alginato	—	—	—	10	—
Gelatina	—	—	—	—	2

La tabla I muestra la composición de las muestras ensayadas.

Resultados y discusión

1. *Efecto de la temperatura*

Con objeto de investigar el efecto de este factor en la liberación del aminoácido, se eligen las temperaturas de 37 y 15 °C ± 0,5 (fig. 1 y 2). Se comprueba como en general el incremento de temperatura favorece la liberación del principio activo, lógico ya que un incremento de la misma favorece la solubilidad de la mayor parte de las sustancias.

Hay que hacer notar que a partir de las dos horas de haber comenzado el ensayo, la muestra 1 (aglutinante: Eudragit L Retard) es la que dio ma-

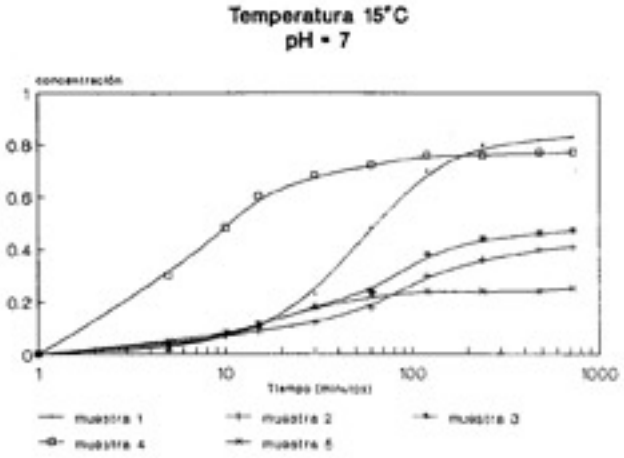

Fig. 1.—Efecto de la temperatura.

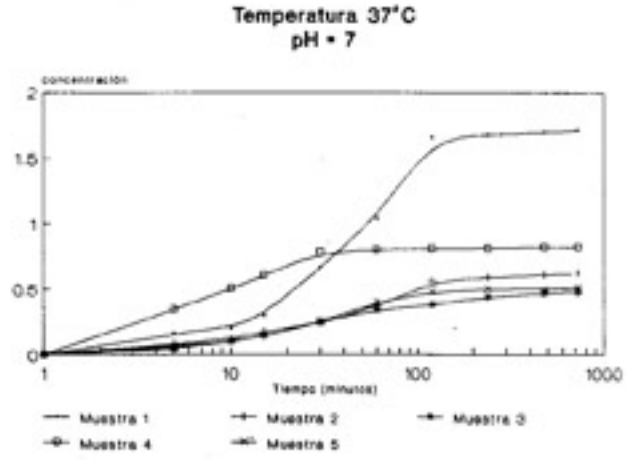

Fig. 2.—Efecto de la temperatura.

yores valores de absorbencia, con un comportamiento similar para ambas temperaturas, aunque como hemos indicado, a 37 °C las absorbencias fueron mayores, comportamiento que se analizará seguidamente al estudiar el efecto del pH.

La muestra 4 (aglutinante: alginato sódico) está también influida por la temperatura, ya que desde el comienzo del ensayo se observó una mayor liberación de principio activo, siendo a partir de los quince minutos del 95 % aproximadamente, y manteniéndose constante durante el tiempo que duró el experimento. Puede deberse a que el alginato sódico es muy soluble a cualquier temperatura, y es por ello que al solubilizante con rapidez deja a las partículas del fármaco libres de cualquier tipo de recubrimiento, de ahí que la liberación sea mayor desde el comienzo.

El resto de muestras (2, 3 y 5) presentan comportamientos muy similares para ambas temperaturas, aunque como hemos indicado ligeramente superiores a 37 °C.

2. *Efecto del pH*

Se selecciona la temperatura de 15 °C para estudiar seguidamente la influencia del pH, concretamente pH 3 y 7 (figs. 1 y 3).

Se observa como es la muestra 4 la que presenta un comportamiento totalmente diferente al resto de muestras, pero muy similar para ambos valores de pH, volviéndose a producir una liberación rápida de principio activo, estabilizándose posteriormente hacia los sesenta minutos.

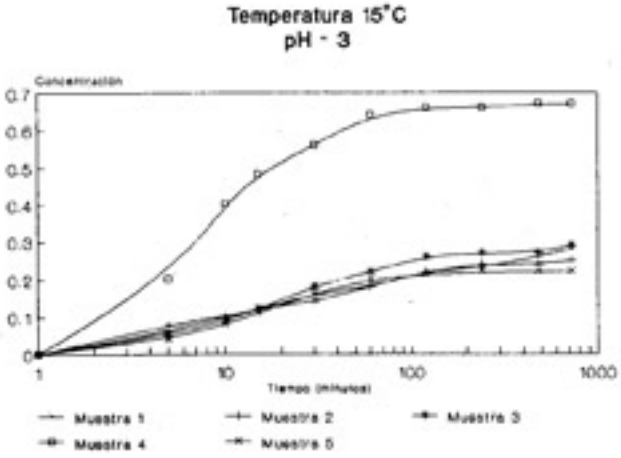

Fig. 3.—Efecto del pH y la temperatura.

Cabe también señalar como la muestra 1 presenta un comportamiento distinto para ambos valores de pH, mientras que a pH 7, a partir de los treinta minutos, la liberación empieza a incrementarse rápidamente para volver a estabilizarse a las dos horas. Cuando el pH es de 3, la liberación es lenta durante el tiempo de análisis, sin sufrir ningún tipo de aumento en ningún momento, ello puede deberse a que el aglutinante de esta muestra, el Eudragit L-Retard es gastrorresistente, protege el principio activo a esos valores de pH, impide su solubilización y, por tanto determina menores valores de absorbencia.

El resto de muestras (2, 3 y 5), tanto a un pH como a otro, presentan un comportamiento similar, con valores de absorbencia muy parecidos.

3. *Efecto de la agitación*

Se comprueba como este factor es predominante (respecto a temperatura y pH) en la mayor liberación del fármaco para todos los aglutinantes empleados en las formulaciones analizadas.

Se obtienen en general valores más elevados de absorbencias desde el comienzo del ensayo

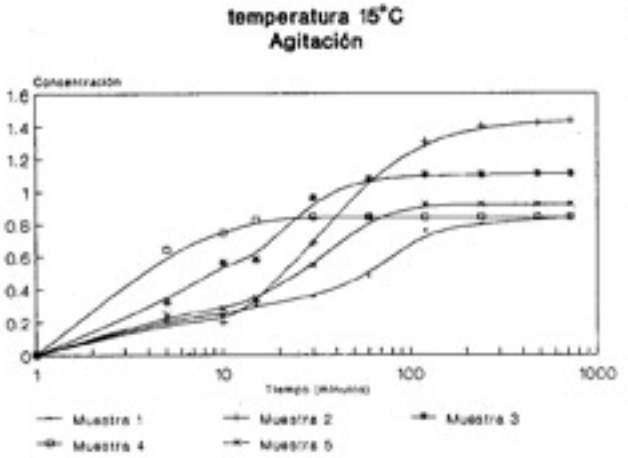

Fig. 4.—Efecto de la agitación.

(fig. 4), lógico puesto que una mayor agitación favorece la disgregación y liberación del principio activo.

4. *Estudio de mezclas*

Una vez analizados todos los factores anteriores creemos que puede resultar interesante el conseguir preparados en los que se obtenga aminoácido tanto al comienzo de la administración como transcurrido cierto tiempo, por ello, y concluido el estudio de las distintas formulaciones por separado, se procedió a la mezcla de la número 4 que es la que en menor tiempo liberaba más cantidad de fármaco, con el resto de las formulaciones en las que la liberación es más lenta.

Efectivamente, en la figura 5, obtenida para la temperatura de 15 °C y pH 7, se comprueba como

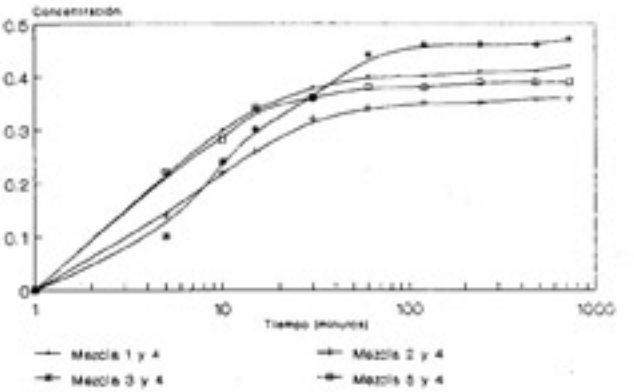

Fig. 5.—Estudio de mezclas.

al comienzo hay una cesión rápida de aminoácido (correspondiente a la formulación 4), y esta concentración se mantiene durante el tiempo de duración del ensayo, debido a la progresiva liberación más o menos variable que van produciendo el resto de las fórmulas.

Creemos, así, haber conseguido el objetivo propuesto, es decir, obtener principio activo al momento de la administración y mantener niveles adecuados del mismo durante cierto tiempo.

Bibliografía

1. Remington. Farmacia. Tomo II Edit. Médica Panamericana. 17 ed. Buenos Aires, 1987; 2240.
2. Lieberman HA y Lachmn L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. vol. 3 Marcel Dekker, Inc. New York, 1982; 149.
3. Johnson JC. Sustained Release Medications. Edit. Noyes Data Corporation. USA, 1980; 3.
4. Ramos MT y cols. Cien & Ind Farm 1989; 8 (2.ª época): 184.
5. Fassihi AR, Parker MS y Povkavoos. N. Drug Dev Ind Pharm 1985; 11, 523.
6. Korsmeyer RW y Peppas NA. J Contr Rel 1984; 1:89.

Relación entre aclaramiento plasmático de fenobarbital y edad en adultos

Pol E, Vizoso MJ, Larea M y Mas F

Servicio de Farmacia. Sanatorio Psiquiátrico Provincial. Alicante (España).

Resumen

Se estudia la relación entre aclaramiento plasmático de fenobarbital y la edad en 14 pacientes (edades entre trece y sesenta y ocho años), en situación de estado estacionario de niveles plasmáticos de fármacos, tratados con fenobarbital en monoterapia.

Una función potencial, del tipo $CL = A \cdot edad^b$ *(*$r = 0{,}74$*;* $p < 0{,}01$*), correlaciona las variables estudiadas mejor que la función lineal* $CL = a + b \times edad$ *(*$r = -0{,}71$*;* $p < 0{,}02$*) y que una función exponencial* $CL = A \times e^{b \times edad}$ *(*$r = -0{,}70$*;* $p < 0{,}02$*). Las constantes de la función potencial son obtenidas, previa transformación mediante logaritmos neperianos, por el método de los mínimos cuadrados y se obtiene la expresión* $CL_{PB\ (ml/kg/día)} = 725 \times edad\ (años)^{-0{,}5}$.

Se concluye que existe una disminución progresiva del aclaramiento medio de fenobarbital a medida que aumenta la edad de los pacientes.

Palabras clave: ***Fenobarbital. Aclaramiento.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:237-241

THE RELATION BETWEEN THE PLASMATIC CLEARANCE OF PHENOBARBITAL AND AGE IN ADULTS

Summary

We have studied the relationship of phenobarbital plasmatic clearance and age in 14 patients (betwen the ages of 13 to 68 years) at steady-state plasmatic drug level, treated with phenobarbital in monoterapy.

A potential function, $CL = A \cdot age^b$ type ($r = 0.74$; $p < 0.01$), correlate the studied variables better than the linear function $CL = a + b \cdot age$ ($r = -0.71$; $p < 0.02$) and than an exponential function $CL = A \cdot e^{b \cdot age}$ ($r = -0.70$; $p < 0.02$). The potential function's constants are obtained, after neperian-logarithm transformation, by the minimun square metod. The following expression was obtained: $CL_{PB\ (ml/kg/day)} = 725 \cdot age\ (years)^{-0.5}$.

It was found that there exists a progressive lowering of the average phenobarbital clearance in proportion as patient's age increases.

Key words: ***Phenobarbital. Clearance. Ageing.***

Correspondencia: Emilio Pol Yanguas.
Sanatorio Psiquiátrico Provincial.
Servicio de Farmacia.
Camino Viejo, s/n.
03550 San Juan. Alicante.

Introducción

Se ha observado una notable variación interindividual para el valor del aclaramiento plasmático de fenobarbital en grupos de pacientes epilépticos adultos[1-3]. Para muchos fármacos se ha establecido una correlación entre la edad y el aclaramiento plasmático de los mismos[4]. Los estudios que relacionan el aclaramiento plasmático de fenobarbital con la edad se refieren, fundamentalmente, a neonatos y niños pequeños[5-9]. Son escasos los estudios efectuados en adultos a este respecto, los existentes[10-12] se limitan a la comparación del valor medio del aclaramiento plasmático o su inverso, el índice nivel/dosis, para varios grupos de edad.

En el presente estudio intentaremos establecer si existe o no una correlación entre aclaramiento plasmático aparente de fenobarbital y la edad de los pacientes. Nuestra hipótesis de partida es: dado que las principales vías de eliminación del fenobarbital (excreción renal y metabolización hepática) se deterioran con el envejecimiento[13-14], es de suponer que el aclaramiento plasmático de este fármaco tenga una correlación negativa con la edad en la población adulta.

Material y métodos

Se seleccionaron los pacientes que recibían fenobarbital en monoterapia como tratamiento anticonvulsivante de mantenimiento, ingresados en las unidades de rehabilitación (crónicos) del Sanatorio Psiquiátrico Provincial de Alicante, a lo largo del año 1990. Se excluyeron aquellos que recibieron cualquier tipo de medicación adicional en los treinta días previos a la extracción de muestras sanguíneas, así como aquellos que fueron calificados como hepatópatas, nefrópatas o incumplidores.

Se atribuyó la condición de hepatópata y/o nefrópata si así constaba en la historia clínica. La condición de incumplidor fue establecida por el personal de enfermería mediante un impreso de registro de dosis administradas[15].

La toma de muestras se efectuó, en todos los casos, a primera hora de la mañana (9 a.m.). Teniendo en cuenta la prolongada vida media de eliminación del fenobarbital, se consideró que la concentración plasmática de fármaco tiene una fluctuación despreciable a lo largo del intervalo entre dosis[16].

El método analítico empleado para la determinación de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital fue enzimoinmunoensayo homogéneo (EMIT®)[R 17], siguiéndose las recomendaciones del fabricante (Syva)[R] para la calibración, control y realización del procedimiento analítico[18-20].

Los valores del aclaramiento plasmático de fármaco (ml/kg/día) se calcularon dividiendo la dosis de fenobarbital/(mg/kg/día), corregida para el tipo de sal, por la concentración plasmática (mg/ml) hallada en la muestra plasmática[16].

Para el análisis estadístico[21] se determinaron:

1. La función matemática que representa la línea de regresión, ensayándose los modelos lineal, exponencial y potencial, eligiéndose el más adecuado teniendo en cuenta: a) el aclaramiento nunca puede llegar a ser negativo, y b) que rinda el máximo valor para el coeficiente de correlación.

2. Los valores de los parámetros del modelo de correlación elegido (coeficiente de regresión y ordenada en el origen) por el método de los mínimos cuadrados, así como los correspondientes intervalos de confianza ($p < 0,1$), previa las oportunas transformaciones de los datos.

3. Establecimiento de una franja de confianza ($p < 0,05$) para la línea de regresión.

Resultados

La muestra estudiada estuvo compuesta por 14 pacientes, seis varones y ocho mujeres. En la tabla I se refieren los datos descriptores de la muestra.

La tabla II muestra los datos observados y los transformados, mediante logaritmos neperianos, de edad y aclaramiento plasmático. En la figura 1 se muestra el diagrama de dispersión de los datos observados, aclaramiento en ordenadas frente a edades en abcisas.

El coeficiente de correlación entre Ln Cl_{PB} y Ln edad, fue mayor que los obtenidos al correlacio-

Tabla I

	Rango	Mediana	Media	Desviación típica
Edad (años)	13-64	38	42	14,7
Peso (kg)	28-80	58,2	58,0	9,7
Dosis Pb (mg/kg/d)	1,2-8,9	3,4	3,4	1,6
C plasma PB (mg/l)	14,3-50	25,0	28,3	11,0
Cl plasma PB (ml/kg/d)	74-197	119	126	39

Tabla II

Paciente	X Edad (años)	Y Cl_{Pb} (ml/kg/d)	X' Ln X	Y' Ln Y
1	25	146	3,219	4,984
2	68	89	4,220	4,489
3	38	104	3,638	4,644
4	34	153	3,526	5,030
5	38	128	3,638	4,852
6	43	90	3,761	4,500
7	28	185	3,332	5,220
8	24	108	3,178	4,682
9	51	89	3,932	4,489
10	49	104	3,892	4,644
11	50	74	3,912	4,304
12	56	74	4,025	4,304
13	13	196	2,565	5,278
14	64	125	4,159	4,828

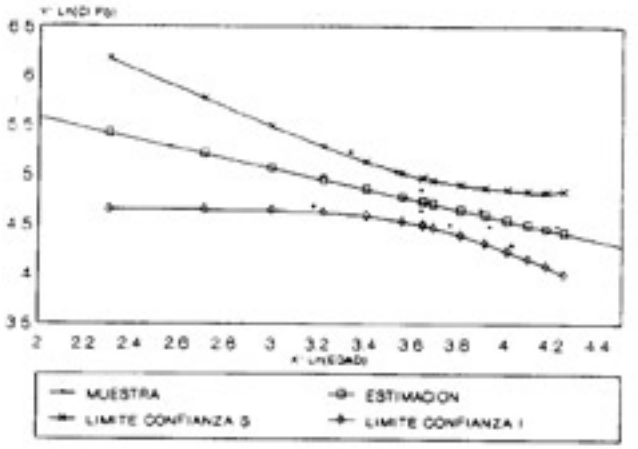

Fig. 1

Tabla III

Modelo lineal	Cl_{Pb} = a + b · edad	r = 0,71 (p < 0,02)
Modelo exponencial	Cl_{Pb} = A · eb · edad	r = 0,70 (p < 0,02)
Modelo potencial	Cl_{Pb} = A · edad^b	r = 0,74 (p < 0,01)

nar Ln Cl_{PB} y edad, y al obtenido al correlacionar Cl_{PB} y edad (ver tabla III). Por tanto, se eligió una función potencial, del tipo:

$$Cl_{PB}\ (ml/kg/día) = A \times edad\ (años)^b$$

para expresar la relación entre Cl_{PB} y edad. Esta relación se expresa en forma lineal como sigue:

$$Ln\ CL_{PB}\ (ml/kg/día) = a + b\ Ln\ edad\ (años)$$

donde a = Ln A.

Las correlaciones lineal y exponencial fueron rechazadas, asimismo, por conducir a situaciones absurdas. Una relación lineal, Cl = a + b edad, conduciría a valores negativos de Cl_{PB} a partir de cierto valor de edad. La correlación exponencial, $Cl_{PB} = A \times e^{b \times edad}$, proporciona valores extraordinariamente altos de Cl_{PB} para edades tempranas.

En la tabla IV se recogen los valores, y correspondientes intervalos de confianza (p < 0,1), para los parámetros que definen la función de regresión.

Tabla IV

Pendiente o coeficiente de regresión
b: −0,509 (−0,951, −0,067) (p <0,1)
Ordenada en el origen
Ln A = a: 6,689 (4,966, 7,946) (p <0,1)
Coeficiente de correlación
r: 0,74 (0,42, 8,9) (p <0,1)
Error estándar de la estimación
Sey: ±0,403

Tabla V

X edad (años)	X' Ln (edad)	I 95 % $\alpha + \beta X_0$
10	2,303	5,415 ± 0,760 (6,174, 4,654)
15	2,708	5,208 ± 0,556 (5,764, 4,652)
20	2,996	5,061 ± 0,420 (5,481, 4,641)
25	3,219	4,948 ± 0,327 (5,275, 4,621)
30	3,401	4,855 ± 0,268 (5,123, 4,587)
35	3,555	4,776 ± 0,239 (5,015, 4,537)
38	3,643	4,732 ± 0,234 (4,966, 4,498)
38,3	4,731	4,431 ± 0,234 (4,965, 4,497)
40	3,689	4,708 ± 0,235 (4,943, 4,473)
45	3,807	4,648 ± 0,250 (4,898, 4,398)
50	3,912	4,595 ± 0,275 (4,870, 4,320)
55	4,007	4,546 ± 0,306 (4,852, 4,240)
60	4,094	4,502 ± 0,338 (4,840, 4,164)
65	4,174	4,461 ± 0,370 (4,831, 4,091)
70	4,248	4,424 ± 0,419 (4,843, 4,005)

En la tabla V se reflejan los intervalos de confianza ($p < 0,05$) para la media de Cl_{PB} correspondientes a edades de 10, 15, 20, ..., 60, 65, 70 años.

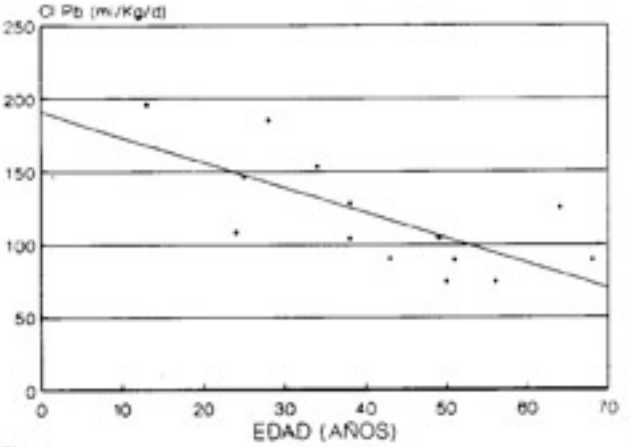

Fig. 2

La figura 2 es la representación gráfica de un intervalo de confianza ($p < 0,05$), construido con los valores referidos anteriormente para la recta de regresión de Ln CL_{PB} sobre Ln edad, indicándose la expresión matemática que las relaciona:

Ln Cl_{PB} (ml/kg/día) = 6,586 − 0,509 Ln edad (años)

expresado también:

$$Cl_{PB} \text{ (ml/kg/día)} = e^{6,586} \times \text{edad (años)}^{-0,509}$$

aproximadamente:

$$Cl_{PB} \text{ (l/kg/día)} = 0,725 \times \text{edad (años)}^{-0,51}$$

Conclusiones

1. Una función potencial del tipo $y = A \cdot x^b$ expresa adecuadamente la relación entre aclaramiento de fenobarbital y edad en los pacientes estudiados.

2. A medida que avanza la edad de los pacientes, el aclaramiento de fenobarbital disminuye, pero esta disminución es menor a medida que aumenta la edad de los pacientes.

Discusión

Nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por Gal y McCue[10], quienes encontraron que el aclaramiento medio de fenobarbital en pacientes con edades entre cincuenta y cuatro y noventa y cuatro años era aproximadamente dos tercios del valor medio encontrado en pacientes con edades entre diecinueve y cuarenta y cinco años.

Por el contrario, otros autores (Zagnoni P y cols.)[12], estudiando el índice nivel/dosis para fenobarbital, encontraron una reducción, si bien no significativa, del valor medio de este índice en pacientes mayores de cincuenta años (9,65 ± 5,1) en comparación con el encontrado en pacientes con edades entre treinta-cincuenta años (10,52 ± 3,1), asimismo Mirayakiski y cols.[11] encontraron que la media del índice nivel/dosis para fenobarbital en pacientes con edades entre veinte-cuarenta años (8,0 ± 0,1) era menor que el encontrado para pacientes con edades entre diecisiete-veintitrés años (9,2 ± 2,3). Es posible que los resultados de estos dos últimos estudios discrepantes de los nuestros y de los alcanzados por Gal y McCue, sean consecuencia de la falta de una laguna de edades que separe claramente las dos poblaciones a comparar[22], habida cuenta la amplia variabilidad no dependiente de la edad.

Con el envejecimiento se produce un declive en la integridad y capacidad de los órganos y sistemas implicados en los procesos farmacocinéticos[4, 13, 22-25]. La mayoría de los factores que afectan a los niveles plasmáticos de los fármacos en ancianos provienen de la disminución en la función hepática y renal.

El fenobarbital se elimina sin modificación por excreción renal, en el orden del 20-40 % de la dosis diaria administrada, el resto, 60-80 %, es eliminado por metabolización hepática, transformándose en productos inactivos. La principal vía de metabolización es la parahidroxilación del anillo fenólico, formándose parahidroxifenobarbital, el cual es excretado renalmente sin cambios en un 40-45 %, el resto es conjugado previamente a su eliminación renal. La N-conjugación parece constituir también una importante vía de eliminación. La eliminación renal de fenobarbital sin metabolizar y de parahidroxifenobarbital no conjugado puede variar dependiendo del pH urinario, sin embargo parece poco probable que cambios en el flujo sanguíneo renal afecten significativamente este proceso. La eliminación hepática tampoco parece depender del flujo sanguíneo en el hígado si se considera el bajo coeficiente de extracción hepática del fenobarbital, pero sí puede verse afectada por factores que alteren la actividad enzimática del hígado[26-30].

La capacidad el hígado para metabolizar fármacos no parece disminuir para todos los fármacos. Los estudios efectuados a este respecto sugieren que los fármacos que sufren procesos metabólicos de fase I (por ejemplo, hidroxilación), que son efectuados por los sistemas microsomales de función mixta del hígado, son los más afectados. Por el contrario, las reacciones de fase II (por ejemplo, glucuroconjugación) parecen no afectarse con la edad[13, 22-23, 31-34].

Los resultados obtenidos en el presente trabajo podrían reflejar la disminución al aumentar la edad de la capacidad hepática para transformar el

fenobarbital en su principal metabolito, parahidroxinobarbital. A medida que esta vía, la principal de eliminación del fenobarbital, se ve comprometida comienzan a funcionar con mayor actividad vías secundarias a modo de mecanismo compensatorio. Esto explicaría la relación descrita entre aclaramiento de fenobarbital y edad, a la vez que proporcionaría una base farmacocinética que, junto a otras de índole farmacodinámica, explicaría la especial sensibilidad de los ancianos a los efectos del fenobarbital.

Agradecimientos

Al doctor J. A. Viedma, por el asesoramiento estadístico, y al doctor J. R. Hercilla, por la atenta lectura de los sucesivos borradores del presente trabajo.

Bibliografía

1. Pol E, Navarro JN y cols. Estudio de la relación nivel plasmático/dosis para el fenobarbital oral en pacientes psiquiátricos. Adultos. XXXV Congreso SEFH, Málaga 1990.
2. Morselli PL y Franco-Morselli R. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in adults. Pharmoc Ther 1980; 10:65-101.
3. Wilinsky AJ, Fried PN y cols. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. Eur Clin Pharmacol 1982; 23:87-92.
4. Guillet PH y Piette F. Pharmacologie du sujet âgé. Rev Prat 1986; 36 (11):581-592.
5. Pérez V, Sinues B y cols. Criterios actuales en la dosificación de los fármacos anticomiciales: nuestra experiencia con fenobarbital. Arch Pediat 1982; 33 (supl. 1):19-28.
6. Heiman G y Galdtke E. Pharmacokinetics of phenobarbital in childhood. Eur J Pharmacol 1977; 12:305-310.
7. Amyard P, Tabaret AM y cols. Kinetics and metabolism of phenobarbital in the neonate. En: Johennessen SI y cols., eds.; Antiepileptic therapy: advances in drug monitoring. New York. Raven Press. 1980.
8. Cuenca A, Soler E y cols. Parámetros farmacocinéticos de fenobarbital en población pediátrica de la comarca de La Safor. Pharmaklinic 1990; 4 (1):21-23.
9. Van der Kleijn E, Guelen PJM y cols. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drug. En: Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology. North-Holland. Publ. Co. Amsterdam 1976; 43-66.
10. Gal P y McCue JD. Clinical and pharmacologic considerations in geriatric patients. Geriatric Med Today 1984; 3:73-77.
11. Miyakoski M y Senio M. Variability of level-dose relation ships in antiepileptic monotherapy in different age groups. (Resumen). Epilepsia 1986; 27 (5):646.
12. Zagnoni P, Cognazzo A y cols. Il dosaggio plasmático dei farmaci antiepilettici. Min Med 1981; 72:2961-2965.
13. Saux MC. Modifications de la pharmacocinêtique en fontion de l'âgé, en Houin G. Pharmacocinétique. Ellipses 1990.
14. Grittin P. Drugs and the elderly. International Pharmacy 1987; 1 (6):220-223.
15. Navarro JN. Dispensación por dosis unitarias. En: AEFH Ed.. Libro blanco de la AEFH 1987.
16. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 2.° Ed. Applied Therapeutics Inc Vancuver, Washington 1988.
17. Kutt H. Comparison of plasma levels of diphenybydantoin, phenobarbital and primidone by gas-liquid chromatography and by an immunoassay system (EmitR); En: Janz D Epileptology; Proccedings of the seventh international symposium on Epileptology. Berlin (West) June 1975.
18. Análisis de fenobarbital Emit. Prospecto interno. Syva Co. 1987.
19. Calibradores de fármacos antiepilépticos Emit. Prospecto interno. Syva Co. 1987.
20. Antiepilépticos. Control para medicamentos Emit. Prospecto interno. Syva Co. 1987.
21. Viedma JA. Bioestadística, métodos estadísticos en Medicina y Biología. Viedma JA (Ed.) 1976.
22. Mayersohn M. Special pharmacokinetic considerations, en the elderly. En: Evans WE, Schentog JJ y Jusko WJ, eds. Applied Pharmacokinetics, principles of therapeutic drug monitoring 2.° Ed. Applied Therapeutics Inc. Spokane WA 1987.
23. Mayersohn M. Drug disposition in the elderly, en Pharmacy practice for the geriatric patient, student's text. American Associations of Colleges of Pharmacy, Carrboro, North Carolina 1985.
24. Labaune JP. Pharmacocinétique. Abregés de Pharmacie. Masson. Barcelona, 1989.
25. Luscombe DK. Factors influencing plasma drug concentrations. J Int Med Res 1977; 5 (supl. 1):82-97.
26. Rene H, Levy JW y Patrick NF. Other antiepileptic drug, en Evans WE, Schentaf J, Jusko WJ, eds Applied pharmacokinetics, principles of terapeutic drug monitoring, 2.° Ed. Applied Therapeutics Inc. Spokane WA 1987.
27. Asconapé JJ y Penry JR. Use of antiepileptic drugs in the presence of liver an Kidney diseases, a review. Epilepsia 1982; 23 (supl. 1):65-79.
28. Viswanathan CT, Booker HE y Welling P. Pharmacokinetics of phenobarbital following single and repeated doses. J Clin Pharmacol 1979; 19:282-289.
29. Gal P y Cone MH. Phenobarbital and primidone. En: Taylor WJ y Diers-Caviness MH, Eds. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbot Laboratories, 1986.
30. Saunders GH y Perry JK. Phenobarbital/Primidone; Therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor WJ y Finn AL, eds. Individualizing drug therapy, practical application of drug monitoring. Gross. Toconsend, Franc Inc New York, 1981.
31. Katzung BG. Aspectos especiales de la farmacología geriátrica. En: Katzung BG, ed. Farmacología básica y clínica. 3.° ed. Manual Moderno. México, 1987.
32. Benet LZ. Farmacocinética. En: Katzung BG, ed. Farmacología básica y clínica. 3.° ed. Manual Moderno. México 1987.
33. Andraud G y Andrau J. Transformación de los fármacos en el organismo. En: Aiche JNM, Devissaguet JPh y Guyot-Hermann AM, eds. Biofarmacia. 2.° eds. Manual Moderno. México 1983.
34. Andraud G y Andraud J. Factores no patológicos y patológicos que modifican la actividad de los fármacos. En: Aïache JM, Devissaguet JPh y Guyot-Hermann AM, eds. Biofarmacia. 2.° ed. Manual Moderno. México 1983.

REVISIONES

A Farmácia em Portugal

Matías L C
Técnico da Associação Nacional das Farmácias. Lisboa (Portugal).

Resumo

Faz-se uma breve revisão sobre as características da Farmácia em Portugal, ao seu ensino, situação legislativa e indicadores económicos mais comuns.

Por fim refere-se o papel que tem desempenhado no desenvolvimento da Farmácia em Portugal, a Associação Nacional das Farmácias.

Palavras chave: ***Farmácia. Farmacêutico. Ensino. Instituições farmacêuticas. Legislação. Portugal.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:242-244

PHARMACY IN PORTUGAL

Abstract

A brief review is made of the features of pharmacy in Portugal, its teaching, legislative situation and most common economic indicators.

Finally, reference is made to the role in the development of pharmacy in Portugal played by the National Pharmacies Association.

Key words: ***Pharmacy, pharmacist, teaching, pharmaceutical institutions, legislation, Portugal.***

1. Alguns dados históricos

Vem dos alvores da nacionalidade o conhecimento da existência de «Farmacêuticos» em Portugal. Muito embora haja indícios da actividade de boticário em épocas mais remotas é nos séc. XIV e XV que vemos mais documentada a su existência, sobretudo após a vinda de Mestre Ananias e outros boticários árabes que, em 1449, D. Alfonso V mandou contratar e a quem concedeu altos privilégios e os quais, pensa-se, foram os reformadores da «arte farmacêutica» entre nós.

A intervenção social que então se vinha reclamando para os boticários fundamentava a necessidade da criação de estudos na «arte de Botica».

Em 1338 (primeiro documento conhecido) fala-se na necessidade de, após uma aprendizagem feita nas boticas, os boticários serem examinados, e, em 1521, D. Manuel I faz sair um reimento segundo o qual se estabelece que nenhum boticário possa exercer a sua actividade sem ter sido primeiro examinado pelo físico-mor do reino. Este regimento acabaria por ter uma grande longevidade, pois manteve-se em vigor até 1836, altura da criação das Escolas de Farmácia anexas às Faculdades de Medicina de Coimbra e mais tarde de Lisboa e Porto, que as tutelavam.

Apesar dacrescente melhoria dos Estudos Farmacêuticos, só em 1918, depois de várias hesitações acabou por ser determinado que o Ensino de Farmácia fosse ministrado nas Escolas Superiores de Farmácia das Universidades de Lisboa, Porto e Coimbra, de uma forma independente e autónoma o que necessariamente contribuiu para o seu desenvolvimento.

2. O ensino de Farmácia na actualidade

São cerca de 6 mil os farmacêuticos que exercem a sua actividade profissional repartida entre a Farmácia de Oficina, a Farmácia Hospitalar, as Análises Clínicas, a Indústria farmacêutica, o Ensino ou em actividades ligadas à Administração Pública.

Em cada ano, são, em termos médios 300, os novos licenciados que saem das três Faculdades de Farmácia portuguesas (Lisboa, Porto e Coimbra).

O curso cuja admissão é condicionada por numerus clausus, tem uma duração de 5 anos, findos os quais cada aluno tem obrigatoriamente que se sujeitar a um estágio de pré-licenciatura de 6 meses.

Correspondencia: Luis Carlos Matías.
Associação Nacional das Farmacias.
Rua de Santa Catarina 2-4.
1200 Lisboa (Portugal).

Sofrendo nos últimos decénios frequentes modificações, introduzidas no sentido da melhoria da adaptação dos curricula Universitários às necessidades e compromissos sociais que justificam a profissão de Farmacêutico, o Curso de Farmácia está actualmente centrado na sua principal e insubstituível razão de existir: o medicamento.

O plano de estudos em vigor, prevê também que o farmacêutico possa optar por outros ramos da actividade farmacêutica como sejam: as Análises Químico-Biológicas, a Indústria farmacêutica e as áreas de Nutrição e Bromatologia nas quais a sua profissionalização está dependente de uma especialização de 2 anos, complementando o plano normal de estudos.

3. Assistência sanitária em Portugal

Portugal é um pequeno país com 92.100 km^2 de superfície, de clima ameno e agradável localizado na região mais ocidental da Europa, na Península Ibérica, entre a Espanha e o Oceano Atlântico, fazendo ainda parte do seu território as regiões insulares de Madeira e dos Açores.

Neste país, onde se fala o português, vivem cerca de 10,2 milhões de habitantes, sendo a repartição demográfica média, de 110 habitantes por km^2. A sua assistência sanitária é assegurada por 229 hospitais e ainda por inúmeros centros de saúde (cerca de 2.400) implantados principalmente em regiões periféricas, e nos quais prestam serviço parte dos 26.500 médicos existentes em Portugal.

São 2.484 as farmácias, cuja distribuição acompanha a repartição geográfica da população.

A correlação directa entre estes números permite-nos assim afirmar que existe 1 médico para cada 396 habitantes e uma farmácia por 4.106 habitantes.

Relativamente à assistência médica ambulatória, temos em Portugal, um Serviço Nacional de Saúde (SNS) e vários sub-sistemas de assistência (de âmbito profissional) que cobrem toda a população. A medicina privada tem um peso importante, sobretudo pela existência de convenções entre os médicos e os sub-sistemas de assistência que formam referidos.

Quer o Estado, quer os sub-sistemas, aseguram uma comparticipação no custo dos medicamentos que pode repartir-se entre 100 %, 80 %, 75 % e 50 % do seu valor, a qual é estabelecida em função de certas permissas entre as quais o grupo terapêutico dos medicamentos prescritos, cabendo ao doente apenas o pagamento do restante montante. Cerca de 64 % dos medicamentos vendidos sob receita dizem respeito a utentes do SNS.

4. As instituições farmacêuticas

As principais Instituições Farmacêuticas em Portugal são:

— A *Ordem dos Farmacêuticos* (na qual para exercer a sua actividade, todo o profissional tem que estar inscrito) que agrupa todos os farmacêuticos, e cujas actividades principais se fazem sentir nos domínios político, legislativo, deontológico e profissional dos farmacêuticos.

— A *Associação Nacional das Farmácias*, que embora de inscrição facultativa, associa todos os proprietários de farmácia. A sua intervenção faz-se sentir fundamentalmente nos domínios da actividade política, económico-financeira e profissional dos farmacêuticos de oficina.

— A *Associação Portuguesa de Analistas Clínicas*, também de inscrição facultativa e que associa os farmacêuticos analistas.

— O *Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*, que agrupa os farmacêuticos assalariados que nele se filiem.

5. Legislação

5.1. Propiedade e instalação de Farmácia

A Legislação portuguesa obriga a que as farmácias sejam propriedade de Farmacêuticos, que o proprietário assuma a direcção técnica da farmácia e que, cada farmacêutico, quer como titular único quer em sociedade, só possa ter uma farmácia.

A instalação de uma nova farmácia está dependente da iniciativa do Estado e é função de uma população mínima de 6.000 habitantes, na zona de instalação, e de uma distância mínima de 250 m à farmácia mais próxima. Quando reunidas as condições para uma nova instalação o Estado abre um concurso público que classifica os farmacêuticos concorrentes em função de permissas estabelecidas e atribui o alvará de instalação ao melhor classificado.

Também se encontram legisladas as condições em que as farmácias devem funcionar, no que se refere ao espaço físico, condições ambientais e de higiene, equipamento, stockagem e processamento de registos de dispensa de medicamentos com características específicas.

5.2. Medicamentos

Em Portugal perante a lei todos os medicamentos são dispensados exclusivamente nas farmácias, incluindo necessariamente os OTC.

A autorização de introdução no mercado , definição de forma farmacêutica, dose e quantidae de produto por embalagem cabe ao Ministério da Saúde, mediante a aprovação de um dossier de registo.

De 10 em 10 anos os dossiers dos medicamentos que estão no circuito comercial são canalisados e reavaliado o seu interesse terapêutico.

Cabe ainda ao Estado a aprovação dos preços dos medicamentos que são fixos e válidos em todo o país. Também ao Estado cabe a fixação das margens de comercialização dos intervenientes no circuito de distribuição dos medicamentos.

Assim, está destinada ao armazenista uma margem máxima de 10 % e à farmácia uma margem de 20 %.

6. A Farmácia em Portugal

Como é amplamente reconhecido no plano internacional, também segundo a legislação nacional, é ao farmacêutico que cabem as responsabilidades da intervenção em todo o circuito do Medicamento, desde a sua produção à dispensa aos utentes, passando pelo controle da sua qualidade e conservação.

Cabe-lhe ainda informar quer os pacientes quer os outros profissionais de saúde sobre o modo como os medicamentos devem ser utilizados.

Como já se disse são 2.484 as farmácias em Portugal. Em termos médios em cada farmácia trabalham 3 a 4 pessoas entre as quais o farmacêutico proprietário.

O «chiffre d'affaires» médio por farmácia é de 45.000×10^3 escudos ($US 300.000).

Na distribuição grossista em Portugal, o sector cooperativo tem vindo a assumir ano após ano uma importância crescente. Com efeito, o sector das farmácias está na sua larga maioria associado em Cooperativas, presentemente em número de 8, as quais detêm cerca de 65 % do valor da distribuição por grosso.

A sua implantação assegura praticamente uma cobertura das farmácias ao nível nacional.

Muito embora sem grandes recursos financeiros os farmacêuticos portugueses têm vindo a fazer um grande esforço na modernização e adaptação das novas tecnologias à farmácia, sendo já hoje uma realidade, a introdução da informática em muitas delas, o que veio indubitavelmente tornar mais racionais os processos de gestão, e também, melhorar a qualidade do exercício profissional pelo recurso a uma informação inmediata sobre a utilização dos medicamentos.

De salientar, que só através da forte organização que as farmácias portuguesas souberam criar, quer através da sua Associação Nacional das Farmácias, quer das Cooperativas de distribuição, foi possível assegurar certos estádios de desenvolvimento que doutra forma dificilmente seriam atingíveis.

Ao longo dos últimos anos tem sido feito um grande esforço no sentido de colocar à disposição dos farmacêuticos de oficina todos os meios que lhes possibilitem um exercício profissional compatível com as exigências que a Sociedade lhes coloca.

Surgiram assim Centros de Informação de Medicamentos, criados quer pela Associação Nacional das Farmácias (CEDIME), quer pela Ordem dos Farmacêuticos (CIM) e programas de actualização contínua (pós-graduação) em áreas da sua actividade profissional desenvolvidos também pelas Instituições acima referidas, mas, no caso dos Cursos de Formação, com a participação empenhada das Faculdades de Farmácia.

Os cursos são de inscrição facultativa, mas têm motivado um grande interesse entre os farmacêuticos de oficina. Os temas abordados são no presente; a Farmácia Clínica, a Farmacoterapia, a Nutrição e Dietética, as Plantas Medicinais, os Medicamentos de Uso Veterinário e a Tecnologia Farmacêutica.

7. Alguns indicadores económicos

O valor total do mercado farmacêutico em Portugal foi no ano de 1987 de cerca de US$ 630.000.000, tendo o montante dos custos com a Saúde subido a $US 111.000.000.

Por dados emanados através do BEUC-Organização Europeia das Associações de Consumidores, um recente relatório (Maio 89), Portugal é o País de CEE onde, na generalidade, os preços dos medicamentos são mais baixos*.

O consumo de medicamentos «per capita» asinalava para Portugal (dados 1987) o valor de 65 ECUS = $ US 72, o que representava cerca de metade do valor do consumo médio verificado nos Países da Comunidade Europeia.

Todavia, quando comparados os valores de consumo de medicamentos em face do PIB, Portugal apresenta um valor muito acima da maioria dos Países Comunitários.

Reportando-nos a valores de 1987 podemos dizer que, em função dos gastos com a saúde, os gastos com medicamentos atingiram 24,1 % desse valor. Estavam no circuito comercial 3.558 medicamentos num total de 7.113 apresentações diferentes.

Bibliografía

Sousa Dias JP. Problemas e Perspectivas na História das Origens da Farmácia em Portugal. Farmácia Portuguesa 21 (23-25).

Correia da Silva A. Factors na História da Farmácia nos Secs. XV e XVI. Farmácia Portuguesa 24 (31-36).

Falcão Rui F. A Farmácia Militar no Contexto da Farmácia Portuguesa. Farmácia Portuguesa 31 (56-66).

Silveira J. Good Dispensing Pratices. Farmácia Portuguesa 30 (19-27).

Dados do Relatório da Associação de Consumidores Belga Publicado pelo BEUC-Organização Europeia das Associações de Consumidores.

* Estudo baseado nos preços de venda de 125 produtos mais vendidos nos 12 países da CEE.

Estudio de utilización de medicamentos: análisis del gasto y consumo de medicamentos mediante la clasificación ABC, y su aplicación en la gestión de stocks

Lozano Ortiz R, Mendaza Beltrán M, Martínez Gorostiaga J, Gastón Añaños JF Huarte Lacunza R

Servicio de Farmacia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza (España).

Resumen

Se ha realizado un análisis del gasto y consumo de envases de las distintas especialidades farmacéuticas incluidas en la Guía Farmacoterapéutica del HM Servet durante el primer semestre de 1990 mediante el uso de la clasificación ABC de los medicamentos, lo cual nos ha permitido identificar los fármacos responsables del 75 % del gasto y consumo, respectivamente, para una mejor gestión de sus stocks, así como el establecimiento de una lista con las cantidades mínimas y máximas de envases de los medicamentos de la clase A para su aplicación en la revisión de botiquines de las unidades clínicas (UC) y, por último, se ha determinado un orden de prioridad de los distintos grupos terapéuticos, para posteriores estudios de utilización de medicamentos (EUM) en base a las posibles desviaciones y/o problemas detectados.

Palabras clave: ***Gestión stocks. Estudios de utilización de medicamentos. Gasto. Consumo.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:245-249

STUDY OF DRUG USE. ANALYSIS OF EXPENDITURE ON AND CONSUMPTION OF DRUGS, USING THE ABC CLASSIFICATION AND ITS APPLICATION TO STOCKS MANAGEMENT

Summary

We have carried out an analysis about the cost and containers consum of the differents drugs include into the Farmacotherapeutical Guide during the first six-months of 1990, using an ABC-classification. They have permited to identify the drugs responsible of 75 % of cost and consum, for a better stock management, and to establish a list of the A-class drugs for its aplication to satellites-pharmacies revision and, finally, we have specificied a priority order or aplication in Drug Utilization Studies.

Key words: ***Stocks Management. Drug Utilization Studies. Cost. Consum.***

Correspondencia: Dr. R. Lozano Ortiz.
Hospital Miguel Servet.
Servicio de Farmacia.
P.° Isabel la Católica, 1 y 3.
50009 Zaragoza (España).

Introducción

Se define como estudios de utilización de medicamentos «los estudios sobre marketing, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad, y sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas»[1].

La repercusión económica de la terapéutica medicamentosa ha motivado la necesidad de estos estudios cuyos objetivos, entre otros, son:

— Conocer qué medicamentos y en qué cantidades son utilizados[2].

— Planificar las necesidades reales de suministro y distribución de medicamentos dentro del hospital[2].

— Estudios comparativos con otros hospitales y/o comunidad[3].

— Servir de comprobantes para determinadas pautas terapéuticas introducidas en el hosital[4].

Los estudios económicos resultan muy interesantes desde el punto de vista presupuestario para controlar el gasto hospitalario[5] y, por otra parte, los distintos métodos que permiten racionalizar el gasto y consumo de medicamentos (Guía Farmacoterapéutica, Boletines Informativos, etc.) se sustentan en una buena gestión de stocks (GS)[6].

El objetivo del presente trabajo ha consistido en analizar el gasto y consumo de medicamentos, durante el primer semestre de 1990, en el Hospital Miguel Servet a fin de identificar desviaciones y poner en marcha planes para su corrección.

Material y métodos

Con la ayuda de un ordenador personal (Olivetti M240 y del programa Framework) se realizó una clasificación ABC de los medicamentos, a partir del gasto y el consumo de envases correspondientes a los seis primeros meses del año 1990, analizándose posteriormente los medicamentos de la clase A (875 % del gasto/consumo total y 10-20 % de los artículos), según el grupo terapéutico y su normativa de dispensación.

Anexo I. Clasificación ABC del gasto

Código	Medicamento	Importe	% del total	Imp. acumul.	% acumul.	% ART AC ABC	Stock Bot/ cama
A-909631082	Somiaton vial c/l	19.786.741,00	4,60	19.786.741	4,60	0,40 A	0,42
A-909739092	Tienam i.v. vial 500 mg c/1	12.241.051,50	2,85	32.027.793	7,45	0,79 A	0,32
A-927027530	Albúmina humana 20 % Behring f/50	11.083.980,60	2,58	43.111.773	10,03	1,19 A	0,13
A-909664166	Rocefalin vial 1 g i.m. c/1	9.789.625,50	2,28	52.901.399	12,31	1,59 A	0,27
A-916371732	Baycip inf 100 ml/200 mg c/50 viales	9.400.827,00	2,19	62.302.226	14,50	1,98 A	0,16
A-909664085	Rocefalin vial 1 g i.v. c/1	8.007.137,70	1,86	70.309.363	16,36	2,38 A	0,22
A-916350522	Fortam 1 g i.m./i.v. c/50	7.983.859,90	1,86	78.293.223	18,22	2,78 A	0,31
A-916001896	Forane fr. 100 ml c/10 MEP	7.518.172,90	1,75	85.811.396	19,97	3,17 A	0,06
A-916125074	Cloruro sódico 0,9 % 100 ml c/50	7.059.780,70	1,64	92.871.177	21,61	3,57 A	2,65

Anexo I. Clasificación ABC del consumo de envases

Código	Medicamento	Unidades	% S. total	% acumul.	% ART AC ABC	Stock Bot/ cama
A-916125074	Cloruro sódico 0,9 % 100 ml c/50	50.918,00	6,35	6,35	0,40 A	2,65
A-916043060	Nolotil amp. c/100	32.187,00	4,01	10,36	0,79 A	1,68
A-916111601	V. fisiológico fr 500 c/20	26.789,00	3,34	13,70	1,19 A	1,40
A-916281491	Liquemine subcutáneo c/50 amp.	23.435,00	2,92	16,62	1,59 A	1,22
A-909614094	Quantor iny. c/5	22.693,00	2,83	19,45	1,98 A	1,18
A-933332382	Cloruro sódico 0,9 % amp 10 ml	22.450,00	2,80	22,25	2,38 A	1,17
A-916119706	V. levulosalino fr 500 c/20	21.452,00	2,67	24,92	2,78 A	1,12
A-916088512	Eufilina 240 mg amp i.v. c/50	20.499,00	2,56	27,48	3,17 A	1,07
A-908227265	Seguril amp. c/5 2 ml. en	18.334,00	2,29	29,76	3,57 A	0,95
A-907566502	Fentanest vial c/5 3 ml	17.265,00	2,15	31,92	3,97 A	0,90

Tabla I. Gasto y consumo de medicamentos por grupos/subgrupos terapéuticos

Grupo/subgrupo terapéutico	N.º med.	%	N.º med.	%
A. Aparato digestivo y metabolismo	1	0,78	2	3,66
A02. Antiácidos, antiflat., antiulc.	1	0,78	1	2,83
A06. Laxantes	0	0,00	1	0,83
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	25	22,19	25	42,76
B01. Anticoag. y antiagreg. plaquet.	3	1,78	4	6,30
B02. Hemostáticos y correct. coagul.	3	4,00	0	,00
B05. Sust. plasma y sol. para infusión	19	16,41	21	36,46
C. Aparato cardiovascular	1	0,40	1	2,29
C02. Diuréticos	0	0,00	1	2,29
C04. Vasodil. cerebrales y perifér.	1	0,40	0	0,00
G. Terapia genitourinaria y h. sexuales	1	1,02	0	0,00
G03. Hormonas sexuales	1	1,02	0	0,00
H. Hormonas	1	4,60	4	4,97
H02. Corticoides	0	0,00	3	3,95
H04. Otras hormonas	1	4,60	1	1,02
J. Antiinfecciosos	22	26,59	8	5,78
J01. Antibióticos	17	22,23	7	5,18
J06. Sueros e inmunoglobulinas	3	2,82	0	0,00
J02. Vacunas	1	0,50	0	0,00
J08. Otros antiinfecciosos	1	1,04	1	0,60
L. Antineoplásicos	7	4,28	0	0,00
L01. Antineoplásicos	7	4,28	0	0,00
N. Sistema nervioso	2	2,07	5	9,03
N01. Anestésicos	1	1,75	3	3,68
N02. Analgésicos	1	0,32	2	5,35
R. Sistema respiratorio	0	0,00	3	5,53
R03. Antiasmáticos	0	0,00	1	2,56
R05. Antiinfecciosos respiratorios	0	0,00	2	2,97
V. Varios	11	7,66	0	0,00
V02. Modific. inesp. inmunidad	2	1,99	0	0,00
V03. Todos los demás product. terap.	1	0,41	0	0,00
V04. Agentes diagnóstico	8	5,26	0	0,00
V04. Agentes de diagnóstico	8	5,26	0	0,00
Medicamentos extranjeros	5	3,86	0	0,00

Resultados y discusión

En la tabla I se muestran los grupos terapéuticos en los que están encuadrados los medicamentos de la clase A, en la clasificación ABC del gasto, con sus respectivos porcentajes respecto al total y el número de especialidades farmacéuticas que acumula el porcentaje, correspondiendo los valores en *letra negrita* a los datos referentes a la clasificación ABC por consumo de envases, representándose los mismos en la figura 1, y observando el siguiente orden de importancia de los grupos terapéuticos:

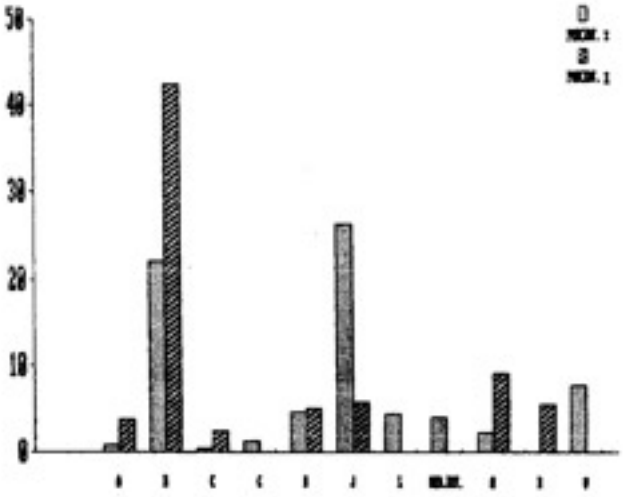

Fig. 1.—Porcentaje de gasto y consumo medicamentos por grupo terapéutico.

A) Clasificación ABC del gasto en medicamentos

Grupo J: Antiinfecciosos ..... 26,6 %

Grupo B: Sangre y org. hematopoyéticos ..... 22,2 %

Grupo V: Varios ..... 7,7 %

B) Clasificación ABC del consumo de envases de medicamentos

Grupo B: Sangre y org. hematopoyéticos ..... 42,8 %

Grupo N: Sistema nervioso..... 9,0 %

Grupo R: Sistema respiratorio..... 5,5 %

En el grupo J, primero en gasto, están incluidos todos los antiinfecciosos, de alto precio, y entre cuyas indicaciones se encuentra el tratamiento y

la prevención de las infecciones nosocomiales, patología originada en el propio medio hospitalario; el grupo B, segundo en la lista, incluye la fluidoterapia, utilizada en los trastornos hidroelectrolíticos, ácido-base y metabólicos, que muy a menudo aparecen en los pacientes gravemente enfermos, constituyendo también un punto importante de la terapia hospitalaria y, por último, en el grupo V, tercero en importancia, están incluidos los agentes de diagnóstico, de uso generalizado por parte de las distintas especialidades médicas.

Analizando el consumo de medicamentos por envases, el primer lugar lo ocupa el grupo B, con cerca del 50 % del consumo de envases del hospital, lo que le hace, aun a pesar del menor precio con respecto a los grupos J y V, ocupar el segundo lugar en la clasificación del gasto; el grupo N, situado en segundo lugar, está compuesto, entre otros fármacos, por los analgésicos, de extendida utilización, en muchos casos como medicación PRN («Pro Re Nata», en función de la situación clínica), y prescripción, incluso por personal paramédico; mientras que el grupo R, fundamentalmente teofilina, mucolíticos y expectorantes, es el tercero en importancia.

En la tabla II y figura 2 se agrupan y representan, respectivamente, el gasto y consumo de medicamentos clasificados según su normativa de dispensación, apreciándose inequívocamente que

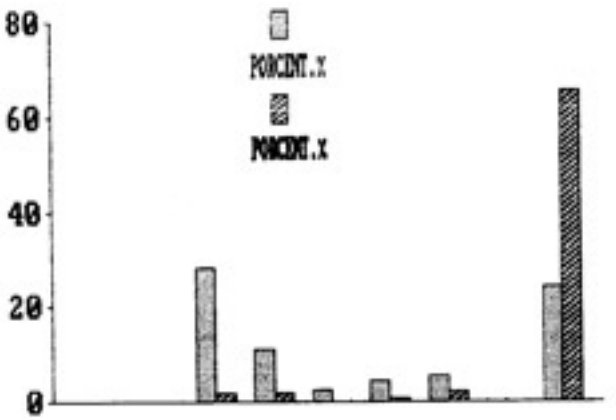

Fig. 2.—Porcentaje de gasto y consumo medicamentos según normativa.

más del 55 % del gasto lo conforman especialidades dispensadas en impresos especiales (medicamentos de especial prescripción —MEP—, antibióticos controlados —AC—, estupefacientes-psicótropos —EP—, etc.), mientras que, por el contrario, el 65 % de los envases de medicamentos consumidos en el hospital se dispensan libremente con el correspondiente impreso de petición de la UC, de entre los cuales destaca el grupo V que por su importancia, tanto económica como sanitaria (elevada incidencia de reacciones adversas graves), requeriría un control individualizado, alcanzándose entonces unos porcentajes del 65 %, aproximadamente, en ambos grupos: gasto de especialidades dispensadas bajo petición individualizada y consumo de envases de medicamentos dispensados libremente.

Por otra parte, a partir de estas dos clasificaciones ABC, se calculó el stock máximo (2X) y mínimo (X), por cama, que deberían encontrarse en las UC:

$$X = \frac{\text{consumo total en período estudio}}{\text{día período} \times \text{número camas}}$$

siempre y cuando no exista una normativa restrictiva que lo impida, fijando un índice de rotación de stocks (IRS) de 4/mes, y sirviendo, estas listas, a su vez, para el diseño de impresos de dispensación de medicamentos a las UC en los que se incluya los medicamentos de la clase A con el nombre registrado (NR) y/o genérico, código nacional (CN), presentación, cantidades máximas peticionables y cantidad dispensada, a cumplimentar por el Servicio de Farmacia, y una serie de líneas, a cumplimentar por la UC, para los correspondientes medicamentos de las clase B y C.

Conclusiones

El análisis del gasto y consumo hospitalario de medicamentos, mediante el uso de la clasificación ABC de los mismos, nos ha permitido establecer las siguientes conclusiones:

1. En cuanto a la gestión de stocks (GS):

— Control del 75 % del gasto y el consumo de envases de medicamentos, mediante un número

Tabla II. Gasto y consumo de medicamentos según normativa

Normativa dispensación	N.º med.	%	N.º med.	%
H. Uso hospitalario	23	27,91	2	1,62
H-AC(*). Uso hosp. + antibiót. contr.	7	10,92	2	1,52
DH. Diagnóstico hospitalario	3	2,36	0	0,00
H-AC(*). Uso hosp. + antibiót. contr.	2	4,14	1	0,65
AC(*). Antibiótico controlado	6	5,48	3	2,16
EP(*). Estupefaciente-psicótropo	0	0,00	2	3,49
Libre	41	24,09	39	65,39

muy reducido de especialidades: 80 y 50, respectivamente.

— Establecimiento de una lista de stocks máximos y mínimos permisibles en los botiquines de las UC, con los fármacos de la clase A, para su aplicación en las revisiones de los mismos.

— Elaboración de impresos normalizados para la dispensación de medicamentos a los distintos servicios médicos, con los artículos de la clase A, actualizables según los resultados de los periódicos análisis de la GS.

— Comprobación de que la burocratización en la dispensación de medicamentos, impresos especiales de petición, no afecta a más del 10 % de los envases suministrados, si bien merece destacar que en un 3-4 % de ellos la normativa favorece y/o exige la duplicidad de las peticiones.

2. En cuanto al buen uso de los medicamentos:

— Realización posterior de EUM de los siguientes fármacos:

- Analgésicos y mucolíticos, analizando las pautas de prescripción, dosificación e indicaciones.
- Antiinfecciosos, analizando la política antibiótica del hospital, su correcto cumplimiento y causas de desviación.

— Necesidad de un mayor control en el caso de los agentes de diagnóstico por su importancia económica y sanitaria.

Bibliografía

1. García Iniesta A y cols. Estudios de utilización de medicamentos. En: Estudios de utilización de medicamentos. Insalud. Madrid 1989; 18-48.
2. Westerholm B. Drug utilization studies. A valuable tool or the optimization of drug therapy and drug control. J Soc Adm Pharm 1983; 1:1-8.
3. García Iniesta A. Evaluación de la utilización de medicamentos. En: XXIX Congreso Nacional de la AEFH. AEFH. Alicante 1984.
4. Andrew M. Utilizaction statistic. A review. En: Progress in clinical pharmacy IV. Ostino G, Martini N y Van der Kleijn E, eds. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press 1982; 95-105.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de la prestación farmacéutica, III. Insalud. Madrid 1985; 32-34.
6. Magraner Cil J y cols. Gestión de stocks en un servicio de Farmacia Hospitalaria: I. Clasificación de los artículos. Revista de la AEFH; 1987; XI (3):161-166.

Gestión de suturas en el hospital: tres años de experiencia

Barreda Hernández D y Benítez Díaz A

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España).

Resumen

Se describe la importancia económica del material de suturas y la variedad de ellos que están disponibles en los hospitales.

Se definen los estándares de gestión de adquisición de este material y se desarrolla el programa establecido en el Servicio de Farmacia.

Se evalúa la gestión en cuanto a la adquisición directa mensual, dispensación por médico y quirófano y consumo.

La introducción y desarrollo de este programa redujo en un 5 % el gasto y en un 50 % el número de suturas en stock en un año.

Palabras clave: ***Gestión. Adquisición. Dispensación. Consumo. Sutura. Aguja.***

Rev O.F.I.L. 1991; 4:250-257

HOSPITAL SUTURE MANAGEMENT: THREE YEARS' EXPERIENCE

Summary

Economic suture materials importance and the variety of them that are available in hospitals were described.

Gestion standards for the adquisition of sutures are defined, and the program stablished by the pharmacy department was developed.

Gestion about monthly direct adquisition, the distribution by doctor and surgery, and the consum, were evaluated.

The introduction and development of this programe reduced by 5 % the economical annual budget and by 50 % the number of stock suture materials.

Key words: ***Gestión. Adquisition. Dispensation. Consumption. Suture materials.***

Introducción

El material de sutura no guarda siempre una relación clara, objetiva y de conexión con el Servicio de Farmacia. Sin embargo, los condicionantes de aseguramiento o garantía de calidad en las prestaciones de asistencia, docentes y de investigación, del Servicio de Farmacia como servicio central clínico del Hospital deberían incluir un control en la dispensación, adquisición y consumo de este material.

En el caso de farmacia y suturas buscamos un sistema organizativo orientado hacia la calidad

Correspondencia: Dolores Barreda.
Servicio de Farmacia.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España).

más que hacia un control de calidad. Y esta evaluación la entendemos en el sentido latino: examen a *posteriori;* y en sentido sajón: guía y acción correcta.

Actualmente, en los hospitales, hay un mayor incremento en el gasto en material sanitario que en el capítulo de medicamentos.

El continuo desarrollo apunta a una mayor tecnificación y a criterios acertados en la selección y utilización del material de sutura, atendiendo a factores de seguridad, calidad, simplicidad, economía y servicio. El farmacéutico de hospital tiene ante sí un campo de actuación profesional interesante, unificando criterios, coordinando factores de calidad, manteniendo relaciones técnicas y de mejor asistencia con otros centros y personal técnico de los laboratorios.

La gestión de suturas implica la implantación de un programa que ayude a decidir la elección entre las más de 16.000 suturas diferentes que hay en el mercado. Hay que realizar una adecuada gestión de stock en relación a la adquisición, dispensación y control del consumo.

Tabla I. Sutura:

Nombre genérico que se da al conjunto de aguja e hilo que se emplea para aproximar los tejidos separados accidental o quirúrgicamente y mantenerlos unidos mientras se efectúa el proceso de cicatrización.

Se habla de una media de 150 a 400 suturas diferentes disponibles en los hospitales; el elevado número de ellas, las más de 150 agujas que son susceptibles de ser engarzadas en cada hilo, cuyos calibres pueden ir desde 9/0 al 7, con 17 posibles grosores llevan a la necesidad de programas de gestión de stock de suturas adecuados a las características de cada centro sanitario (tabla I).

Objetivos

El Hospital Virgen de la Luz es un hospital general con 405 camas. El Servicio de Farmacia es rsponsable de la adquisición y dispensación del material de sutura para el hospital y los centros de asistencia primaria al ser el único hospital del área sanitaria.

La implantación del sistema de gestión de suturas, que se iniciara en 1987 y que hoy sigue en vigor se basó en los siguientes puntos:

— Adaptación de las existencias a necesidades de los quirófanos y servicios de urgencias completados en la ampliación del Hospital.

— Listados de existencias, de stock mínimos y de suturas sin movimiento en los últimos doce meses.

— Aparición de una guía de suturas ilustrativa de las suturas existentes en el centro y normativa para dispensación.

— Análisis del impreso de pedido.

— Listados de consumos por médico, centro de consumo.

— Control de caducidades.

— Adquisición según consumos reales y tiempo de recepción de laboratorios.

En la estructuración interna de las funciones del Servicio de Farmacia se incluyó especificaciones en las funciones de la enfermera sobre cómo llevar o colaborar en la gestión de suturas. Esto se especificó en 1988, evaluando los errores y aciertos. Las directrices siguen hoy vigentes.

Al no disponer de indicadores de calidad de gestión específica para material de suturas, nos propusimos estudiar los mismos que rigen la gestión de stock de medicamentos, fundamentalmente índice de ratio y rotación de stock, entendiendo que los resultados no pueden ser equiparables al 100 %, pues no es lo mismo la gestión de material de suturas que de medicamentos (tabla II).

Tabla II. Parámetros propuestos de gestión

Indice rotación stock:		Importe consumo / Importe inventario
Indice ratio:	%	Importe consumo / Importe adquisiciones

Métodos

Adquisición

Hay tres modalidades de suministro de suturas en un hospital (tabla III).

— Compras mediante concursos públicos.

— Compras mediante concursos restringidos.

— Adquisiciones directas.

Tabla III. Adquisición

Asesor: Farmacéutico de Hospital
1.° Concurso Público
2.° Concurso Restringido
3.° Adquisición Directa

1. Concursos públicos

Los concursos públicos son los más adecuados para artículos fungibles o de un solo uso. En este apartado no parece lógico encuadrar las suturas. Los artículos fungibles incluyen catéteres, guantes, agujas hipodérmicas..., que en general son uniformes, se trata de artículos con mínimas diferencias, mientras que las suturas pueden caracterizarse por su heterogeneidad.

Hacer compras masivas de estas suturas puede presentar un riesgo concreto, ya que las técnicas varían en los quirófanos, los usos y las costumbres. Es difícil comprar por concurso ya que las suturas en su mayor parte no pueden ser objeto de una previsión efectuada con rigor.

De todas las peticiones que pueden llegar a los laboratorios fabricantes, aproximadamente un 10 % son de compras por concurso público, aunque en importancia económica supongan el 34 % de las ventas, y sean un 26 % los hospitales que en 1987 compraron las suturas por este sistema.

2. Concursos restringidos

En este tipo de adquisición se invita a los presuntos proveedores y se sabe con anterioridad qué y cuánto se le va a comprar a cada uno de los señalados. Restringimos el suministro a un presupuesto o designamos un proveedor concreto. Gran número de hospitales españoles (31 %) tienen este sistema.

Un ejemplo puede ser Sevilla, provincia en que 27 hospitales son servidos por otros tantos proveedores; se ha hecho una designación de casas comerciales y se sabe qué sutura concreta va a ser adquirida y a qué proveedor.

Un 31 % de los hospitales españoles adquieren las suturas por este sistema, pero sólo ha podido confirmarse con información de los proveedores, o al menos yo no he podido encontrarlos en otra fuente.

3. Adquisición directa

Suele tener una periodicidad mensual, cada día prolifera más y es prácticamente el resultado de un concurso o de la institucionalización producida por el uso satisfactorio. En el año 1987, un 43 % de los hospitales de la Seguridad Social adquirieron las suturas por este tipo de compras, suponiendo el 64 % de peticiones que los fabricantes recibían.

Sea cual sea el sistema a usar por un centro hospitalario, el farmacéutico debe intervenir, bien directamente porque el Servicio de Farmacia sea quien adquiera, conserve y dispense este material, o bien porque actúe como asesor en el comité de compras y suministros. Ya el profesor Suñé, en 1978, señaló, como una de las conclusiones de los Coloquios de Farmacia Hospitalaria, que el Servicio de Farmacia debe adquirir mensualmente las suturas, pasando una propuesta a la Comisión de Farmacia y Terapéutica para su estudio e informe. Igualmente debe proceder a la conservación y distribución de suturas (tabla III).

Existe una serie de normas de carácter legal que vinculan al Servicio Farmacéutico en este campo. En esencia éstas podían ser:

— Ley de Bases de Sanidad Nacional de 1944. Cuando aquí se habla de artículo de uso medicinal, el término «suturas» parece implícito en su párrafo sexto: «Se considerarán como artículos de uso medicinal aquellas sustancias... y los aparatos y utensilios utilizados corrientemente en la práctica médico-farmacéutica.»

— La O.M. del 5 de mayo de 1965 recoge el listado de existencias mínimas en oficinas de farmacia y en él aparecen suturas de distinto tipo.

— La Orden Ministerial de 1 de febrero de 1977, que regula los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios, cita la responsabilidad técnica de éstos en la adquisición de artículos de uso medicinal, garantizando su calidad y correcta conservación, así como el gasto del Hospital, en estos productos.

— La Circular del Insalud n.º 107/1977 (16 de junio) sobre normalización del material de cura, incluye los artículos de sutura de toda especie, esterilizados. En el mismo sentido se define la circular n.º 77/1981 (23 de octubre).

— En 1983, una Orden Ministerial (13 de junio de 1983) regula los aspectos sanitarios que debe reunir el material o instrumental médico quirúrgico estéril, haciendo mención a las suturas.

— Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, BOE del 29 de abril.

Con estas bases, y previa una petición de la Dirección Médica del Hospital, sugerida por la Dirección de Gestión, se nos solicitó, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, la elaboración de una Guía de Suturas, de características básicas similares en su confección a la Guía Farmacoterapéutica, y el llevar la responsabilidad del control en la adquisición, dispensación y consumo de las suturas en el área sanitaria:

Al constituirse en 1986 una nueva Comisión de Farmacia y Terapéutica en nuestro hospital, de acuerdo a la Orden Ministerial de 1 de marzo de 1985, se acordó que el Servicio de Farmacia continuara con la elaboración de este material.

Con estas condiciones, en noviembre de 1987, se imprimió la primera edición de la Guía de Suturas del Hospital, y periódicamente en las convo-

catorias de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, hay un capítulo dedicado a comentar balances, novedades e incidencias en este campo, junto con la solicitud de cambios de material de suturas por el personal quirúrgico de nuestra area sanitaria.

El efectuar la recopilación del consumo de suturas preguntando en cada sección quirúrgica las preferencias es una tarea muy laboriosa, ¡hay tantas opciones! El arsenal disponible de hilos, marcas, agujas, calibres, y en definitiva de suturas, es abrumador.

No existe en lo concerniente a calidad una homologación de normas y se llega a casos tan paradójicos como que la sutura que es imprescindible en un hospital es rechazada en otros; o lo que es definitivamente muy bueno en un quirófano no es tan bueno en otro cercano en distancia, en uso y en especialización o especialidad.

Adquirir *la sutura ideal* en cada caso, es lo que aspiramos, pero no es tan fácil, ya que la sutura ideal general no existe. En cualquier caso ésta debe reunir ocho puntos importantes, cuyas determinaciones se especifican en la farmacopea americana, en la europea, XXI edición, y de forma específica, aunque no tan exensa, también en el Formulario de Farmacia Militar español encontramos algunas referencias.

Sutura ideal. Características ante su adquisición:

— Esterilidad garantizada.

— Resistencia a la tracción.

— Reducida elasticidad.

— Elevada flexibilidad.

— Uniformidad en calibre.

— Suavidad de superficie.

— Anudado seguro.

— No capilaridad.

— Mínima reacción tisular.

Estas características deben venir avaladas por la casa fabricante con las pruebas pertinentes establecidas.

Partiendo, entonces, de que la sutura ideal no existe como tal, parece bueno que la decisión sobre la adquisición recaiga en más de una persona y que se tenga en cuenta varias premisas:

1.° Las fábricas de suturas lo único que fabrican es el catgut, fibra obtenida a partir del intestino de diversos animales, fundamentalmente de ternera.

2.° El resto de los materiales que venden son adquiridos en grandes complejos textiles que dedican un apartado a esta modalidad.

La fábrica de suturas no suele crear la seda ni las poliamidas ni el lino ni los poliésteres y todas recurren a los mismos proveedores internacionales. Las suturas de las diferentes marcas en hilos no reabsorbibles son tan iguales que —se comenta— pueden aguantar la comparación del microscopio electrónico. Este dato tiene relevancia dada la variación de precios. En ocasiones, el precio viene marcado por factores adyacentes, como estructuras comerciales, aranceles de aduanas, canales de distribución...

La manufacturación de un hilo puede limitarse a cortar una hebra de una determinada longitud, poner la aguja correspondiente y esterilizar el producto final. A una marca de suturas le debemos exigir seriedad comercial, análisis técnico del acabado y servicio eficiente.

3.° *La aguja.* Es una parte importante a la hora de adquirir una u otra sutura. El quirúrgico necesita la adecuada para cada tejido y técnica quirúrgica. Las cuatro secciones fundamentales son *cabeza, cuerpo, hoja* y *punta,* que dan lugar a una gran pluralidad de opciones. El material usado en la fabricación es una aleación de acero; la del acero al carbono es de las más usadas, también las de acero inoxidable. Es necesario una fundición para trabajar el acero, por lo que también las fábricas de suturas —salvo alguna excepción como el Lab. Ethicon— recurren a proveedores coincidentes de agujas. Se necesita agujas fuertes, cada vez más finas, más agudas y con un afilado garantizado.

4.° *Proveedores.* En toda España, salvo variaciones de distribución, contamos con los Lab. Braun-Dexon, Ethicon y Lorca-Marín. Sus ofertas son similares en cuanto a calidades de suturas comunes.

Por lo último expresado nos pareció de interés incluir en la Guía de Suturas una serie de tablas orientativas sobre las agujas en el mercado español, con las equivalencias de una y otra casa comercial, así como para las denominaciones comerciales y también para los precios.

Cuando un quirúrgico quiere una sutura en nuestro hospital lo solicita al Servicio de Farmacia en el impreso oficial, haciendo constar nombre de la sutura, referencia y cantidad. En el citado impreso consta que ha leído la Guía, y por lo tanto tiene conocimiento de las demás suturas existentes similares en el stock del Servicio de Farmacia. En Farmacia recibe la solicitud la enfermera y la pasa a un farmacéutico, que tramita su petición al proveedor o bien lo lleva a la Comisión de Farmacia si de una sutura nueva se tratara. En este último caso necesitaría una justificación firmada. Informada la Comisión se le tramita su resolución al quirúrgico. Pensamos que el informe debe realizarse por un Subcomité de Suturas dependiente de la Comisión de Farmacia (Fig. I).

Farmacia tramita, por adquisición directa bimen-

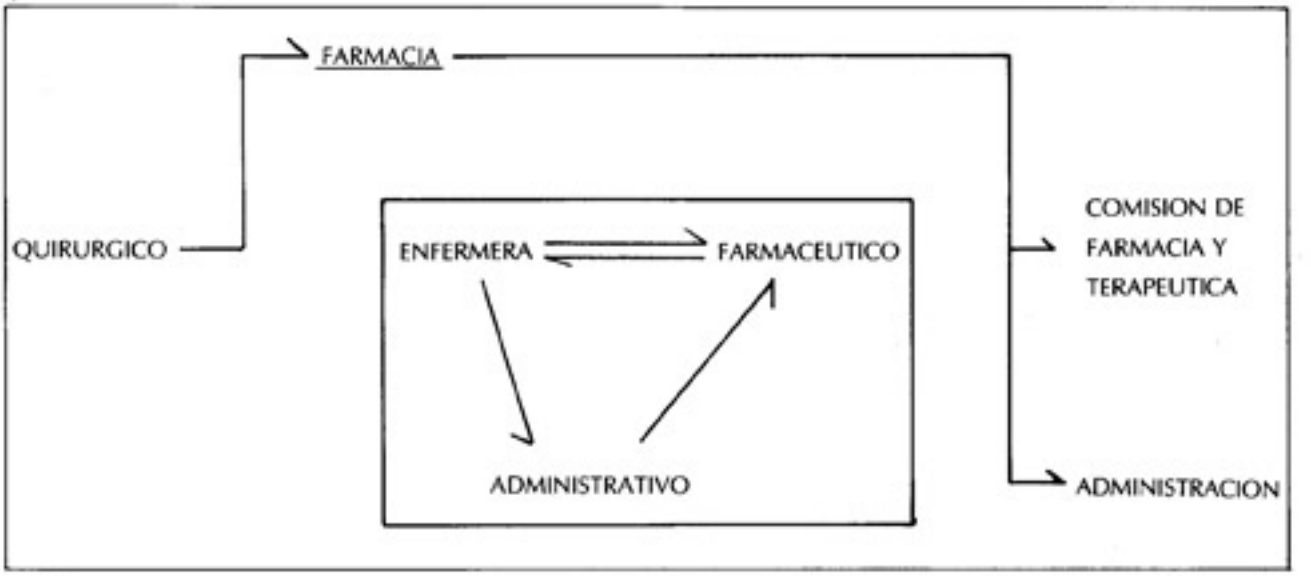

Fig. 1.

sual, la petición, quedando constancia para qué Servicio Quirúrgico y qué médico realiza la propuesta de adquisición. Cuando el pedido se recibe se le da entrada, anotando cantidad, precio y caducidad, como si de un medicamento se tratara.

En la experiencia diaria descubrimos que la calidad, y más la diferencia de calidad de una y otra sutura, se encuentra, en ocasiones, en los pequeños detalles, de cuidado y de meticulosidad, de presentación..., y no es tangible, tanto es así, que con frecuencia los expertos se dejan guiar por los que conocen más que por lo que ven o pueden averiguar.

Dispensación

Una vez recibido el vale de petición de material de sutura, si es de los designados en la Guía, es dispensado por la enfermera, a continuación el administrativo da salida, teniendo en cuenta nombre, calibre, cantidad, lote, médico y Servicio. (tabla IV).

El almacén del Servicio de Farmacia tiene una sección dedicada exclusivamente al material de suturas y su colocación es igual que en la Guía, de mayor a menor calibre, primero las absorbibles y luego las no absorbibles, y dentro de ello primero las naturales y luego las sintéticas. Las suturas son susceptibles de infinidad de apartados; pueden clasificarse atendiendo a:

— Naturales y sintéticas (según su naturaleza).

— Traumáticas y atraumáticas (según su estructura).

— Reabsorbibles y no reabsorbibles (según permanencia en el organismo).

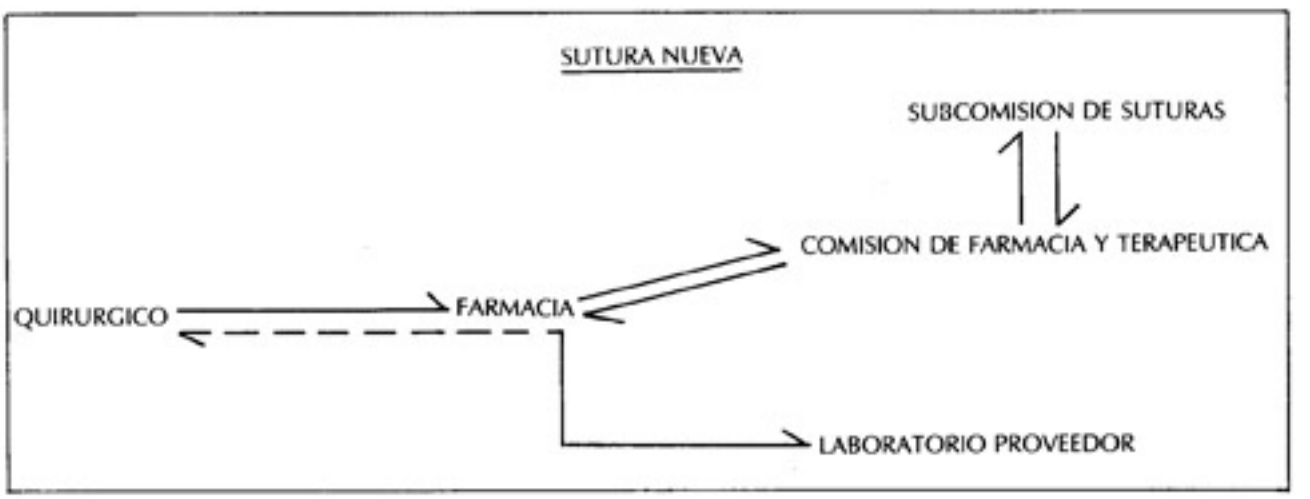

Fig. 2.

Tabla IV.

Instituto Nacional de la Salud
Hospital Virgen de la Luz
Cuenca
Servicio de Farmacia
Pedido de material de suturas

Revisada la Guía de Suturas del Hospital y la tabla de precios comparativos se solicita:

Descripción	Laboratorio	Cantidad
*7224 seda C-19	Braun-Dexon	1 0
55484 seda (TR-60)	Lorca-Marín	2 2
55482 seda (TR-60)	Lorca-Marín	2 2

* Sustitución 7224 por 55185 (N.º 0, C-20)

Nota: En caso de que sea una sutura nueva no incluida en la GUIA, justifíquese su petición.

— Monofilares y multifilares (según su acabado).

— Baratas y caras (según coste).

— Las cotidianas y las de contadas oportunidades (según consumo).

— Las nacionales y las extranjeras (según procedencia geográfica).

En nuestro Hospital elegimos esta clasificación en aras de la operatividad tanto en teoría como en los papeles; en la Guía la colocación es idéntica a la que puede encontrarse en las estanterías, y se sigue igual en el fichero contable que estamos informatizando en estos momentos. De esta forma, al lado de una sutura concreta están colocadas las que son similares en características de hilos y agujas, independientemente de las marcas comerciales.

Mensualmente se hace un balance de los dispensado que sirve de base para preparar el pedido nuevo; este balance se informa en la Comisión de Farmacia y Terapéutica, incluyéndose lo dispensado para atención primaria, a los centros del area sanitaria (fig. 2).

Tabla V.

Hospital Virgen de la Luz
Servicio de Farmacia

Consumo	1987	1988	1989
Total	154.330.662	191.434.434	200.758.239
Suturas	19 %	13 %	11 %
Hemoderivados	4,14 %	4,25 %	6,05 %
N.º suturas diferentes	290 (100 %)	140 (49 %)	125 (11 %)
Stock suturas final año	17.005.721	15.045.362	10.744.449

El almacén de suturas queda por tanto organizado de la manera siguiente:

S. Absorbibles:

- Naturales:
  - Catgut
    - Normal-simple
    - crómico
- Sintéticas:
  - Ac. Poliolicólico
  - Poliglactín 910
  - Poligluconato

S. no absorbibles:

- Naturales:
  - Seda
  - Lino y algodón
- Sintéticas:
  - Poliéster
    - Monofilar
    - Trenzado
  - Polipropileno
    - Monofilar
  - Poliamidas:
    - Nylon
    - Supramid

S. Metálicas:

- Acero
- Máquinas grapadoras

Varios

Dentro de cada apartado, primero las traumáticas y luego las atraumáticas y siempre de mayor a menor calibre.

Cada sutura tiene su lugar en unas estanterías colocadas en un sistema «U», rotulada cada espacio con una etiqueta que relaciona referencia, nombre, calibre, aguja y proveedor.

Consumo

Realizamos una evaluación de consumo, fundamentalmente burocrática, buscando un sistema organizativo orientado hacia la calidad, en colaboración de quirúrgicos y Administración (tabla V).

En 1987 el consumo de suturas de nuestro Hospital supuso un 19,4 % del presupuesto total del Servicio de Farmacia. Esto supone un montante económico importante; por comparación señalamos que el consumo de medicamentos homoderivados supuso el 5 %. Esta puede ser una de las

Tabla VI. Gestión de stock de suturas (1989)

Adquisición total	20.208.599
Consumo total	22.106.269
Número de suturas	125
Stock final de año	10.744.449
Indice de rotación de stock	2
Indice de ratio %	1
Devolución por falta de movimiento	11 (equivale a 7 millones)
Control de caducidades	12
Reuniones de la Comisión	8

razones por las que desde el Departamento de Suministros agradecen esta tarea, para ellos engorrosa porque se encontraban con datos técnicos que desconocían, y también porque a la vez les aportamos una información que antes no disponían (tabla VI).

Se realiza un balance mensual por laboratorio proveedor, por Servicio Quirúrgico y por médicos. Este balance se eleva a la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que lo tramita a la Dirección Médica y a la Dirección de Gestión para proceder a los pagos (tabla VII).

Tabla VII. Indicadores de calidad

	Indice rotación stock	Indice ratio %	Consumo (mill. ptas.)	Adquisiciones (mill. ptas.)
1987	1,41	1,00	24	24
1988	1,65	1,12	25	28
1989	2,05	1,09	22	20

Efectuar un protocolo del consumo de material de suturas es un trabajo concienzudo, el conocer qué utiliza en cada intervención cada cirujano es hacer un cálculo de probabilidad entre tantas opciones como tiene el arsenal de hilos, agujas y un sinfin de nombres comerciales.

A veces puede ser que una sutura sea rechazada porque se ha consumido erróneamente. Por ejemplo, si un catgut cuya flexibilidad estándar es de 1,1 vueltas se somete a una torsión superior, se romperá. El tema no está en el catgut, sino en la elección que no fue bien realizada, debería haberse optado por una sutura de ácido poliglicólido o una seda.

Razonamientos similares podría hacerse respecto a otras propiedades mecánicas, de capilaridad, superficie..., o propiedades biológicas de adherencia bacteriana.

Por el momento no cuento con datos suficientes para saber si en este sentido el consumo es correcto, pero pensamos que son datos de interés en aras a una mayor racionalización en el uso del material de suturas.

Discusión y resultados

Estudiamos cómo se puede llevar a cabo la adquisición, dispensación, conservación, almacenaje adecuado y consumo de material de suturas.

También evaluamos la realidad existente en nuestro hospital por listados de consumo por quirófano, balances administrativos...

Todo esto nos inclinó a una adquisición directa bimensual del material de suturas, que se revisa en la Comisión de Farmacia y Terapéutica (Subcomisión de Sutura); una dispensación con un impreso normalizado, informativo y ágil a la vez, que facilita una petición racional; un almacén independiente, ordenado de forma sencilla, y criterios organizativos establecidos y un control de consumo en base al impreso establecido.

El sistema establecido, aunque con defectos que esperamos corregir, ha permitido en los tres años que está funcionando normalizar las peticiones en el hospital y en los centros de atención primaria. Reducir el número de suturas en un 50 y en un 11 %, respectivamente, en los años sucesivos. Partimos de 290 ítems que en 1988 se convirtieron en 140, y en el año siguiente en 125.

Los indicadores de rentabilidad el índice de ratio y la rotación de stock, como el stock de suturas, ha experimentado mejoras objetivas (tabla VIII), que distando de ser ideales van alcanzando valores más aceptables: el índice de rotación de stock ha variado de 1,41 a 2,05. Así como se ha mantenido un índice de ratio próximo a 1.

Con respecto al stock, ha descendido parcialmente su montante económico y globalmente ha pasado de significar el 19 % del gasto total en farmacia Hospitalaria en 1987, a un 13 % en 1988, hasta un 11 % en 1989.

El gasto ha descendido de forma significativa, a pesar de haberse incrementado el número de intervenciones y la subida de precios de las suturas.

Por último, mantenemos una información periódica y actualizada del consumo por quirúrgicos, quirófanos y centros de atención primaria del material de suturas.

Conclusiones

1. El establecimiento de un sistema de gestión del material de suturas requiere un seguimiento y un sistema organizativo en el que directa o indirectamente debe participar el farmacéutico de hospital.

2. La coordinación con los Servicios Quirúrgicos es importante, en especial en la elaboración de una Guía de Suturas.

3. El disponer de un almacén de suturas exclusivo y las revisiones periódicas favorecen la calidad del sistema implantado, lo que permitió en el primer año la reducción del 50 % del material de sutura disponible y un 5 % el presupuesto económico anual, control económico que se ha mantenido en los tres años de estudio.

4. El seguimiento en este periodo de tres años 1987-1988-1989 nos hace pensar que estamos en la

línea adecuada, con un control continuado sobre el sistema implantado que permita mejoras periódicas que incluyen reducción del gasto económico.

Bibliografía

1. Selva J. Material médico-quirúrgico de uso hospitalario. XXIX Congreso Nacional de la SEFH. Alicante 1984.
2. Barreda D, Benítez A. Guía de suturas. Hospital Virgen de la Luz. Insalud E. 1ª ed. Cuenca 1988.
3. Farmacopea norteamericana. USP. Ed. XXI. 1981.
4. Farmacopea española. Ed. IX. 1957.
5. Formulario español de Farmacia Militar. Ed. VII. 1948.
6. Selva J y Sastre JJ. Manual de suturas. Ed. Lorca-Marín. Murcia 1984.
7. N.C. 107/77 (16-6). INP. Normalización del material de curas. 1977.
8. Krukowxki-ZH y cols. Polydiosave or polypropylene for closure of midline abdominal incisions: a prospective comparative clinical trial. Br J Surg Sep 1987.
9. Maknouky y cols. In vitro comparison of the properties of polydioxanona, polyglicolic acid and catgut sutures in sterile and infected urine. J Urol Oct 1987.
10. Catálogo de Parafarmacia 89. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacia. Madrid 1989.
11. Martínez MA y cols. Implantación de un programa en el sistema de gestión de medicamentos. Desarrollo I. Rev SEFH 1988; XII:4.
12. Poveda Andrés JL y cols. Implantación de un programa de gestión de medicamentos. Garantía de calidad II. Rev SEFH 1989; XIII:2.
13. Cabanzón LM y Temes JL. Indicadores de medida para la evaluación y el control de la gestión económica de un Servicio de Farmacia Hospitalaria. Rev Todo Hospital 1989; 2.
14. Lacasa C, Rove C, Carreras MJ, Gómez MR y Suñe JM. Participación del farmacéutico de Hospital en la gestión del material sanitario. Rev SEFH 1989; XIII:333-338.

INFORMACION O.F.I.L.

V Congreso O.F.I.L.

Alicante (España), 21, 22 y 23 de mayo de 1992

PROGRAMA PROVISIONAL

LA FARMACIA DEL AYER

Jueves 21 de mayo de 1992

Presidente: Prof. J. M.ª Suñé.
Coordinador: Dra. E. Bel.

TEMAS

— FILATELIA: Dr. V. Baixauli (Valencia).
Dr. G. Griffenhagen (Washington, USA).
— ALBARELOS: Dr. J. Saldaña (Huelva).
— NUMISMATICA, BIBLIOGRAFILIA, INSTRUMENTAL.
— FARMACIAS ANTIGUAS, MUSEOS Y CATEDRAS DE HISTORIA DE LA FARMACIA.

CONFERENCIAS

«Historia de la farmacia de la Plaçeta de San Cristofol».
Ilmo. Sr. A. Soler (Alicante).
«La farmacia del Palacio Real de Madrid».
Prof. M.ª E. Alegre (Madrid).
«Introducción de las drogas americanas en la terapia europea».
Prof. J. L. Valverde (Granada).
Prof. F. Giral (México DC).
«La farmacia en la guerra civil española».
Dr. R. Jordi (Barcelona).

EXPOSICIONES

Las exposiciones de los laboratortios harán referencia al historial de la empresa. Se instalará sistema de alta seguridad.

ASESORES

Dr. J. M.ª Mulet (Castellón de la Plana).
Dr. V. Schiaffino (Pietra Liguri, Savona, Italia).

LA FARMACIA DE HOY

Viernes 22 de mayo de 1992

Presidentes: Dr. A. Herreros de Tejada.
Coordinador: Dr. J. M.ª Gutiérrez de la Riva.

CONFERENCIAS

«Educación sanitaria sobre medicamentos».
Dr. M. Rogers (Londres).
«Información de medicamentos».
Dra. M.ª A. Soares (Portugal).
«Preparación de citostáticos en dosis unitarias».
Dr. D. Andersen (Houston, Texas, USA).
«Cooperación farmacéutica sobre actividades educativas».
Dra. V. Paris (Caracas, Venezuela).
«Aplicaciones clínicas de la farmacocinética».
Prof. A. Arancibia (Santiago de Chile).
«Nutrición artificial».
Dra. A. M.ª Méndez (Buenos Aires).
«Una farmacopeia para América Latina».
Prof. A. Prates e Silva (Natal, Brasil).
«Interacciones de medicamentos en farmacología clínica».
Prof. R. Rondanelli y Prof. D. Savio (Pavía, Italia).
«Estudio sobre utilización de medicamentos».
Dr. L. Shoup (Detroit, Michigan, USA).

LA FARMACIA DEL FUTURO

Sábado 23 de mayo de 1992

Presidente: Dr. A. Iñesta.
Coordinador: Dra. C. Selva.

TEMAS

«Desafío de futuro para la profesión farmacéutica»
«De la rebotica a la robótica».

CONFERENCIAS

«Automatización, robótica e inteligencia artificial en la farmacia práctica».
Prof. K. Barker (Atlanta, Georgia, USA).
«Cooperación internacional en la normalización de la terminología científica».
Dra. A. Irizazábal (ICYT, Madrid).
«Las nuevas tecnologías aplicadas a la enseñanza de la farmacia clínica».
Prof. H. Manasse (Chicago, Illinois, USA).
«Los falsos amigos en la traducción de textos».
(Conferenciante por designar).
«El farmacéutico especialista en farmacoterapia».
Dra. M. Rodríguez de Brittner (Huelva).
«Farmacología en medicina geriátrica preventiva».
Prof. Dr. J. Miguel (Alicante).
«Nuevos desafíos para la profesión farmacéutica».
Prof. Dra. C. Domecq (Vicepresidenta de O.F.I.L., Santiago de Chile).

MESAS REDONDAS

«Cooperación internacional para progreso profesión farmacéutica».
Dr. J. Oddis (FIP, Washington, USA).
Dr. J. Ronda (O.F.I.L., Alicante).
Dra. L. M. Gutiérrez (San Juan de Puerto Rico).
«Corporaciones europeas».
Dr. M. Nedergaard (Bellerup, Dinamarca).
Ilmo. Sr. J. E. Ruiz Favieres (Alicante).
«Fundaciones farmacéuticas».
Ilmo. Sr. L. Arranz (Madrid).

Todos los conferenciantes dispondrán de traducción simultánea español-inglés e inglés-español.

Secretaría Científica
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante
Tel. 96-520 95 46
Secretaría Técnica
Inter-Congres. Tel. 93-514 10 69

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 o en que colaboramos, como los próximos a celebrar en septiembre de 1991 en Washington, y 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. y para ello envía el formulario.

ORGANIZACION DE FARMACEUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS (O.F.I.L.)

SOCIOS ESPAÑOLES: Dr. Joaquín Ronda. Jorge Juan, 8. 03002 ALICANTE (España)

SOCIOS PORTUGUESES: Dra. María Augusta Soares. Rua Santa Catarina, 2-4. 1200 LISBOA (Portugal)

SOCIOS LATINOAMERICANOS: Delegado de O.F.I.L. en su país o bien Doctor A. Iñesta, Presidente de O.F.I.L. Atenea, 34. 28220 MAJADAHONDA (Madrid) España.

NOMBRE _____ APELLIDOS _____

DIRECCION DE TRABAJO _____

_____ TELEF. _____

DIRECCION PARTICULAR _____

_____ TELEF. _____

Sólo para socios españoles:
DATOS PARA DOMICILIACION BANCARIA: Banco o Caja de Ahorros, N.° Sucursal, Domicilio de la Sucursal, Cuenta Corriente o Ahorro n.°, Nombre titular de la cuenta.

Fecha _____ Firma _____

Cuota anual, España: 2.500 ptas. Banco de Santander. Oficina Urbana n.° 1. C/ Cervantes, 3. Alicante. N.° de cuenta 28.314, o talón nominativo o domiciliación bancaria. Socios portugueses y latinoamericanos: 20.00 US$

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.

Los trabajos originales deberán ser remitidos al director de la Revista: Dr. A. Iterreros de Tejada. Hospital 12 de Octubre. Servicio de Farmacia. 28041 Madrid (España).

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:

a) Título del trabajo.
b) Nombre y apellidos del autor o autores.
c) Centro de trabajo donde ha sido realizado.
d) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

3. En su segunda página deberá constar:

a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.
b) Palabras clave en español.
c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.
d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

Los nombres de revistas citados en la lista de 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 unitary tract infections. Med Lett Drug Ther 1985; 40:201-203.

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

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psysiology. 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 in-

dicará 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 contraceptivos 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) Larcen 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 maügnant 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 de 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.